VANZANT
GEFITINIB 250 MG

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto contiene: Gefitinib 250 mg
Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Povidona, Laurilsulfato de sodio, Estearato de magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Triacetina, Óxido de hierro rojo, Óxido de hierro amarillo, Dióxido de titanio

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Inhibidor de la proteína quinasa; Código ATC: L01XE02

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
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.

FARMACOCINÉTICA
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.
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.

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 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 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 clearance 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 observó 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.

ENSAYOS CLÍNICOS
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[1] con cáncer de pulmón a células no pequeñas avanzado (estadio IIIB o IV) con histología de adenocarcinoma, ex fumadores ocasionales (dejaron de fumar ≥ 15 años atrás y fumaban ≤ 10 paquetes año) o no fumadores (ver Tabla 1).
[1]China, Hong Kong, Indonesia, Japón, Malasia, Filipinas, Singapur, Taiwán y Tailandia.

Tabla 1:
Resultados de eficacia para Gefitinib versus carboplatino/paclitaxel en el ensayo IPASS

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

a Los valores presentados son para Gefitinib frente a carboplatino/paclitaxel.
b "m" es la mediana en meses. Los números entre corchetes son intervalos de confianza del 95% para el índice de riesgo (IR)
N Número de pacientes aleatorizados.
IR Índice de riesgo (IR < 1 a favor de Gefitinib)

Los resultados de calidad de vida variaron según el estado de mutación del EGFR. En pacientes con mutación positiva del EGFR, experimentaron una mejoría significativamente mayor en la calidad de vida y en los síntomas del cáncer del pulmón vs carboplatino/paclitaxel (Ver Tabla 2)

Tabla 2:
Resultados de calidad de vida para Gefitinib versus carboplatino/paclitaxel en el ensayo IPASS

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

Los resultados de los índices del resultado del ensayo ("Trial Outcome Index") avalaban los resultados de FACT-L y LCS.
a Los valores presentados son de Gefitinib 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, Gefitinib mostró valores superiores de SLP (sobrevida libre de progresión),TRO, QoL y alivio de síntomas sin diferencia significativa en la supervivencia global en comparación con carboplatino/paclitaxel en pacientes no tratados previamente, con cáncer de pulmón a células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, cuyos tumores albergaron mutaciones activadoras de la tirosina quinasa del EGFR.

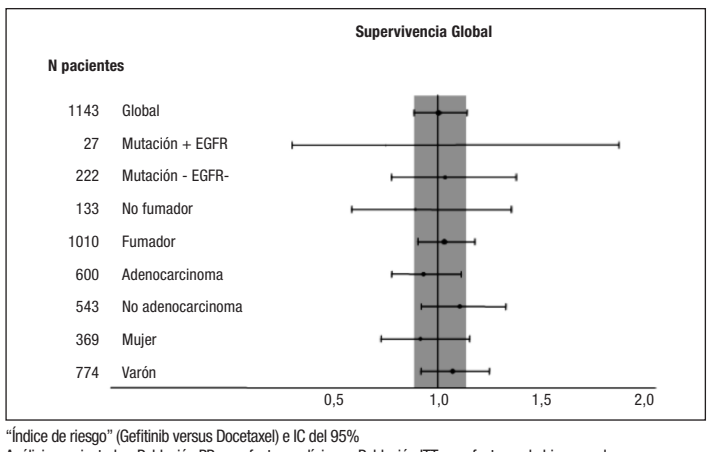
Pacientes tratados
El ensayo fase III aleatorizado INTEREST fue llevado a cabo en pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas localmente avanzado o metastásico que habían recibido previamente quimioterapia basada en platino. En la población global, no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre Gefitinib y docetaxel (75 mg/m²) en términos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tasas de respuesta objetiva (ver Tabla 3).

