

## 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 metastazat cu mutații activatoare ale EGFR-TK (vezi pct. 4.4).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Phrompo trebuie inițiat și supravegheat 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-și administreze doza omisă. Pacienții nu trebuie să-și 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 indicație relevantă pentru administrarea gefitinib la copii și adolescenți în cazul indicației NSCLC.

### *Insuficiența hepatică*

Pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (Child-Pugh B sau C) determinată de ciroză au concentrații plasmatice crescute de gefitinib. Acești pacienți trebuie strict monitorizați pentru apariția reacțiilor adverse. Concentrațiile plasmatice ale gefitinibului nu au fost mai mari la pacienții cu valori crescute ale aspartat transaminazei (ASAT), fosfatazei alcaline și bilirubinei induse de metastazele hepatice (vezi pct. 5.2).

### *Insuficiența renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală cu un clearance al creatininei >20 ml/min. Deoarece nu sunt disponibile suficiente date cu privire la pacienții cu un clearance al creatininei ≤20 ml/min, se recomandă precauție în cazul administrării Phrompo la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

### *Vârstnici*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei în funcție 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*

Situația pacienților cu diaree greu tolerată sau cu reacții 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 și 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). Soluția obținută 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. Soluția poate fi administrată și 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 mutației EGFR a țesutului tumoral să fie făcută la toți pacienții.

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

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

statusului mutației 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 pacienții tratați cu gefitinib a fost observată apariția bolii interstițiale pulmonare (BIP), uneori cu debut acut, și care în unele cazuri a fost letală (vezi pct. 4.8). În cazul agravării simptomelor respiratorii, cum sunt dispneea, tusea și febra, tratamentul cu Phrompo trebuie întrerupt și pacientul trebuie investigat imediat. Dacă se confirmă prezența BIP, tratamentul cu Phrompo trebuie întrerupt și 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 apariția BIP (indiferent dacă pacientul a primit gefitinib sau chimioterapie): fumat, indice de performanță mic ( $SP \geq 2$ ), volum pulmonar redus apreciat la examenul CT ( $\leq 50\%$ ), NSCLC (non small cell lung cancer) recent diagnosticat ( $< 6$  luni), BIP preexistentă, vârsta ( $\geq 55$  ani) și afecțiunile 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; Î 95 % 1,9 – 7,7); după această perioadă riscul relativ a fost mai mic (rata ajustată a RO 2,5; Î 95 % 1,1 – 5,8). Riscul de mortalitate la pacienții 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 asociați: fumat, volum pulmonar redus apreciat la examenul CT ( $\leq 50\%$ ), BIP preexistentă, vârstă înaintată ( $\geq 65$  ani) și zone extinse aderente la pleură ( $\geq 50\%$ ).

#### *Hepatotoxicitate și insuficiență hepatică*

Au fost observate modificări ale valorilor testelor funcționale hepatice (inclusiv creștere a valorilor alanin aminotransferazei, aspartat aminotransferazei, bilirubinei), mai puțin frecvent cu manifestări de hepatită (vezi pct. 4.8). Au fost raportări izolate de insuficiență hepatică care în unele cazuri au avut evoluție letală. Prin urmare, se recomandă monitorizarea periodică a funcției hepatice. Gefitinib trebuie utilizat cu prudență în cazul unor modificări ușoare până la moderate ale funcției hepatice. Dacă modificările sunt severe, trebuie avută în vedere întreruperea temporară a tratamentului.

S-a demonstrat că disfuncția hepatică provocată de ciroză determină creșterea concentrațiilor plasmatiche de gefitinib (vezi pct. 5.2).

*Interacțiuni medicamentoase* Inductorii CYP3A4 pot crește metabolizarea gefitinib și reduce concentrațiile plasmatiche 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 conțin sunătoare/*Hypericum perforatum*) poate reduce eficacitatea medicamentului și trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

La pacienții cu genotip de metabolizori lenți prin intermediul CYP2D6, tratamentul cu un inhibitor puternic al CYP3A4 poate duce la creșterea marcată a concentrațiilor plasmatiche ale gefitinib. La inițierea tratamentului cu un inhibitor de CYP3A4, pacienții trebuie atent monitorizați pentru reacțiile adverse la gefitinib (vezi pct. 4.5).

