**AUTORIZAŢIE DE PUNERE PE PIAŢĂ NR. 13809/2021/01-02-03** *Anexa 2*

**Rezumatul caracteristicilor produsului**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Phrompo 250 mg comprimate filmate

**2. COMPOZIȚIE CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat conține gefitinib 250 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 163,5 mg.

Fiecare comprimat conține sodiu 1,9 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimate filmate.

Comprimate filmate rotunde de culoare brun, biconvexe ,cu diametrul de 11 mm, marcate cu G9FB 250 pe o față.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicații terapeutice**

Phrompo este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar non-microcelular (NSCLC) local avansat sau metstazat cu mutații activatoare ale EGFR-TK (vezi pct. 4.4).

**4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu Phrompo trebuie inițiat șisupravegheat de către un medic cu experiență în utilizarea tratamentelor antineoplazice.

Doze

Doza recomandată pentru Phrompo este un comprimat de 250 mg pe zi. e

Dacă se omite administrarea unei doze, aceasta trebuie administrată imediat ce pacientul își amintește. Dacă au rămas mai puțin de 12 ore până la administrarea următoarei doz, pacientul nu trebuie să-şi administreze doza omisă. Pacienții nu trebuie să-şi administreze o doză dublă (două doze în același timp) pentru a compensa doza omisă.

*Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Phrompo la copiii și adolescenții cu vârsta de sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există nicio indicaţie relevantă pentru administrarea gefitinib la copii şi adolescenţi în cazul indicației NSCLC.

*Insuficiența hepatică*

Pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (Child-Pugh B sau C) determinată de ciroză au concentraţii plasmatice crescute de gefitinib. Aceşti pacienţi trebuie strict monitorizaţi

pentru apariţia reacţiilor adverse. Concentraţiile plasmatice ale gefitinibului nu au fostmai mari la pacienţii cu valori crescute ale aspartat transaminazei (ASAT), fosfatazei alcaline şi bilirubinei induse de metastazele hepatice (vezi pct. 5.2).

*Insuficiența renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală cu un clearance al creatininei >20

ml/min. Deoarece nu sunt disponibile suficiente date cu privire la pacienţii cu un clearance al

creatininei ≤20 ml/min, se recomandă precauţie în cazul administrării Phrompo la aceşti

pacienţi (vezi pct. 5.2).

*Vârstnici*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei în funcţie de vârstă (vezi pct. 5.2).

*Metabolizatori lenți prin intermediul CYP2D6*

Nu sunt recomandate ajustări specifice ale dozei la pacienții cunoscuți cu genotip de metabolizatori lenți prin intermediul CYP2D6, dar acești pacienți trebuie strict monitorizați pentru apariția reacțiilor adverse (vezi pct. 5.2).

*Ajustarea dozei din cauza riscului de toxicitate*

Situaţia pacienţilor cu diaree greu tolerată sau cu reacţii adverse cutanate poate fi rezolvată printr-o

întrerupere de scurtă durată a tratamentului (până la 14 zile), urmată de reluarea administrării dozei de

250 mg (vezi pct. 4.8). În cazul pacienților care nu tolerează tratamentul după întreruperea temporară a terapiei, administrarea gefitinib trebuie oprită definitiv şi trebuie avut în vedere un tratament alternativ.

Mod de administrare

Comprimatul poate fi administrat pe cale orală cu sau fără alimente, de preferat la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Comprimatul poate fi înghițit întreg cu o cantitate suficientă de apă sau, în cazul în

care nu este posibilă administrarea comprimatelor întregi, acestea pot fi dizolvate în apă (necarbogazoasă). Nu se vor folosi alte tipuri de lichide. Comprimatul trebuie pus în jumătate de pahar cu apă, fără a fi zdrobit.

Se agită din când în când paharul până la dizolvarea comprimatului (poate dura maximum 20 de minute). Soluţia obţinută trebuie administrată imediat după dizolvarea completă a comprimatului (în maxim 90 de minute). Paharul trebuie clătit cu jumătate de pahar cu apă, care trebuie de asemenea administrată. Soluţia poate fi administrată şi printr-o sondă nazo-gastrică sau de gastrostomă.

**4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau oricare din excipienții enumerați la pct. 6.1.

Alăptarea (vezi pct. 4.6).

**4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Când se ia în considerare utilizarea Phrompo pentru tratamentul NSCLC local avansat sau

Metastazat , este important ca evaluarea mutaţiei EGFR a ţesutului tumoral să fie făcută la toţi pacienţii.

Dacă o mostră tumorală nu este evaluată, atunci poate fi utilizat ADN circulant tumoral (ADNct) obţinut din mostre de sânge (plasmă).

Numai un test(teste) robust(e), sigur(e) şi sensibil(e) cu utilitate demonstrată pentru determinarea

statusului mutaţiei EGFR sau ADNct trebuie utilizat(e) pentru a evita determinările fals negative sau

fals pozitive (vezi pct. 5.1).

*Boala ă interstițială pulmonar (BIP)*

La 1,3 % dintre pacienţii trataţi cu gefitinib a fost observată apariţia bolii interstiţiale pulmonare (BIP),

uneori cu debut acut, şi care în unele cazuri a fost letală (vezi pct. 4.8). În cazul agravării simptomelor

respiratorii, cum sunt dispneea, tusea şi febra, tratamentul cu Phrompo trebuie întrerupt şi

pacientul trebuie investigat imediat. Dacă se confirmă prezenţa BIP, tratamentul cu Phrompo

trebuie întrerupt şi trebuie administrat tratamentul adecvat.

Într-un studiu farmacoepidemiologic japonez de tip caz-control pe 3159 de pacienți cu NSCLC(non-small cell lung cancer) tratați cu gefitinib sau chimioterapie care au fost urmăriți timp de până la 12 săptămâni, s-au identificat următorii factori de risc pentru apariţia BIP (indiferent dacă pacientul a primit gefitinib sau chimioterapie):

fumat, indice de performanţă mic (SP ≥2), volum pulmonar redus apreciat la examenul CT (≤ 50 %), NSCLC (non small cell lung cancer) recent diagnosticat (< 6 luni), BIP preexistentă, vârsta (≥ 55 ani) şi afecţiunile cardiace concomitente. Un risc crescut de BIP ca urmare a administrării de gefitinib comparativ cu chimioterapie a fost observat mai ales în timpul primelor 4 săptămâni de tratament (rata ajustată a RO 3,8; IÎ 95 % 1,9 – 7,7); după această perioadă riscul relativ a fost mai mic (rata ajustată a RO 2,5; IÎ 95 % 1,1 – 5,8). Riscul de mortalitate la pacienţii care au dezvoltat BIP în timpul tratamentului cu gefitinib 250 mg comprimate filmate sau în timpul chimioterapiei, a fost mai mare la cei cu factori de

risc asociaţi: fumat, volum pulmonar redus apreciat la examenul CT (≤ 50 %), BIP preexistentă, vârstă

înaintată (≥ 65 ani) şi zone extinse aderente la pleură (≥ 50 %).