Tabla 3:
Resultados de eficacia para Gefitinib versus docetaxel en el ensayo INTEREST

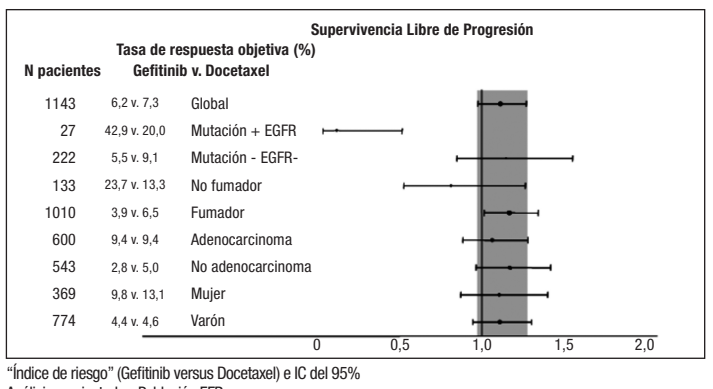
Población	N	Tasas de respuesta objetiva e IC del 95% para la diferencia entre tratamientos [a]	Supervivencia libre de progresión[ab]	Variable principal supervivencia global [ab]
Global	1.466	9,1% vs 7,6% [-1,5%, 4,5%]	IR 1,04 [0,93; 1,18] 2,2 m vs 2,7 m p = 0,4658	IR 1,020 [0,905; 1,159][c] 7,6 m vs 8,0 m p = 0,7332
Mutación positiva del EGFR	44	42,1% vs 21,1% [-8,2%, 46,0%]	IR 0,16 [0,05; 0,49] 7,0 m vs 4,1 m p = 0,0012	IR 0,83 [0,41; 1,67] 14,2 m vs 16,6 m p = 0,6043
Mutación negativa del EGFR	253	6,6% vs 9,8% [-10,5%, 4,4%]	IR 1,24 [0,94; 1,64] 1,7 m vs 2,6 m p = 0,1353	IR 1,02 [0,78; 1,33] 6,4 m vs 6,0 m p = 0,9131
Asiáticos[c]	323	19,7% vs 8,7% [3,1%, 19,2%]	IR 0,83 [0,64; 1,08] 2,9 m vs 2,8 m p = 0,1746	IR 1,04 [0,80; 1,35] 10,4 m vs 12,2 m p = 0,7711
No asiáticos	1.143	6,2% vs 7,3% [-4,3%, 2,0%]	IR 1,12 [0,98; 1,28] 2,0 m vs 2,7 m p = 0,1041	IR 1,01 [0,89; 1,14] 6,9 m vs 6,9 m P = 0,9259

a Los valores presentados son para Gefitinib frente a docetaxel
b "m" es la mediana en meses. Los números entre corchetes son intervalos de confianza del 95% para el índice de riesgo (IR) de supervivencia global en la población global, o en otros casos intervalos de confianza del 95% para IR
c Intervalo de confianza enteramente por debajo del margen de no inferioridad de 1,154
N Número de pacientes aleatorizados.
IR Índice de riesgo (IR < 1 a favor de Gefitinib)

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



"Índice de riesgo" (Gefitinib versus Docetaxel) e IC del 95%
Análisis no ajustado - Población PP para factores clínicos - Población ITT para factores de biomarcadores



"Índice de riesgo" (Gefitinib versus Docetaxel) e IC del 95%
Análisis no ajustado - Población EFR

El ensayo fase III aleatorizado ISEL, fue llevado a cabo en pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas avanzado que habían recibido 1 ó 2 regímenes de quimioterapia y que eran refractarios o intolerantes al régimen recibido más recientemente. Se comparó Gefitinib más el mejor tratamiento de soporte frente a placebo más el mejor tratamiento de soporte. Gefitinib no prolongó la supervivencia en la población global. Los resultados de supervivencia difirieron según el hábito tabáquico y raza (ver Tabla 4).

Tabla 4: Resultados de eficacia para Gefitinib versus placebo en el ensayo ISEL

Población	N	Tasas de respuesta objetiva e IC del 95% para la diferencia entre tratamientos [a]	Tiempo hasta el fracaso del tratamiento[ab]	Variable principal supervivencia global [abc]
Global	1.692	8,0% vs 1,3% [4,7%, 8,8%]	IR 0,82 [0,73; 0,92] 3,0 m vs 2,6 m p = 0,0006	IR 0,89 [0,77; 1,02] 5,6 m vs 5,1 m p = 0,0871
Mutación positiva del EGFR	26	37,5% vs 0% [-15,1%, 61,4%]	IR 0,79 [0,20; 3,12] 10,8 m vs 3,8 m p = 0,7382	IR NC NA vs 4,3 m
Mutación negativa del EGFR	189	2,6% vs 0% [-5,6%, 7,3%]	IR 1,10 [0,78; 1,56] 2,0 m vs 2,6 m p = 0,5771	IR 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%]	IR 0,55 [0,42; 0,72] 5,6 m vs 2,8 m p = 0,0001	IR 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%]	IR 0,89 [0,78; 1,01] 2,7 m vs 2,6 m p = 0,0707	IR 0,92 [0,79; 1,06] 5,0 m vs 4,9 m p = 0,2420
Asiáticos[d]	342	12,4% vs 2,1% [4,0%, 15,8%]	IR 0,69 [0,52; 0,91] 4,4 m vs 2,2 m p = 0,0084	IR 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%]	IR 0,86 [0,76; 0,98] 2,9 m vs 2,7 m p = 0,0197	IR 0,92 [0,80; 1,07] 5,2 m vs 5,1 m P = 0,2942