La unii pacienți tratați concomitent cu warfarină și gefitinib au fost observate creșteri ale INR (International Normalised Ratio) și/sau evenimente hemoragice (vezi pct. 4.5). Pacienții tratați concomitent cu warfarină și gefitinib trebuie frecvent monitorizați pentru detectarea variațiilor timpului de protrombină (TP) sau INR.

Medicamentele care determină creșteri semnificativ susținute ale pH-ului gastric, cum ar fi inhibitorii de pompă de protoni și antagoniștii receptorilor H<sub>2</sub> pot reduce biodisponibilitatea și concentrațiile plasmatiche ale gefitinib, scăzându-i astfel eficacitatea. Administrarea regulată de antiacide în preajma administrării gefitinib poate avea un efect similar (vezi pct. 4.5 și 5.2).

Date din studiile clinice de fază II, unde s-au utilizat concomitent gefitinib și vinorelbina, 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 funcție de situația clinică (vezi pct. 4.8).

Pacienții care prezintă semne și simptome sugestive de keratită cum sunt următoarele afecțiuni acute sau în curs de agravare: inflamația ochilor, lăcrimare, sensibilitate la lumină, vedere încețoșată, durere oculară și/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 și radioterapie la copii și adolescenți cu gliome maligne de trunchi cerebral nou diagnosticate sau cu gliome maligne supratentoriale incomplet rezecate, au fost raportate 4 cazuri (1 letal) de hemoragii la nivelul sistemului nervos central (SNC) din 45 de pacienți înrolați. 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 pacienții adulți cu NSCLC (non-small cell lung cancer) tratați cu gefitinib

Au fost raportate cazuri izolate de perforație gastro-intestinală la pacienții tratați cu gefitinib. În cele mai multe cazuri aceasta este asociată cu alți factori de risc, inclusiv medicație concomitentă precum steroizi sau AINS, antecedente de ulcer gastro-intestinal, vârsta, fumatul sau prezența metastazelor intestinale la nivelul locului de perforație.

#### *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 conține 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 și 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*.

Substanțele care inhibă CYP3A4 pot reduce clearance-ul gefitinib. Administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai activității CYP3A4 (cum sunt ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibitori de protează, claritromicină, telitromicină) poate crește concentrațiile plasmatice ale gefitinib. Creșterea poate fi relevantă clinic deoarece reacțiile adverse se corelează cu doza și durata expunerii. Creșterea poate fi mai mare la pacienții cu genotip de metabolizatori lenți prin intermediul CYP2D6. La voluntarii sănătoși, tratamentul anterior cu itraconazol (un inhibitor puternic al CYP3A4) a determinat o creștere de 80 % a ASC medii a gefitinib. În cazul tratamentului concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4, pacientul trebuie monitorizat atent pentru detectarea reacțiilor adverse ale gefitinib.

Nu sunt disponibile date privind tratamentul concomitent cu inhibitori ai CYP2D6, dar inhibitorii puternici ai acestei enzime pot determina dublarea concentrațiilor plasmatice ale gefitinib la pacienții cu metabolizare extensivă pe calea CYP2D6 (vezi pct. 5.2). În cazul inițierii tratamentului concomitent

cu un inhibitor puternic al CYP2D6, pacientul trebuie monitorizat atent pentru detectarea reacțiilor adverse.

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

Inductorii CYP3A4 pot stimula metabolizarea și pot scădea concentrațiile 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 sănătoși a scăzut ASC medie a gefitinib cu 83 % (vezi pct. 4.4).

Substanțele care provoacă o creștere semnificativ susținută a valorilor pH-ului gastric pot reduce concentrațiile plasmatice de gefitinib și scădea astfel eficacitatea gefitinib. Dozele mari de antiacide cu durată scurtă de acțiune pot avea un efect similar în cazul în care sunt administrate regulat în preajma momentului de administrare a gefitinib. Administrarea concomitentă a gefitinib și ranitidină la doze care au provocat creșteri susținute ale pH-ului gastric  $\geq 5$  a determinat o scădere cu 47 % a ASC medii a gefitinib la voluntarii sănătoși. (vezi pct. 4.4 și 5.2).