*Hepatotoxicitate și insuficiență hepatică*

Au fost observate modificări ale valorilor testelor funcţionale hepatice (inclusiv creştere a valorilor

alanin aminotransferazei, aspartat aminotransferazei, bilirubinei), mai puţin frecvent cu manifestări de

hepatită (vezi pct. 4.8). Au fost raportări izolate de insuficienţă hepatică care în unele cazuri au avut

evoluţie letală. Prin urmare, se recomandă monitorizarea periodică a funcţiei hepatice. Gefitinib

trebuie utilizat cu prudenţă în cazul unor modificări uşoare până la moderate ale funcţiei hepatice.

Dacă modificările sunt severe, trebuie avută în vedere întreruperea temporară a tratamentului.

S-a demonstrat că disfuncţia hepatică provocată de ciroză determină creşterea concentraţiilor

plasmatice de gefitinib (vezi pct. 5.2).

*Interacţiuni medicamentoase* Inductorii CYP3A4 pot creşte metabolizarea gefitinib şi reduce concentraţiile plasmatice ale gefitinibului.

Din acest motiv, administrarea concomitentă de inductori ai CYP3A4 (de exemplu fenitoină,

carbamazepină, rifampicină, barbiturice sau preparate pe bază de plante medicinale care conţin

sunătoare/Hypericum perforatum) poate reduce eficacitatea medicamentului şi trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

La pacienţii cu genotip de metabolizori lenţi prin intermediul CYP2D6, tratamentul cu un inhibitor

puternic al CYP3A4 poate duce la creşterea marcată a concentraţiilor plasmatice ale gefitinib. La

iniţierea tratamentului cu un inhibitor de CYP3A4, pacienţii trebuie atent monitorizaţi pentru reacţiile

adverse la gefitinib (vezi pct. 4.5).

La unii pacienţi trataţi concomitent cu warfarină şi gefitinib au fost observate creşteri ale INR

(International Normalised Ratio) şi/sau evenimente hemoragice (vezi pct. 4.5). Pacienţii trataţi

concomitent cu warfarină şi gefitinib trebuie frecvent monitorizaţi pentru detectarea variaţiilor

timpului de protrombină (TP) sau INR

Medicamentele care determină creşteri semnificativ susţinute ale pH-ului gastric, cum ar fi inhibitorii

de pompă de protoni şi antagoniştii receptorilor H2 pot reduce biodisponibilitatea şi concentraţiile

plasmatice ale gefitinib, scăzându-i astfel eficacitatea. Administrarea regulată de antiacide în preajma

administrării gefitinib poate avea un efect simila (vezi pct. 4.5 și 5.2).

Date din studiile clinice de fază II, unde s-au utilizat concomitent gefitinib și vinorelbină, indică faptul că gefitinib poate exacerba efectul neutropenic al vinorelbinei.

*Alte precauții pentru administrare*

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală imediată dacă prezintă diaree severă sau persistentă, greață, vărsături sau anorexie, deoarece acestea pot conduce la deshidratare. Aceste simptome trebuie tratate în funcţie de situaţia clinică (vezi pct. 4.8).

Pacienţii care prezintă semne şi simptome sugestive de keratită cum sunt următoarele afecţiuni acute

sau în curs de agravare: inflamaţia ochilor, lăcrimare, sensibilitate la lumină, vedere înceţoşată, durere

oculară şi/sau eritem ocular trebuie să se adreseze urgent unui specialist oftalmolog.

Dacă diagnosticul de keratită ulcerativă este confirmat, tratamentul cu gefitinib trebuie întrerupt, iar

dacă simptomele nu se rezolvă, sau dacă simptomele reapar la reintroducerea tratamentului cu

gefitinib, trebuie luată în considerare întreruperea definitivă a tratamentului.

Într-un studiu de fază I/II care a evaluat tratamentul cu gefitinib şi radioterapie la copii şi adolescenţi

cu glioame maligne de trunchi cerebral nou diagnosticate sau cu glioame maligne supratentoriale

incomplet rezecate, au fost raportate 4 cazuri (1 letal) de hemoragii la nivelul sistemului nervos central

(SNC) din 45 de pacienţi înrolaţi. Un alt caz de hemoragie la nivelul SNC a fost raportat la un copil cu

ependimom, într-un studiu cu gefitinib în monoterapie. Nu a fost stabilit un risc crescut de hemoragie

cerebrală la pacienţii adulţi cu NSCLC (non-small cell lung cancer) trataţi cu gefitinib

Au fost raportate cazuri izolate de perforaţie gastro-intestinală la pacienţii trataţi cu gefitinib. În cele

mai multe cazuri aceasta este asociată cu alţi factori de risc, inclusiv medicaţie concomitentă precum

steroizi sau AINS, antecedente de ulcer gastro-intestinal, vârsta, fumatul sau prezenţa metastazelor

intestinale la nivelul locului de perforaţie.

*Phrompo conține lactoză.*

Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție glucoză-galactoză nu ar trebui să ia acest medicament.

*Phrompo conține croscarmeloză de sodiu și laurilsulfat de sodiu*

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, adică practic „nu conţine sodiu”.

**4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Metabolizarea gefitinib se realizează pe calea izoenzimei CYP3A4 a citocromului P450 (în principal),

cât şi pe calea CYP2D6.

*Substanțe active care pot crește concentrația plasmatică a gefitinib.*

Studiile *in vitro* au arătat că gefitinib este substrat al p-glicoproteinei (Pgp). Datele disponibile nu sugerează nicio consecință clinică a acestei constatări *in vitro*.

Substanţele care inhibă CYP3A4 pot reduce clearance-ul gefitinib. Administrarea concomitentă cu

inhibitori puternici ai activităţii CYP3A4 (cum sunt ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibitori

de protează, claritromicină, telitromicină) poate creşte concentraţiile plasmatice ale gefitinib. Creşterea

poate fi relevantă clinic deoarece reacţiile adverse se corelează cu doza şi durata expunerii. Creşterea

poate fi mai mare la pacienţii cu genotip de metabolizatori lenţi prin intermediul CYP2D6. La

voluntarii sănătoşi, tratamentul anterior cu itraconazol (un inhibitor puternic al CYP3A4) a determinat

o creştere de 80 % a ASC medii a gefitinib. În cazul tratamentului concomitent cu inhibitori puternici

ai CYP3A4, pacientul trebuie monitorizat atent pentru detectarea reacţiilor adverse ale gefitinib.

Nu sunt disponibile date privind tratamentul concomitent cu inhibitori ai CYP2D6, dar inhibitorii

puternici ai acestei enzime pot determina dublarea concentraţiilor plasmatice ale gefitinib la pacienţii

cu metabolizare extensivă pe calea CYP2D6 (vezi pct. 5.2). În cazul iniţierii tratamentului concomitent cu un inhibitor puternic al CYP2D6, pacientul trebuie monitorizat atent pentru detectarea

reacţiilor adverse.