a Los valores presentados son de Gefitinib frente a placebo.
b "m" es la mediana en meses. Los números entre corchetes son intervalos de confianza del 95% para el índice de riesgo (IR)
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 el índice de riesgo (IR) de supervivencia global ya que el número de acontecimientos es demasiado escaso.
NA No alcanzado.
IR "Índice de riesgo" (IR < 1 a favor de Gefitinib).

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 positivo del EGFR (ver Tabla 5). Los pacientes asiáticos también tienen una alta incidencia de tumores con mutación positiva del EGFR.

Tabla 5:
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+ – 47/716 (7%) de los fumadores son M+
Histología	< 0,0001	4,4 veces mayor en adenocarcinoma que en no adenocarcinoma	– 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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
El tratamiento con VANZANT se debe iniciar y supervisar por un médico con experiencia en empleo de terapias antineoplásicas.
La posología recomendada es un comprimido de 250 mg una vez al día. Si se olvida una dosis de VANZANT, 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 omitida. Los pacientes no deben tomar una dosis doble (dos dosis al mismo tiempo) para compensar la dosis omitida.

Población pediátrica
La seguridad y eficacia de Gefitinib en niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido determinada.

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 en plasma no aumentaron en pacientes con aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina o bilirrubina elevadas debido a metástasis hepáticas.

Insuficiencia renal
Menos del cuatro por ciento (<4%) de Gefitinib y sus metabolitos se excretan a través del riñón. No se llevaron a cabo estudios clínicos con Gefitinib en pacientes con insuficiencia renal grave ni los que están en hemodiálisis. En pacientes con un clearance de creatinina ≤ 20 ml/min los datos disponibles son limitados y se aconseja precaución y monitoreo en el uso.

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

Metabolizadores lentos del CYP2D6
En pacientes que se conoce que presentan genotipo metabolizador lento del CYP2D6 no está recomendado un ajuste específico de dosis, pero estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles reacciones adversas.

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. Los pacientes que no puedan tolerar el tratamiento tras la interrupción de la terapia, deben discontinuar el tratamiento con Gefitinib y se considerará un tratamiento alternativo.

Forma de administración
El comprimido se puede tomar con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora cada día. El comprimido puede ser tragado entero con agua o si la administración de los comprimidos enteros no es posible, pueden ser administrados como una dispersión en agua (no carbonatada). No deben usarse otros líquidos. Sin triturarlo, 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.

Contraindicaciones
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Lactancia

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

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)
En el 1,3% de pacientes que reciben Gefitinib, se ha observado EPI, que puede ser de aparición aguda, y que en algunos casos ha sido mortal. Si los pacientes presentan un empeoramiento de los síntomas respiratorios como disnea, tos y fiebre, se debe interrumpir la terapia con Gefitinib y se debe evaluar al paciente inmediatamente. Si se confirma la EPI, se debe discontinuar el tratamiento con Gefitinib y tratar adecuadamente al paciente.
En un estudio farmacoepidemiológico caso-control japonés que incluyó a 3.159 pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas 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 Gefitinib o quimioterapia): fumador, mal estado funcional (PS ≥ 2), pulmón normal reducido evidenciado por TAC (≤ 50%), diagnóstico reciente de cáncer de pulmón a células no pequeñas (< 6 meses), EPI preexistente, edad avanzada (≥ 55 años) y coexistencia de enfermedad cardíaca. Se observó un riesgo aumentado de EPI en los pacientes tratados con Gefitinib con respecto a los tratados con quimioterapia predominantemente durante las 4 primeras semanas de tratamiento (OR ajustada 3,8; IC del 95%:1,9 a 7,7); a partir de entonces el riesgo relativo fue más bajo (OR ajustada 2,5; IC al 95%: 1,1 a 5,8). El riesgo de mortalidad entre los pacientes tratados con Gefitinib o que recibían quimioterapia y que desarrollaron EPI fue mayor en pacientes con los siguientes factores de riesgo: fumador, pulmón normal reducido evidenciado por TAC (≤ 50%), EPI preexistente, edad avanzada (≥ 65 años), y áreas extensas adheridas a la pleura (≥ 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. 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.