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

Studiile in vitro au demonstrat că gefitinib are un potențial limitat de a inhiba CYP2D6. Într-un studiu clinic, pacienților li s-a administrat concomitent gefitinib și metoprolol (un substrat al CYP2D6). Această administrare concomitentă a determinat o creștere cu 35 % a expunerii la metoprolol. O astfel de creștere ar putea fi relevantă pentru substraturile CYP2D6 cu indice terapeutic îngust. În cazul utilizării concomitente de substraturi ale CYP2D6 și 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 relevanța clinică a acestui lucru nu este cunoscută

*Alte interacțiuni*

S-a raportat creșterea INR și/sau evenimentele hemoragice la o serie de pacienți tratați 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 cunoaște dacă gefitinib se excretă în laptele matern. S-a detectat acumularea gefitinib și a metabolizilor săi în laptele femelelor de șobolan (vezi pct 5.3). Gefitinib este contraindicat pe perioada alăptării, și, prin urmare alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu gefitinib (vezi pct. 4.3).

#### **4.7 Efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaj**

În timpul tratamentului cu gefitinib a fost raportată apariția asteniei.

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

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumat al profilului de siguranță

Pe baza datelor cumulate provenind din studiile clinice de fază III ISEL, INTEREST și IPASS (2462 pacienți tratați cu gefitinib 250 mg comprimate filmate) reacțiile adverse la medicament (RAM) raportate cel mai frecvent, survenite la peste 20 % dintre pacienți, sunt diareea și reacțiile cutanate (care includ erupții cutanate tranzitorii, acnee, xerodermie și prurit). De obicei, RAM survin în prima lună de tratament și sunt în general reversibile. Aproximativ 8 % dintre pacienți au prezentat o RAM severă (grad 3 sau 4 conform criteriilor uzuale de toxicitate [Common Toxicity Criteria, CTC]). Aproximativ 3 % dintre pacienți au întrerupt tratamentul din cauza unei RAM.

Boala interstițială pulmonară (BIP) a survenit la 1,3 % dintre pacienți, fiind frecvent severă (grad 3-4 CTC). Au fost raportate cazuri cu evoluție letală. BIP

### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Profilul de siguranță prezentat în Tabelul 1 are la bază programul de dezvoltare clinică pentru gefitinib și experiența după punerea pe piață. Reacțiile adverse au fost clasificate în categorii de frecvență în Tabelul 1 unde este posibil, pe baza incidenței Evenimentelor Adverse (EA) comparabile raportate într-o bază de date cumulată, obținută din studiile clinice de fază III – ISEL, INTEREST și IPASS (2462 pacienți tratați cu gefitinib 250 mg comprimate filmate).

Frecvențele de apariție a reacțiilor adverse sunt definite ca: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

**Tabel 1 Reacții adverse**

<b>Reacții adverse grupate pe sisteme de organe și categorii de frecvență</b>		
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 puțin frecvente	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 evoluție 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
	Mai puțin frecvente	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 puțin frecvente	Hepatită**
Tulburări ale pielii și țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Reacții cutanate, în principal ușoare sau moderate (CTC grad 1 sau 2), de tip erupții pustuloase, însoțite 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 puțin 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
	Foarte frecvente	Astenie, predominant ușoară (CT grad 1)
Tulburări generale și probleme la locul de administrare	Frecvente	Febră

Frecvența reacțiilor adverse legată de de tipul anomaliilor testelor de laborator se bazează pe datele provenite de la pacienți care au prezentat, față de momentul inițial, o modificare a parametrilor relevanți 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%. Proportia evenimentelor letale de tip BIP a fost de 38,6 %.