*Substanțe active care pot scădea concentrația plasmatică a gefitinib.*

Inductorii CYP3A4 pot stimula metabolizarea şi pot scădea concentraţiile plasmatice ale gefitinib,

reducând astfel eficacitatea gefitinib.

Trebuie evitată administrarea concomitentă a inductorilor

CYP3A4 [de exemplu fenitoină, carbamazepină, rifampicină, barbiturice sau sunătoare (Hypericum

perforatum)]. Tratamentul anterior cu rifampicină (un inductor puternic al CYP3A4) la voluntari

sănătoşi a scăzut ASC medie a gefitinib cu 83 % (vezi pct. 4.4).

Substanţele care provoacă o creştere semnificativ susţinută a valorilor pH-ului gastric pot reduce

concentraţiile plasmatice de gefitinib şi scădea astfel eficacitatea gefitinib. Dozele mari de antiacide cu

durată scurtă de acţiune pot avea un efect similar în cazul în care sunt administrate regulat în preajma

momentului de administrare a gefitinib. Administrarea concomitentă a gefitinib şi ranitidină la doze care au provocat creşteri susţinute ale pH-ului gastric ≥ 5 a determinat o scădere cu 47 % a ASC medii

a gefitinib la voluntarii sănătoşi. (vezi pct. 4.4 și 5.2).

*Substanțe active a căror concentraţie plasmatică poate fi modificată de gefitinib*

Studiile in vitro au demonstrat că gefitinib are un potenţial limitat de a inhiba CYP2D6. Într-un

studiu clinic, pacienţilor li s-a administrat concomitent gefitinib şi metoprolol (un substrat al

CYP2D6). Această administrare concomitentă a determinat o creştere cu 35 % a expunerii la

metoprolol. O astfel de creştere ar putea fi relevantă pentru substraturile CYP2D6 cu indice

terapeutic îngust. În cazul utilizării concomitente de substraturi ale CYP2D6 şi gefitinib, se va avea

în vedere modificarea dozei substratului CYP2D6, mai ales pentru medicamentele cu indice

terapeutic îngust.

Gefitinib inhibă in vitro transportorul proteinei BCRP, dar relevanţa clinică a acestui lucru nu

este cunoscută

*Alte interacțiuni*

S-a raportat creşterea INR şi/sau evenimentele hemoragice la o serie de pacienţi trataţi concomitent

cu warfarină (vezi pct. 4.4).

**4.6 Fertilitate, sarcină și alăptare**

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să nu rămână însărcinate în timpul tratamentului.

Sarcina

Nu există date cu privire la utilizarea gefitinib la femeile însărcinate. Studiile la animale au arătat toxicitate reproductivă (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru oameni nu este cunoscut. Phrompo nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă gefitinib se excretă în laptele matern. S-a detectat acumularea gefitinib şi a

metaboliţilor săi în laptele femelelor de şobolan (vezi pct 5.3). Gefitinib este contraindicat pe perioada

alăptării, şi, prin urmare alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu gefitinib (vezi pct. 4.3).

**4.7 Efectele asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaj**

În timpul tratamentului cu gefitinib a fost raportată apariţia asteniei.

Prin urmare, pacienţii care prezintă acest simptom trebuie să manifeste prudenţă în conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor

**4.8 Reacţii adverse**

Rezumat al profilului de siguranță

Pe baza datelor cumulate provenind din studiile clinice de fază III ISEL, INTEREST şi IPASS (2462

pacienţi trataţi cu gefitinib 250 mg comprimate filmate) reacţiile adverse la medicament (RAM)

raportate cel mai frecvent, survenite la peste 20 % dintre pacienţi, sunt diareea şi reacţiile cutanate

(care includ erupţii cutanate tranzitorii, acnee, xerodermie şi prurit). De obicei, RAM survin în prima

lună de tratament şi sunt în general reversibile. Aproximativ 8 % dintre pacienţi au prezentat o RAM

severă (grad 3 sau 4 conform criteriilor uzuale de toxicitate [Common Toxicity Criteria, CTC)].

Aproximativ 3 % dintre pacienţi au întrerupt tratamentul din cauza unei RAM..

Boala interstiţială pulmonară (BIP) a survenit la 1,3 % dintre pacienţi, fiind frecvent severă (grad 3-

4 CTC). Au fost raportate cazuri cu evoluţie letală. BIP

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Profilul de siguranţă prezentat în Tabelul 1 are la bază programul de dezvoltare clinică pentru gefitinib

şi experienţa după punerea pe piaţă. Reacţiile adverse au fost clasificate în categorii de frecvenţă în

Tabelul 1 unde este posibil, pe baza incidenţei Evenimentelor Adverse (EA) comparabile raportate într-o bază de date cumulată, obţinută din studiile clinice de fază III – ISEL, INTEREST şi IPASS

(2462 pacienţi trataţi cu gefitinib 250 mg comprimate filmate).

Frecvenţele de apariţie a reacţiilor adverse sunt definite ca: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥

1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000); foarte rare (<

1/10000); cu frecvenţă necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei categorii de frecvență,reacţiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a

gravităţii

**Tabel 1 Reacții adverse**

|  |
| --- |
| **Reacții adverse grupate pe sisteme de organe și categorii de frecvență** |
| Tulburări de metabolism și nutriție | Foarte frecvente | Anorexie ușoară sau moderată(CTC grad 1 sau 2) |
| Tulburări oculare | Frecvente | Conjunctivită, blefarită și uscăciune oculară\*, în principal ușoare (CCT grad 1) |
| Mai puţinfrecvente | Eroziune corneană, reversibilă și uneori asociată cu creștere anormală a genelor |
| Keratită (0,12%) |
| Tulburări vasculare | Frecvente | Hemoragii, cum sunt epistaxis sau hematurie |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | Frecvente | Boală pulmonară interstițială (1,3%), adesea severă (CCT grad 3-4). Au fost raportate cazuri evoluţie letală. |
| Tulburări gastrointestinale | Foarte frecvente | Diaree, în principal ușoară sau moderată (CTC grad 1 sau 2) |
| Vărsături, în principal ușoară sau moderată (CTC grad 1 sau 2) |
| Greață, în principal ușoară (CTC grad 1) |
| Stomatită, predominant de natură ușoară (CTC grad 1) |
| Frecvente | Deshidratare, secundară diareei, greței, vărsăturilor sau anorexiei |
| Uscăciunea gurii\*, predominant ușoară (CCT grad 1) |
| Mai puţinfrecvente | Pancreatită |
| Perforație gastrointestinală |
| Tulburări hepatobiliare | Foarte frecvente | Creșterea alanin-aminotransferazei, în principal ușoară sau moderată |
| Frecvente | Creșterea aspartat-aminotransferazei, în principal ușoară sau moderată |
| Creșterea bilirubinei totale, în principal ușoară sau moderată |
| Mai puţin frecventefrecvente | Hepatită\*\* |
| Tulburări ale pielii și țesutului subcutanat | Foarte frecvente | Reacții cutanate, în principal ușoare sau moderate (CTC grad 1 sau 2), de tip erupţii pustuloase, însoţite uneori de prurit și, xerodermie, inclusiv fisuri cutanate pe o bază eritematoasă |
| Frecvente | Modificări ale unghiilor |
| Alopecie |
|  |  | Reacții alergice (1,1%), inclusiv angioedem și urticarie |
| Mai puţin frecvente | Eritrodisestezie palmo-plantară(sindrom mână-picior) |
| Rare | Epidermoză buloasă inclusiv necroliză epidermică toxică, sindrom Steven Johnson și eritem multiform |
| Vasculită cutanată |
| Tulburări renale și urinare | Frecvente | Creșteri asimptomatice ale valorilor creatininei sanguine |
| Proteinurie |
| Cistită |
| Rare | Cistită hemoragică |
| Tulburări generale și probleme la locul de administrare | Foarte frecvente | Astenie, predominant ușoară (CT grad 1) |
| Frecvente | Febră |