Trastornos gastrointestinales
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.
Suspender Gefitinib en caso de diarrea grave o persistente (hasta 14 días).

Perforación gastrointestinal
Se produjo perforación gastrointestinal en tres (0,1%) de los 2462 pacientes tratados con Gefitinib durante los ensayos clínicos. Se debe interrumpir permanentemente el uso de Gefitinib en pacientes que desarrollen perforación gastrointestinal.

Trastornos oculares
Trastornos oculares, incluida la queratitis: aconsejar a los pacientes que se comuniquen a la mayor brevedad con su centro de atención médica si desarrollan síntomas oculares, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor en los ojos, ojos rojos o cambios en la visión.

Trastornos cutáneos
Se han informado afecciones ampollosas, incluidas necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson y eritema multiforme, con el tratamiento con Gefitinib.
El tratamiento con Gefitinib se debe interrumpir o discontinuar si el paciente desarrolla afecciones ampollosas o exfoliativas graves.

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

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

Los datos de estudios *in vitro* indican que Gefitinib tiene el potencial de inhibir la repolarización cardíaca (por ejemplo el intervalo QT). La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida.
Los resultados de un estudio de fototoxicidad *in vitro* han mostrado que Gefitinib puede tener potencial fototóxico.

Precauciones en el uso:
Posibles hemorragias
Se debe aconsejar a los pacientes que consulten a un médico de inmediato si experimentan hemorragia nasal o pulmonar, presencia de sangre al toser.

Hemorragia gástrica
Se debe aconsejar a los pacientes que consulten a un médico de inmediato si los pacientes experimentan hemorragia gástrica que se evidencia por las heces de color oscuro.

Hemorragia del tumor
Carcinoma de cabeza y Cuello de células escamosas: Existe un mayor riesgo de hemorragia en el tumor.

Eventos tipo leucemia
Los datos actualmente disponibles no contienen información satisfactoria para establecer una relación causal entre esos eventos y el uso de Gefitinib.

Información importante sobre algunos de sus componentes
Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Evento cerebrovascular
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 un ependimoma en un ensayo con Gefitinib sólo. No se ha establecido un aumento del riesgo de hemorragia cerebral en pacientes adultos con CPNM que reciben Gefitinib.

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 glipoproteína p (Pgp). Los datos disponibles no sugieren ninguna consecuencia clínica de este hallazgo *in vitro*.
Las sustancias que inhiben el CYP3A4 pueden disminuir el aclaramiento de Gefitinib. La administración concomitante de inhibidores potentes de la actividad del CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa, claritromicina, telitromicina) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Gefitinib. El aumento puede ser clínicamente relevante ya que las reacciones adversas están relacionadas con la dosis y la exposición. En pacientes con un genotipo metabolizador lento del CYP2D6 el aumento podría ser más alto. En voluntarios sanos, el tratamiento previo con itraconazol (un inhibidor potente del CYP3A4) dio lugar a un aumento de un 80% en el AUC medio de Gefitinib. En aquellos casos en que se esté administrando el tratamiento de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4, el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado para detectar posibles reacciones adversas a Gefitinib.
No existen datos sobre el tratamiento concomitante con un inhibidor del CYP2D6, pero inhibidores potentes de esta enzima podrían aumentar en unas dos veces las concentraciones plasmáticas de Gefitinib en metabolizadores rápidos del CYP2D6. 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 su eficacia. 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%.
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 ≥ 5, dio lugar a una reducción del AUC medio de Gefitinib de un 47%.

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 (Índice Internacional Normalizado) y/o acontecimientos hemorrágicos.
Los pacientes tratados con Warfarina deben ser monitorizados para detectar posibles cambios del tiempo de protrombina.