Într-un studiu deschis, de fază III (IPASS) efectuat în Asia la 1217 pacienți selectați cu NSCLC (non small cell lung cancer), în care s-a comparat administrarea de gefitinib 250 mg comprimate filmate cu chimioterapia dublă cu carboplatină/paclitaxel ca terapie de primă linie, incidența 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 reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto: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 pacienți au fost tratați cu doze zilnice de până la 1000 mg. A fost observată o creștere a frecvenței și severității unor reacții adverse, în principal a diareei și erupțiilor cutanate. Reacțiile adverse asociate supradozajului trebuie tratate simptomatic; diareea severă, în special, trebuie să beneficieze de un tratament așa cum este indicat clinic. Într-un singur studiu un număr limitat de pacienți au fost tratați săptămânal cu doze de la 1500 mg la 3500 mg. În acest studiu expunerea la gefitinib nu a crescut cu creșterea dozei, severitatea reacțiilor adverse a fost adesea ușoară până la moderată, și în concordanță cu profilul de siguranță 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 creștere epidermal uman (EGF) și receptorul acestuia (EGFR [HER1; ErbB1]) au fost identificați ca principalii activatori ai procesului de creștere și proliferare celulară atât în cazul celulelor normale cât și a celor maligne. Activarea mutației EGFR în celula malignă este un factor



important în promovarea creșterii tumorale, prin blocarea apoptozei, creșterea producerii de factori angiogeni și facilitarea procesului de metastazare

Gefitinib este o moleculă de dimensiuni mici cu rol de inhibitor selectiv a tirozinkinazei receptorului factorului de creștere epidermal uman și este un tratament eficace pentru pacienții cu tumori care exprimă mutații ale tirozinkinazei EGRF, indiferent de linia terapeutică. Nu a fost demonstrată o activitate relevantă clinic la pacienții cu tumori care nu exprimă mutații ale EGRF.

Mutațiile comune activatoare ale EGFR (delețiile exonului 19; L858R) au date de răspuns solide cu sensibilitate la gefitinib; de exemplu, o supraviețuire fără progresie a bolii RR (95% ÎI) de 0,489 (0,336, 0,710) pentru gefitinib comparativ cu chimioterapia dublă [WJTOG3405]. Răspunsul la gefitinib este mult mai slab la pacienții ale căror tumori conțin mutații mai puțin frecvente; datele disponibile indică faptul că G719X, L861Q și S7681 sunt mutații de sensibilizare; iar T790M singur sau inserții singure în exonul 20 sunt mecanisme de rezistență.

#### *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 blocați 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 (ADNtc)*

În studiul IFUM, statusul mutației a fost evaluat în tumori și mostre ADNtc obținute din plasmă, utilizând Therascreen EGFR RGQ PCR kit (Qiagen; vezi pct 4). Atât ADNtc cât și mostrele tumorale au fost evaluate la 652 pacienți din cei 1060 selectați. Rata răspunsului obiectiv (RRO) la acești pacienți care au mutație la nivelul tumorii și ADNtc pozitivă a fost 77% (95% ÎI: 66% până la 86%) iar la cei care prezintă, mutație pozitivă doar la nivel tumoral a fost 60% (95% ÎI: 44% până la 74%).

**Tabel 2 Rezumatul statusului inițial al mutației pentru tumori și mostre ADNtc la toți pacienții selectați evaluați pentru ambele mostre**

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

Aceste date sunt în concordanță cu analiza exploratorie a subgrupului de pacienți selectați anterior din studiul IPASS (Goto 2012). În acest studiu a fost utilizat ADNtc obținut din ser și nu din plasmă fiind folosit kitul test pentru mutația EGFR (DxS) (N= 86) pentru analiza mutației 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 pacienți din Asia1 cu NSCLC (non-small cell lung cancer) avansat (stadiul IIIB și IV) cu aspect histologic de adenocarcinom, foști fumători (care au încetat să fumeze > 15 ani în urmă și au fumat < 10 pachete pe an) sau nefumători (vezi Tabel 3).

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

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

Populație	N	Rata Răspunsului Obiectiv și ÎÎ 95 % pentru diferențele dintre tratamente <sup>a</sup>	Criteriu final primar Supraviețuire fără progresia (SFP) bolii <sup>a,b</sup>	Supraviețuire globală <sup>a,b</sup>
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 17,4 m p=0,1087
Exprimă mutația 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 mutației 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

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

<sup>b</sup> „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 vieții diferă în funcție de statusul mutațional EGRF. La pacienții cu tumori care exprimă mutații ale EGRF, semnificativ mai mulți pacienți tratați cu gefitinib 250 mg comprimate filmate au prezentat o îmbunătățire a calității vieții și 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 vieții <sup>a</sup> %	Chestionar LCS Rata de îmbunătățire a simptomelor <sup>a</sup> %
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

<sup>a</sup> 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/m<sup>2</sup>) în ceea ce privește supraviețuirea generală, supraviețuirea fără progresie și rata obiectivă de răspuns (vezi Tabel 5).