Frecvența reacțiilor adverse legată de de tipul anomaliilor testelor de laborator se bazează pe datele provenite de la pacienți care au prezentat, faţă de momentul iniţial, o modificare a parametrilor relevanţi de laborator de 2 sau mai multe grade CTC.

\*Această reacție adversă poate apărea în asociere cu alte boli (în principal reacții cutanate) observate în

asociere cu gefitinib.

\*\*Aceasta include raportări izolate de insuficiență hepatică care a condus în unele cazuri la rezultate letale.

*Boala interstițială pulmonară (BIPP)*

În studiul INTEREST, incidența evenimentelor de tip BIP a fost de 1,4% (10) în grupul tratat cu gefitinib comparativ cu 1,1% (8) pacienți din grupul cu docetaxel. Un eveniment de tip BIP a fost letal iar acesta a apărut în grupul tratat cu gefitinib.

În studiul ISEL, incidența evenimentelor de tip BIP în populația totală a fost de aproximativ 1% în ambele grupuri de tratament. Majoritatea evenimentelor de tip BIP raportate au provenit de la pacienți de etnie asiatică, iar incidența BIP la pacienții de etnie asiatică tratați cu terapie cu gefitinib și cu placebo a fost de aproximativ 3%, respectiv 4%. Un eveniment de tip BIP a fost letal, iar acesta a apărut la un pacient ce primea placebo.

Într-un studiu de urmărire după punerea pe piață în Japonia (3350 pacienți) rata raportată de evenimente tip BIP la pacienții tratați cu gefitinib a fost de 5,8%. Proporţia evenimentelor letale de tip BIP a fost de 38,6 %.

Într-un studiu deschis, de fază III (IPASS) efectuat în Asia la 1217 pacienţi selectaţi cu NSCLC (non

small cell lung cancer), în care s-a comparat administrarea de gefitinib250 mg comprimate filmate cu

chimioterapia dublă cu carboplatină/paclitaxel ca terapie de primă linie, incidenţa evenimentelor de tip

BIP a fost de 2,6 % pentru grupul tratat cu gefitinib 250 mg comprimate filmate comparativ cu 1,4 %

pentru grupul tratat cu carboplatină/paclitaxel..

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la

Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucureşti 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

**4.9 Supradoza**

Nu există un tratament specific în caz de supradozaj cu gefitinib. Cu toate acestea, în studiile de fază I,

un număr limitat de pacienţi au fost trataţi cu doze zilnice de până la 1000 mg. A fost observată o

creştere a frecvenţei şi severităţii unor reacţii adverse, în principal a diareei şi erupţiilor cutanate.

Reacţiile adverse asociate supradozajului trebuie tratate simptomatic; diareea severă, în special, trebuie

să beneficieze de un tratament aşa cum este indicat clinic. Într-un singur studiu un număr limitat de

pacienţi au fost trataţi săptămânal cu doze de la 1500 mg la 3500 mg. În acest studiu expunerea la gefitinib nu a crescut cu creşterea dozei, severitatea reacţiilor adverse a fost adesea uşoară până la

moderată, şi în concordanţă cu profilul de siguranţă cunoscut al gefitinib 250 mg comprimate filmate

**5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, inhibitori de protein kinază, codul ATC:L01EB01.

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Factorul de creştere epidermal uman (EGF) şi receptorul acestuia (EGFR [HER1; ErbB1]) au fost

identificaţi ca principalii activatori ai procesului de creştere şi proliferare celulară atât în cazul

celulelor normale cât şi a celor maligne. Activarea mutaţiei EGFR în celula malignă este un factor

important în promovarea creşterii tumorale, prin blocarea apoptozei, creşterea producerii de factori

angiogeni şi facilitarea procesului de metastazare

Gefitinib este o moleculă de dimensiuni mici cu rol de inhibitor selectiv a tirozinkinazei receptorului

factorului de creştere epidermal uman şi este un tratament eficace pentru pacienţii cu tumori care exprimă mutaţii ale tirozinkinazei EGRF, indiferent de linia terapeutică. Nu a fost demonstrată o

activitate relevantă clinic la pacienţii cu tumori care nu exprimă mutaţii ale EGRF.

Mutaţiile comune activatoare ale EGFR (deleţiile exonului 19; L858R) au date de răspuns solide cu

sensibilitate la gefitinib; de exemplu, o supravieţuire fără progresie a bolii RR (95% IÎ) de 0,489

(0,336, 0,710) pentru gefitinib comparativ cu chimioterapia dublă [WJTOG3405]. Răspunsul la

gefitinib este mult mai slab la pacienţii ale căror tumori conţin mutaţii mai puţin frecvente; datele

disponibile indică faptul că G719X, L861Q şi S7681 sunt mutaţii de sensibilizare; iar T790M singur

sau inserţii singure în exonul 20 sunt mecanisme de rezistenţă.

*Rezistența*

Cele mai multe tumori NSCLC cu mutații sensibilizante ale tirozinkinazei a EGFR dezvoltă eventual

rezistență la tratamentul cu gefitinib, cu un timp mediu până la progresia bolii de 1 an. În aproximativ

60 % din cazuri, rezistența este asociată cu o mutație secundară T790M, pentru care inhibitorii de

tirozinkinază care țintesc mutația T790M pot fi considerați o nouă linie de tratament. Alte mecanisme

potențiale pentru apariția rezistenței au fost raportate ca urmare a tratamentului cu agenți blocanți ai

semnalelor EGFR: evitarea căilor de semnalizare cum sunt amplificarea genei HER2 și MET și

mutațiile PIK3CA. Transformarea fenotipică în neoplasm pulmonar cu celule mici a fost raportat în 5-

10% din cazuri..