Fertilidad, embarazo y lactancia
Fertilidad
Se debe aconsejar a mujeres en edad fértil de no quedar embarazadas durante el tratamiento.
Embarazo
No existen datos sobre el uso de Gefitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial para humanos. Gefitinib no debe usarse durante el embarazo. Se debe aconsejar a mujeres en edad fértil de no quedar embarazadas durante el tratamiento.
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. Gefitinib está contraindicado durante la lactancia, por lo tanto ésta debe interrumpirse mientras se esté recibiendo tratamiento con Gefitinib.

Carcinogésis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad
En estudios en ratas se observó una reducción en la fertilidad en hembras para una dosis de 20 mg/kg/día.
Estudios publicados han mostrado que ratones genéticamente modificados, que carecen de expresión del EGFR, muestran defectos de desarrollo, relacionados con inmadurez epitelial en una variedad de órganos incluyendo la piel, tracto gastrointestinal y pulmón. Cuando se administró Gefitinib a ratas durante la organogénesis, no se produjeron efectos sobre el desarrollo embriofetal a la dosis más alta (30 mg/kg/día). Sin embargo en conejos, 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 ratas 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 radioactividad en la leche fueron de 11 a 19 veces mayores que en la sangre.
Gefitiniob 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 de 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 el ratón 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.

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

REACCIONES ADVERSAS
En el análisis combinado de los ensayos clínicos fase III ISEL, INTEREST e IPASS (2.462 pacientes tratados con Gefitinib) las reacciones adversas al medicamento (RAMs) más frecuentemente notificadas, que ocurren en más del 20% de los pacientes, fueron diarrea y reacciones cutáneas (incluyendo rash, acné, sequedad cutánea y prurito). Las RAMs normalmente ocurren durante el primer mes de tratamiento y son generalmente reversibles. Aproximadamente el 8% de los pacientes tuvieron una RAM grave (criterios comunes de toxicidad, [CTC] grado 3 ó 4). Aproximadamente el 3% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a una RAM.
La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) ha ocurrido en el 1,3% de los pacientes, con frecuencia grave (CTC grado 3-4). Se han notificado casos que han sido mortales.
El perfil de seguridad presentado en la Tabla 6 está basado en el programa de desarrollo clínico y la experiencia postcomercialización de Gefitinib. Las reacciones adversas han sido asignadas, donde ha sido posible, a las categorías de frecuencia en la Tabla 6 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 Gefitinib).
Las frecuencias de aparición de reacciones adversas se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100); raros (≥ 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 (ver Tabla 6).

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)
En el ensayo INTEREST, la incidencia de reacciones adversas del tipo de la EPI fue de un 1,4% (10) pacientes en el grupo de Gefitinib vs un 1,1% (8) en el grupo de docetaxel. Una reacción del tipo de 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 postcomercialización en Japón (3.350 pacientes) la tasa notificada de reacciones adversas de tipo EPI en pacientes que recibían Gefitinib fue 5,8%. La proporción de reacciones adversas tipo EPI con resultado mortal fue 38,6%.
En un ensayo clínico fase III abierto (IPASS) en 1.217 pacientes en el que se comparó Gefitinib frente a la combinación de quimioterapia carboplatino/paclitaxel como primera línea de tratamiento en pacientes seleccionados en Asia con cáncer de pulmón a células no pequeñas avanzado, la incidencia de reacciones adversas de tipo EPI fue de un 2,6% en el brazo de tratamiento con Gefitinib versus un 1,4% en el brazo de tratamiento con carboplatino/paclitaxel.