*ADN tumoral circulant (ADNct)*

În studiul IFUM, statusul mutaţiei a fost evaluat în tumori şi mostre ADNtc obţinute din plasmă,

utilizând Therascreen EGFR RGQ PCR kit (Qiagen; vezi pct 4). Atât ADNtc cât şi mostrele tumorale

au fost evaluate la 652 pacienţi din cei 1060 selectaţi. Rata răspunsului obiectiv (RRO) la aceşti

pacienţi care au mutaţie la nivelul tumorii şi ADNtc pozitivă a fost 77% (95% ÎI: 66% până la 86%)

iar la cei care prezintă, mutaţie pozitivă doar la nivel tumoral a fost 60% (95% ÎI: 44% până la 74%).

**Tabel 2 Rezumatul statusului iniţial al mutaţiei pentru tumori şi mostre ADNtc la toţi pacienţii**

**selectaţi evaluaţi pentru ambele mostre**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Măsură** | **Definiție** | **Rata în studiul IFUM****% (IÎ)** | **IFUM****N** |
| Sensibilitate | Proporţia tumorii M + care sunt M + de ctDNA M+ în proba de ctADN | 65,7 (55,8, 74,7) | 105 |
| Specificitate | Proporţia tumorii M - care sunt M - de ctDNA în proba de ctADN | 99,8 (99,0, 100,0) | 547 |

Aceste date sunt în concordanţă cu analiza exploratorie a subgrupului de pacienţi selectaţi anterior din

studiul IPASS (Goto 2012). În acest studiu a fost utilizat ADNtc obţinut din ser şi nu din plasmă fiind folosit kitul test pentru mutaţia EGFR (DxS) (N= 86) pentru analiza mutaţiei EGFR. În acest studiu,

sensibilitatea a fost 43,1%, specificitatea a fost 100%.

Eficiență clinică și siguranță

*Tratament de primă linie*

Studiul randomizat IPASS, de fază III, de primă linie, a fost efectuat la pacienţi din Asia1

 cu NSCLC (non-small cell lung cancer) avansat (stadiul IIIB şi IV) cu aspect histologic de adenocarcinom, foşti fumători (care au încetat să fumeze > 15 ani în urmă şi au fumat < 10 pachete pe an) sau nefumători (vezi Tabel 3).

1China, Hong Kong, Indonezia, Japonia, Malaezia, Philippine, Singapore, Taiwan și Thailanda.

**Tabel 3 Rezultatele eficacităţii gefitinib comparativ cu carboplatin/paclitaxel în studiul IPASS**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Populație** | **N** | **Rata Răspunsului****Obiectiv şi IÎ 95 %****pentru diferenţele dintre tratamente a** | **Criteriu final primar****Supravieţuire fără progresia****(SFP) bolii a,b**  | **Supraviețuire globală a,b** |
| General | 1217 | 43,0% vs 32,2% [5,3%, 16,1%] | RR 0,74 [0,65, 0,85] 5,7 m vs 5,8 m p <0,0001 | RR 0,90 [0,79, 1,02]18,8 m vs 17. 4m p=0,1087 |
| Exprimă mutaţia EGFR | 261  | 71,2% vs 47,3% [12,0%, 34,9%]  | RR 0,48 [0,36, 0,64] 9,5 m vs 6,3 m p<0,0001 | RR 1,00[0,76, 1,33]21,6 m vs 21,9 m |
| Nu exprimă mutația EGFR  | 176  | 1,1% vs 23,5% [-32,5%, -13,3%]  | RR 2,85 [2,05, 3,98] 1,5 m vs 5,5 m p<0,0001 | RR 1,18[0,86, 1,63]11,2 m vs 12,7 m |
| Expresia mutaţiei EGFR necunoscută | 780  | 43,3% vs 29,2% [7,3%, 20,6%]  | RR 0,68 [0,58 până la 0,81] 6,6 m vs 5,8 m p<0,0001 | RR 0,82[0,70 până la 0,96]18,9 m vs. 17,2 m |

a Valorile sunt prezentate pentru gefitinib comparativ cu carboplatin/paclitaxel.

b „m” reprezintă medianele în luni. Numerele în paranteze pătrate corespund unor intervale de încredere

 de 95% pentru RR

N Numărul pacienților randomizați.

HR Rata riscului (rata riscului <1 în favoarea gefitinib).

Rezultatele privind calitatea vieţii diferă în funcţie de statusul mutaţional EGRF. La pacienţii cu

tumori care exprimă mutaţii ale EGRF, semnificativ mai mulţi pacienţi trataţi cu gefitinib 250 mg

comprimate filmate au prezentat o îmbunătăţire a calităţii vieţii şi a simptomelor de cancer pulmonar

comparativ cu tratamentul cu carboplatină/paclitaxel (vezi Tabel 4).

**Tabel 4 Rezultatele asupra referitoare la calitatea vieții pentru gefitinib comparativ cucarboplatin/paclitaxel din studiul IPASS**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Populație** | **N** | **Chestionar FACT-L****Rata de îmbunătățire a calității****viețiia %** | **Chestionar LCS****Rata de îmbunătățire a****simptomelor a****%** |
| Generală | 1151 | (48,0% vs 40,8%) p=0,0148 | (51,5% vs 48,5%) p=0,3037 |
| Exprimă EGFR | 259 | (70,2% vs 44,5%) p<0,0001 | (75,6% vs 53,9%)p=0,0003 |
| Nu exprimă mutația EGFR | 169 | (14,6% vs 36,3%) p=0,0021 | (20,2% vs 47,5%) p=0,0002 |

Indexul rezultatelor studiului a fost concordant curezultatele FACT-L și LCS

a Valorile prezentate sunt pentru gefitinib vs. carboplatin/paclitaxel.

N Numărul de pacienți evaluabili pentrupentru analiza calității vieții

QoL Quality of Life (alitatea vieții)

FACT-L Evaluarea funcțională a terapiei cancerului pulmonar (Functional assessment of cancer therapy-lung)

LCS Subscala cancerului pulmonar (Lung Cancer Subscale)

În studiul IPASS, gefitinib a demonstrat un nivel superior al PFS (supraviețuire fără progresie), ORR (rata obiectivă a rezultatelor), QoL (calitatea vieții) și ameliorarea simptomelor fără o diferență semnificativă în supraviețuirea generală comparativ cu carboplatin/paclitaxel la pacienții anterior netratați cu cancer pulmonar non-microcelular local avansat sau metastatic, ale căror tumori prezentau mutații ale EGFR tirozin-kinazic.

*Pacienții pretratați*

Studiul randomizat de fază III INTEREST a fost efectuat la pacienți cu cancer pulmonar non-microcelular local avansat sau metastatic care au fost anterior tratați cu chimioterapie cu săruri de platină. În populația generală, nu s-a observat o diferență statistic semnificativă între gefitinib și docetaxel (75 mg/m2) în ceea ce privește supraviețuirea generală, supraviețuirea fără progresie și rata obiectivă de răspuns (vezi Tabel 5).

**Tabel 5 Rezultatele eficacităţii gefitinib comparativ cu docetaxel în studiul INTEREST**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Populație** | **N** | **Rata răspunsului****obiectiv și IÎ 95%****pentru diferențele****dintre tratamentea** | **Supraviețuirea fără progresia boliiab** | **Criteriu final****primar****Supraviețuire****globală ab** |
| Generală | 1466 | 9,1% vs 7,6%[-1,5%, 4,5%] | RR 1,04[0,93, 1,18]2,2 m vs 2,7 mp=0,4658 | RR 1.020[0,905, 1,150] c7,6 m vs 8,0 mp=0,7332 |
| Exprimă mutațiaEGFR | 44 | 42,1% vs 21,1%[-8,2%, 46,0%] | RR 0,16[0,05, 0,49]7,0 m vs 4,1 mp=0,0012 | RR 0,83[0,41, 1,67]14,2 m vs 16,6 mp=0,6043 |
| Nu exprimă mutațiaEGFR | 253 | 6,6% vs 9,8%[-10,5%, 4,4%] | RR 1,24[0,94, 1,64]1,7 m vs 2,6 mp=0,1353 | RR 1,02[0,78, 1,33]6,4 m vs 6,0 mp=0,9131 |
| Asiatici c | 323 | 19,7% vs 8,7%[3,1%, 19,2%] | RR 0,83[0,64, 1,08]2,9 m vs 2,8 mp=0,1746 | RR 1,04[0,80, 1,35]10,4 m vs 12,2 mp=0,7711 |
| Non-asiatici | 1143 | 6,2% vs 7,3%[-4,3%, 2,0%] | RR 1,12[0,98, 1,28]2,0 m vs 2,7 mp=0,1041 | RR 1,01[0,89, 1,14]6,9 m vs 6,9 mp=0,9259 |

Indicele rezultatelor studiului au susținut rezultatele FACT-L și LCS

a Valorile prezentate sunt pentru gefitinib comparativ cu docetaxel.

b “m” reprezintă mediana în luni. Numerele din parantezele pătrate corespund unor intervale de încredere

 de 96% pentru supravieţuirea globală, sau, în celelalte cazuri, intervalului de încredere de 95% pentru RR \

c Intervalul de încredere complet se află sub limita de non-inferioritate de 1,154.

N Numărul pacienților randomizați.

RR Rata riscului (rata riscului <1 în favoarea gefitinib 250 mg comprimate filmate)

**Figurile 1 și 2 Rezultate eficacităţii în subgrupurile de pacienți non-asiatici în studiul INTEREST**

**(N pacienți = Numărul pacienților randomizați)**

**Supraviețuire generală**

**N pacienți**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1143** | General |  |  |  |  |
| **27** | +Mutație EGFR  |  |  |  |  |
| **222** | -Mutație EGFR  |  |  |  |  |
| **133** | Nefumători  |  |  |  |  |
| **1010** | Fumători  |  |  |  |  |
| **600** | Adenocarcinom  |  |  |  |  |
| **543** | Nonadenocarcinom  |  |  |  |  |
| **369** | Femei  |  |  |  |  |
| **774** | Bărbați |  |  |  |  |
|  |  | 0,5 | 1,0 | 1,5 | 2,0 |

**Rata Riscului (Gefitinib comparativ cu Docetaxel) și 95% II**

Analiză neajustată Populația PP (Per Protocol) pentru factori clinici Populație ITT pentru biomarkeri Populația ITT

**Supraviețuirea fără progresia bolii**

**RRO (%)**

**N pacienți** **Gefitinib v. Docetaxel**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1143** | **6,2 v. 7,3** | Globală |  |  |  |  |
| **27** | **42,9 v. 20,0** | Mutație EGFR+ |  |  |  |  |
| **222** | **5,5 v. 9,1** | Mutație EGFR- |  |  |  |  |
| **133** | **23,7 v. 13,3** | Nefumători |  |  |  |  |
| **1010** | **3,9 v. 6,5** | Fumători |  |  |  |  |
| **600** | **9,4 v. 9,4** | Adenocarcinom |  |  |  |  |
| **543** | **2,8 v. 5,0** | Nonadenocarcinom |  |  |  |  |
| **369** | **9,8 v. 13,1** | Femei |  |  |  |  |
| **774** | **4,4 v. 4,6** | Bărbați |  |  |  |  |
|  |  | 0 | 0,5 | 1,0 | 1,5 | 2,0 |

**Rata Riscului (Gefitinib comparativ cu Docetaxel) și 95%** Î**I**

Analiză neajustată Populație EFR

Studiul randomizat de fază III ISEL a fost efectuat la pacienţi cu NSCLC (non small cell lung

cancer) avansat, care au urmat anterior 1 sau 2 cure de chimioterapie şi au fost refractari sau au

avut intoleranţă la cea mai recentă cură. Gefitinib plus cel mai bun tratament de susţinere a fost

comparat cu placebo plus cel mai bun tratament de susţinere. Administrarea de gefitinib nu a

dus la creşterea supravieţuirii în populaţia totală. Rezultatele cu privire la supravieţuire se

deosebesc în funcţie de statusul fumător sau nefumător şi de originea etnică (vezi Tabel 6).

**Tabel 6 Rezultatele eficacităţii gefitinib comparativ cuplacebo în studiul ISEL**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Populație** | **N** | **Rata răspunsului****obiectiv și IÎ 95% pentru****diferențeledintre****tratamente a** | **Supraviețuire fără****progresia bolii ab** | **Criteriu final primarsupraviețuire**globală **abc** |
| Generală | 1692 | 8,0% vs 1,3%[4,7%, 8,8%] | RR 0,82[0,73, 0,92]3,0 m vs 2,6 mp=0,0006 | RR 0,89[0,77, 1,02]5,6 m vs 5,1 mp=0,0871 |
| Exprimă mutația EGFR | 26 | 37,5% vs 0%[-15,1%, 61,4%] | RR 0,79[0,20, 3,12]10,8 m vs 3,8 mp=0,7382 | RR NCNA vs 4,3 m |
| Nu exprimămutația EGFR | 189 | 2,6% vs 0%[-5,6%, 7,3%] | RR 1,10[0,78, 1,56]2,0 m vs 2,6 mp=0,5771 | RR 1,16[0,79, 1,72]3,7 m vs 5,9 mp=0,4449 |
| Nefumători | 375 | 18,1% vs 0%[12,3%, 24,0%] | RR 0,55[0,42, 0,72]5,6 m vs 2,8 mp<0,0001 | RR 0,67[0,49, 0,92]8,9 m vs 6,1 mp=0,0124 |
| Fumători | 1317 | 5,3% vs 1,6%[1,4%, 5,7%] | RR 0,89[0,78, 1,01]2,7 m vs 2,6 mp=0,0707 | RR 0,92[0,79, 1,06]5,0 m vs 4,9 mp=0,2420 |
| Asiaticid | 342 | 12,4% vs 2,1%[4,0%, 15,8%] | RR 0,69[0,52, 0,91]4,4 m vs 2,2 mp=0,0084 | RR 0,66[0,48, 0,91]9,5 m vs 5,5 mp=0,0100 |
| Non-asiatici | 1350 | 6,8% vs 1,0%[3,5%, 7,9%] | RR 0,86[0,76, 0,98]2,9 m vs 2,7 mp=0,0197 | RR 0,92[0,80, 1,07]5,2 m vs 5,1 mp=0,2942 |

a Valorile prezentate sunt pentr gefitinib comparativ cu placebo.