Tabla 6: Reacciones adversas

Reacciones adversas por órgano y sistemas y frecuencia		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia leve o moderada (CTC grado 1 ó 2).
Trastornos oculares	Frecuentes	Conjuntivitis, blefaritis y sequedad ocular*, principalmente leve (CTC grado 1).
	Poco frecuentes	Erosión corneal reversible y a veces en asociación con crecimiento aberrante de las pestañas.
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hemorragia, como epistaxis y hematuria.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial (1,3 %), a menudo grave (CTC grado 3-4). Se han notificado casos con resultados mortales.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, principalmente leve o moderada (CTC grado 1 ó 2).
		Vómitos, principalmente leves o moderados (CTC grado 1 ó 2).
		Náuseas, principalmente leves (CTC grado 1).
		Estomatitis, predominantemente de naturaleza leve (CTC grado 1).
	Frecuentes	Deshidratación secundaria a diarrea, náuseas, vómitos o anorexia.
		Sequedad de boca*, predominantemente leve (CTC grado 1).
	Poco frecuentes	Pancreatitis, perforación gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Elevaciones de la alanina aminotransferasa, principalmente de leves a moderadas.
	Frecuentes	Elevaciones de la aspartato aminotransferasa, principalmente leves a moderadas.
		Elevaciones de la bilirrubina total, principalmente leves a moderadas.
	Poco frecuentes	Hepatitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Reacciones cutáneas, principalmente rash pustuloso leve o moderado (CTC grado 1 ó 2), a veces con picor y sequedad cutánea, incluyendo fisuras cutáneas sobre una base eritematosa.
	Frecuentes	Alteración de las uñas.
		Alopecia.
	Poco frecuentes	Reacciones alérgicas**, incluyendo angioedema y urticaria.
	Raras	Afecciones bullosas, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens Johnson y eritema multiforme.
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Elevaciones analíticas asintomáticas de creatinina en sangre.
		Proteinuria.
		Cistitis
	Raras	Cistitis hemorrágica
Trastornos generales	Muy frecuentes	Astenia, predominantemente leve (CTC grado 1).
	Frecuentes	Pirexia.

La frecuencia de RAMs relacionadas con valores anormales de laboratorio se basa en pacientes con un cambio en los parámetros relevantes de laboratorio de 2 ó más grados de los CTC respecto al valor basal.
* Esta reacción puede ocurrir asociada a otras condiciones de sequedad (principalmente reacciones cutáneas) observadas con Gefitinib.
** La incidencia global de reacciones adversas de reacción alérgica notificada en el análisis combinado de los ensayos ISEL, INTEREST e IPASS fue del 1,5 % (36 pacientes). Catorce de los 36 pacientes fueron excluidos de la frecuencia notificada, ya que sus informes contenían pruebas de que la etiología de la reacción no era alérgica o de que la reacción alérgica era resultado del tratamiento con otro medicamento.

Sobredosificación
No hay tratamiento específico en el caso de una sobredosis por Gefitinib y no están establecidos los posibles síntomas de sobredosis. Sin embargo, en ensayos clínicos fase I, un número limitado de pacientes fueron tratados con dosis diarias de hasta 1.000 mg. Se observó un aumento en la frecuencia y gravedad de algunas de las reacciones adversas, principalmente diarrea y rash cutáneo. Las reacciones adversas asociadas con la sobredosis deben ser tratadas sintomáticamente; en particular debe controlarse adecuadamente la diarrea grave.
En un ensayo, un número limitado de pacientes fueron tratados semanalmente con dosis de 1.500 mg a 3.500 mg. En este ensayo la exposición a Gefitinib no aumentó con el incremento de la dosis, los acontecimientos adversos fueron en su mayoría leves a moderados en cuanto a la gravedad, y fueron consecuentes 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 Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247
Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063
Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777
Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica" Tel.: (0221) 451-5555

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

VANZANT
GEFITINIB 250 MG

Comprimidos recubiertos
Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

Composición:
Cada comprimido recubierto contiene: Gefitinib 250 mg
Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Povidona, Laurilsulfato de sodio, Estearato de magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Triacetina, Óxido de hierro rojo, Óxido de hierro amarillo, Dióxido de titanio.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.
– Conserve esta información, ya que puede tener que volver a leerlo.
– Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO
– Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otra persona.
– Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en este prospecto.

Qué es VANZANT y para que se utiliza
VANZANT 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.

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

Qué necesita saber antes de empezar a tomar VANZANT
No tome VANZANT si:
– Es alérgico (hipersensible) a Gefitinib o a cualquiera de los demás componentes indicados en la composición del medicamento.
– Está en período de lactancia.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico antes de empezar a tomar VANZANT si:
– Tiene o ha tenido cualquier otro problema de pulmón. Algunos problemas pulmonares pueden empeorar durante el tratamiento con VANZANT.
– Alguna vez ha tenido problemas en su hígado.

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

Uso de VANZANT con otros medicamentos
Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.
En particular, informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:
– Fenitoína o carbamazepina (para la epilepsia).
– Rifampicina (para la tuberculosis).
– Itraconazol (para infecciones por hongos).
– Barbitúricos (un tipo de medicamento empleado para problemas de sueño).
– Plantas medicinales que contienen Hierba de San Juan (Hypericum perforatum, usado para la depresión y ansiedad).
– Inhibidores de la bomba de protones, antagonistas-H2 y antiácidos (para úlceras, indigestión, ardor de estómago y para reducir ácidos en el estómago).
– 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.