b „m” reprezintă mediana în luni. Numerele din parantezele pătrate corespund intervalui de încredere de

 95% pentru RR. c Testul stratificat log-rank pentru populaţia totală;; în restul cazurilor modelul Cox.

d Etnici asiatici exclusiv pacienţi de origine indiană şi se referă la originea rasială a grupului de pacienţi şi

 nu neapărat la locul de naştere.

N Numărul de pacienți randomizați

NC Necalculat – pentru SO RR, ca număr de evenimente este prea mică.

NR Neatins

HR Rata riscului (rata riscului<1 în favoarea gefitinib)

Studiul IFUM, cu un singur braţ, multicentric, efectuat la pacienţi caucazieni (n=106)

diagnosticaţi cu NSCLC cu mutaţie activatoare sensibilă a EGFR a avut ca obiectiv confirmarea

similarităţii activităţii gefitinib la populaţia aparţinând rasei albe cu cea observată la populaţia

aparţinând rasei galbene. Rezultatele studiului au arătat o Rată a Răspunsului Obiectiv (RRO) evaluată

de către investigatori de 70 % şi o supravieţuire fără progresia (SFP) bolii de 9,7 luni. Aceste rezultate

sunt similare cu cele înregistrate în studiul IPASS.

*Statusul mutaţiei EGRF şi caracteristicile clinice*Într-o analiză multivariată efectuată la 786 pacienţi caucazieni din studiile cu gefitinib, caracteristicile

clinice de nefumător, aspectul histologic de adenocarcinom şi sexul feminin s-au dovedit a fi factori

predictivi independenţi ai statusului mutaţional EGRF\* (vezi Tabelul 7). De asemenea, pacienţii

asiatici au o incidenţă crescută a tumorilor care exprimă mutaţia EGRF.

**Tabel 7 *Sumarul analizei multivariate prin regresie logistică care identifică factorii predictivi***

***pentru exprimarea mutațiilor EGFR la 786 pacienți caucazieni\****

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Factori predictivi****pentru exprimarea****mutației EGFR** | **Valoarea p** | **Probabilitatea unei mutațiiEGFR** | **Valoarea predictivă pozitivă ( 9,5 %****din populația totală exprimă mutații****EGFR (M+))** |
| Statusul fumător | <0,0001 | De 6,5 ori mai mare lapersoanele care nu au fumatniciodată faţă de fumători | 28/70 (40%) din persoanelenefumătoare auM+47/716 (7%) din fumători au M+ |
| Aspect histologoc | <0,0001 | De 4,4 ori mai mare în caz deadenocarcinom faţă de absenţaaspectului histologic deadenocarcinom | 63/396 (16%) din pacienţii cu aspecthistologic de adenocarcinom auM+12/390 (3%) din pacienţii fără aspecthistologic de adenocarcinom auM+ |
| Sex | 0,0397 | De 1,7 ori mai mare la femeifaţă de bărbaţi | 40/235 (17%) din femei auM+35/551 (6%) din bărbați au M+ |

\*din următoarele studii: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

**5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Absorbție

După administrarea orală, absorbţia este moderat lentă, iar concentraţiile plasmatice maxime de

gefitinib se ating de obicei după 3 până la 7 ore de la administrare. Biodisponibilitatea absolută medie

este de 59 % la pacienţii cu neoplasm. Expunerea la gefitinib nu este semnificativ influenţată de

alimente. Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoşi la care pH-ul gastric a fost menţinut peste

valoarea de 5, expunerea la gefitinib a fost redusă până la 47 %, cel mai probabil din cauza solubilităţii

reduse a gefitinib în stomac (vezi pct 4.4 și 4.5).

Distribuție

La starea de echilibru, gefitinib are un volum mediu de distribuţie de 1400 l, ceea ce indică o

distribuţie tisulară extensivă. Legarea de proteinele plasmatice se face în proporţie de aproximativ

90%. Gefitinib se leagă de albumina serică şi de alfa1-glicoproteina acidă serică.

Datele *in vitro* indică faptul că gefitinib este un substrat pentru proteina membranară de transport gpP.

Metabolizare

Datele obţinute in vitro indică faptul că CYP3A4 şi CYP2D6 sunt principalele izoenzime ale

citocromului P450 implicate în metabolismul oxidativ al gefitinib..

Studiile *in vitro* au indicat faptul că gefitinib are un potenţial limitat de a inhiba CYP2D6.

Nu au fost evidenţiate efecte de inducţie enzimatică ale gefitinib în studiile la animale şi nici o

inhibare semnificativă (in vitro) a altor enzime ale citocromului P450.

La om, gefitinib este metabolizat extensiv. Au fost identificaţi complet cinci metaboliţi în secreţii şi 8

în plasmă. Principalul metabolit identificat a fost O-desmetil gefitinib, care este de 14 ori mai slab

decât gefitinib în inhibarea creşterii celulare stimulate de EGFR şi nu are un efect inhibitor asupra

creşterii tumorale la şoareci. De aceea, se consideră că este puţin probabil să contribuie la activitatea

clinică a gefitinib

*In vitro*, s-a demonstrat că O-desmetil gefitinib se produce pe calea CYP2D6. Rolul CYP2D6 în

clearance-ul metabolic al gefitinib a fost evaluat într-un studiu clinic la voluntari sănătoşi cu genotip

pentru statusul CYP2D6. La metabolizatorii lenţi nu au apărut concentraţii măsurabile ale O-desmetil

gefitinib. Nivelele de expunere la gefitinib obţinute atât în grupul de metabolizatori rapizi, cât şi în cel

de metabolizatori lenţi, au fost largi şi superpozabile, dar expunerea medie la gefitinib a fost de 2 ori

mai mare în grupul metabolizatorilor lenţi. Expunerile medii mai mari care ar putea fi obţinute la

subiecţi fără activitate CYP2D6 ar putea fi relevante din punct de vedere clinic, deoarece reacţiile

adverse sunt legate de doză şi de expunere

Eliminare

Gefitinib se excretă în principal sub formă de metaboliţi în materiile fecale, eliminarea renală a

gefitinib şi a metaboliţilor reprezentând mai puţin de 4 % din doza administrată.

Clearance-ul plasmatic total al gefitinib este de aproximativ 500 ml/min, iar timpul mediu terminal de

înjumătăţire plasmatică prin eliminare este de 41 de ore la pacienţii cu neoplazii. Administrarea o dată

pe zi a gefitinib duce la acumularea substanţei în proporţie de 2 până la 8 ori, cu o stare de echilibru

plasmatic atinsă după 7-10 doze. La starea de echilibru, concentraţiile plasmatice se menţin de obicei

într-un interval de două până la trei ori peste intervalul de dozaj de 24 de ore.

*Grupe speciale de pacienţi*

Analiza datelor de farmacocinetică la pacienţii cu neoplazii nu a identificat corelaţii între concentraţia

plasmatică minimă anticipată la starea de echilibru şi vârsta pacientului, greutatea corporală, sexul,

rasa sau clearance-ul creatininei (peste 20 ml/min).

*Insuficiența hepatică*

Într-un studiu deschis de fază I, cu doză unică de gefitinib de 250 mg, efectuat la pacienţi cu

insuficienţă hepatică uşoară, moderată sau severă (conform clasificării Child-Pugh) de etiologie

cirotică, a fost observată o creştere a expunerii la gefitinib în toate grupurile de pacienţi, comparativ

cu subiecţii sănătoşi din grupul de control. La pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi severă a

fost observată o creştere medie de 3,1 ori a expunerii la gefitinib. Niciunul dintre pacienţi nu avea

cancer, toţi pacienţii prezentând ciroză hepatică, iar unii hepatită. Având în vedere faptul că reacţiile

adverse sunt legate de doză şi de expunerea la gefitinib, această creştere a expunerii poate fi

semnificativă clinic.

Gefitinibul a fost evaluat într-un studiu clinic care a inclus 41 de pacienţi cu tumori solide şi funcţie

hepatică normală sau cu afectare hepatică moderată sau severă (clasificată în conformitate cu gradele

Common Toxicity Criteria pentru AST, fosfatază alcalină şi bilirubină) prin metastaze hepatice. S-a

demonstrat că, după administrarea zilnică a 250 mg de gefitinib, timpul până la atingerea stării de

echilibru, clearance-ul plasmatic total (Cmaxss) şi expunerea la starea de echilibru (ASC24SS) au fost

similare în grupele de pacienţi cu funcţie hepatică normală şi disfuncție hepatică moderată. Datele

obţinute de la 4 pacienţi cu afectare hepatică severă prin metastaze hepatice au sugerat faptul că, la

aceşti pacienţi, expunerile la starea de echilibru sunt, de asemenea, similare celor observate la pacienţii

cu funcţie hepatică normală..

**5.3 Date preclinice de siguranță**

Reacţiile adverse neraportate în studiile clinice, dar observate la modelele animale la niveluri de

expunere similare nivelurilor clinice de expunere care ar putea avea relevanţă pentru utilizarea clinică,

sunt următoarele:

* Atrofie corneană şi translucenţă corneană Necroză papilară renală
* Necroză hepatocelulară şi infiltrat cu eozinofile şi macrofage în sinusoide

Datele obţinute din studiile non-clinice (in vitro) indică faptul că gefitinib are potenţial de inhibare aprocesului repolarizării acțiunii potențiale cardiace (intervalul QT). Experiența clinică nu a evidențiat

o asociere cauzală între prelungirea intervalul QT şi gefitinib.

 La doza de 20 mg/kg şi zi s-a observat o reducere a fertilităţii la femelele de şobolan..

Studiile publicate au arătat că șoarecii modificați genetic, la care EGFR nu este exprimat, prezintă

defecte de dezvoltare produse de imaturitatea epiteliului în numeroase organe printre care se numără

pielea, sistemul digestiv şi plămânii. Administrarea gefitinib în timpul organogenezei nu a determinat

efecte asupra dezvoltării embrio-fetale la şobolanii la care s-a administrat doza maximă (30 mg/kg şi

zi). Cu toate acestea, la iepuri s-a observat reducerea greutăţii fetale la doze de 20 mg/kg şi zi şi mai

mari. La nici una dintre specii nu s-au raportat malformaţii induse de medicament

Administrarea de gefitinib la şobolani, pe toată durata perioadei de gestaţie şi a naşterii, a fost asociată

cu o reducere a duratei de supravieţuire a puilor la doza de 20 mg/kg şi zi.

După administrarea orală de gefitinib marcat cu carbon-14 la şobolani care alăptează, la 14 zile postpartum, concentraţia în lapte a substanţei radiomarcate a fost de 11-19 ori mai mare decât cea din

sânge.

Gefitinib nu a demonstrat potenţial genotoxic.

Un studiu de carcinogenitate cu durată de 2 ani efectuat la şobolani, a indicat o creştere uşoară dar

semnificativă statistic a adenoamelor hepatocelulare atât la masculii cât şi la femelele de şobolan,

precum şi a hemangiosarcoamelor ganglionare mezenterice la femelele de şobolan, dar numai la doza

maximă administrată (10 mg/kg şi zi). De asemenea, adenoame hepatocelulare au fost observate întrun studiu de carcinogenitate de 2 ani efectuat la şoareci, care a demonstrat o creştere mică a incidenţei

acestei anomalii la şoarecii masculi cărora li s-a administrat jumătate de doză, şi la ambele sexe pentru

doza maximă administrată. Efectele au atins pragul de semnificaţie statistică pentru femelele de

şobolan, dau nu şi pentru masculi. Atât la şobolani cât si la şoareci, nu a existat o marjă de expunere

clinică la dozele care nu au efect terapeutic. Relevanţa acestor rezultate pentru uzul clinic nu este

cunoscută..

Rezultatele unui studiu de fototoxicitate *in vitro* a demonstrat că gefitinib poate avea potențial fototoxic.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienților**

Nucleul comprimatului

Laurilsulfat de sodiu

Lactoza monohidrat

Celuloză microcristalină

Povidonă K-29/32

Croscarmeloza sodica

Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

Alcool polivinilic

Macrogol 4000

Talc

Oxid roșu de fer (E 172)

Oxid galben de fer (E 172)

Oxid negru de fer (E 172)

**6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

**6.4 Precauții speciale de depozitare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

**6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister perforat sau neperforat tip OPA-Al-PVC/Al. Cutii cu blistere a căte 30 comprimate sau blistere perforate unidoză cu 30x1 comprimate filmate.

**6.6 Precauții speciale eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipular**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările

locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Alkaloid-INT d.o.o.

Šlandrova ulica 4

1231 Ljubljana-Črnuče

Slovenia

telefon: + 386 1 300 42 90
fax: + 386 1 300 42 91

e-mail: info@alkaloid.si

**8. NUMĂRUL(LE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13809/2021/01-02-03

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: Martie 2021

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

August 2022