Embarazo y lactancia
Consulte a su médico antes de tomar este medicamento si está embarazada, puede estarlo o está en período de lactancia.
Se recomienda que evite quedarse embarazada durante el tratamiento con VANZANT, ya que este medicamento puede causar daño a su bebé.
No tome VANZANT si está en período de lactancia.

Conducción y uso de máquinas
VANZANT 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.

Información importante sobre algunos de sus componentes
Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Cómo tomar VANZANT
Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.
En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.
– 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 VANZANT.

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 bébalo.

Si toma más VANZANT del que debe
Si ha tomado más comprimidos de los que debía, contacte con su médico inmediatamente.
"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247
Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063
Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Si olvidó tomar VANZANT
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 una dosis olvidada.
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

Los posibles efectos adversos de VANZANT
Al igual que todos los medicamentos, VANZANT puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.
Estos efectos adversos pueden ocurrir con ciertas frecuencias, que se definen de la siguiente manera:
– Muy frecuentes: que afectan a más de 1 de cada 10 pacientes
– Frecuentes: que afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes
– Poco frecuentes: que afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes
– Raros: que afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes
– Muy raros: que afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes
– Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Informe inmediatamente a su médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos ya que puede necesitar tratamiento médico urgente:
– Reacción alérgica (poco frecuentes), particularmente si los síntomas incluyen cara, lengua o garganta hinchadas, dificultades para tragar, nódulos en la piel pruriginosos (ronchas), habones (bultos que causan picor y aparecen en la piel) 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 VANZANT 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. Esto puede significar que tiene una úlcera en la superficie del ojo (córnea). Retracción de las pestañas.

Informe a su médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos:
Efectos adversos muy frecuentes
– Diarrea
– Vómitos
– Náuseas
– Reacciones cutáneas como erupción de tipo acné, a veces con picor y sequedad de piel
– Pérdida de apetito
– Debilidad
– Sequedad, enrojecimiento o dolor de boca
– Aumento del enzima hepático alanina aminotransferasa en los análisis de sangre; si este incremento es demasiado elevado, su médico puede recomendarle que deje de tomar VANZANT.
Efectos adversos frecuentes
– Sequedad, enrojecimiento o picazón en los ojos
– Enrojecimiento y dolor de párpados
– Problemas en las uñas
– Pérdida de cabello
– Fiebre
– Hemorragia (como sangrado por la nariz o sangre en su orina)
– Proteínas en su orina (se detecta en un análisis de orina)
– Aumento de bilirrubina y de otra enzima hepática conocida como aspartato aminotransferasa en los análisis de sangre; si este incremento es demasiado elevado, su médico puede recomendarle que deje de tomar VANZANT.
– Aumento de niveles de creatinina en los análisis de sangre (relacionado con la función del riñón).
– Cistitis (sensación de quemazón al orinar y necesidad de orinar de forma frecuente y urgente).

Efectos adversos poco frecuentes
– Inflamación del páncreas. Los síntomas incluyen dolor muy grave en la parte superior del área del abdomen 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). A pesar que este efecto es poco frecuente algunos pacientes han fallecido debido a ello.
– Perforación gastrointestinal.

Efectos adversos raros
– Inflamación de los vasos sanguíneos de la piel. Esto puede tener la apariencia de hematoma o zonas de erupción cutánea que no desaparecen tras presionarlas.
– Cistitis hemorrágica (sensación de quemazón al orinar y necesidad de orinar de forma frecuente y urgente, con presencia de sangre en la orina).

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Cómo debo conservar el medicamento
Conservar en su envase original, en un lugar seco, a temperatura ambiente entre 15º y 30º C.

Presentación del medicamento
Envases conteniendo: 30 comprimidos recubiertos.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

"Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños"
"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 58.800

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.
Elaborado en: Laprida Nº 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires
Fecha última revisión: 28/08/2018

MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.
Ruta Panamericana Km 36,5 (B1619IEA) Garín, Pdo. de Escobar, Pcia. de Buenos Aires. Tel: 03327–452629
M3060620
www.microsules.com.ar