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

Populație	N	Rata răspunsului obiectiv și Î 95% pentru diferențele dintre tratamentea	Supraviețuirea fără progresia bolii <sup>ab</sup>	Criteriu final primar Supraviețuire globală <sup>ab</sup>
Generală	1466	9,1% vs 7,6% [-1,5%, 4,5%]	RR 1,04 [0,93, 1,18] 2,2 m vs 2,7 m p=0,4658	RR 1.020 [0,905, 1,150] c 7,6 m vs 8,0 m p=0,7332

Exprimă mutația EGFR	44	42,1% vs 21,1% [-8,2%, 46,0%]	RR 0,16 [0,05, 0,49] 7,0 m vs 4,1 m p=0,0012	RR 0,83 [0,41, 1,67] 14,2 m vs 16,6 m p=0,6043
Nu exprimă mutația EGFR	253	6,6% vs 9,8% [-10,5%, 4,4%]	RR 1,24 [0,94, 1,64] 1,7 m vs 2,6 m p=0,1353	RR 1,02 [0,78, 1,33] 6,4 m vs 6,0 m p=0,9131
Asiatici <sup>c</sup>	323	19,7% vs 8,7% [3,1%, 19,2%]	RR 0,83 [0,64, 1,08] 2,9 m vs 2,8 m p=0,1746	RR 1,04 [0,80, 1,35] 10,4 m vs 12,2 m p=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 m p=0,1041	RR 1,01 [0,89, 1,14] 6,9 m vs 6,9 m p=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 supraviețuirea 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.

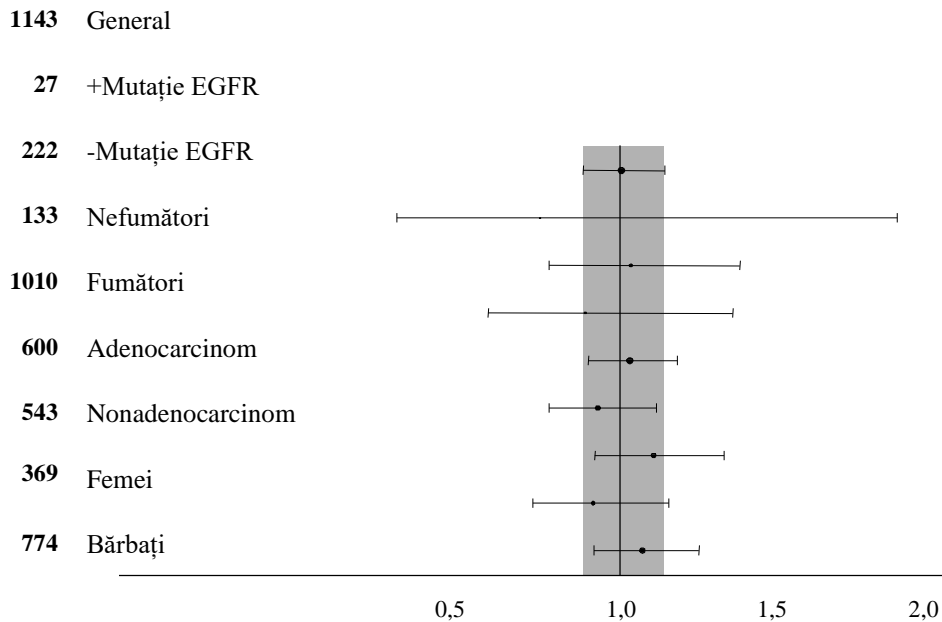
N Numărul pacienților randomizați.

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

**Figurile 1 și 2 Rezultate eficacității în subgrupurile de pacienți non-asiatici în studiul INTEREST**  
**(N pacienți = Numărul pacienților randomizați)**

**Supraviețuire generală**

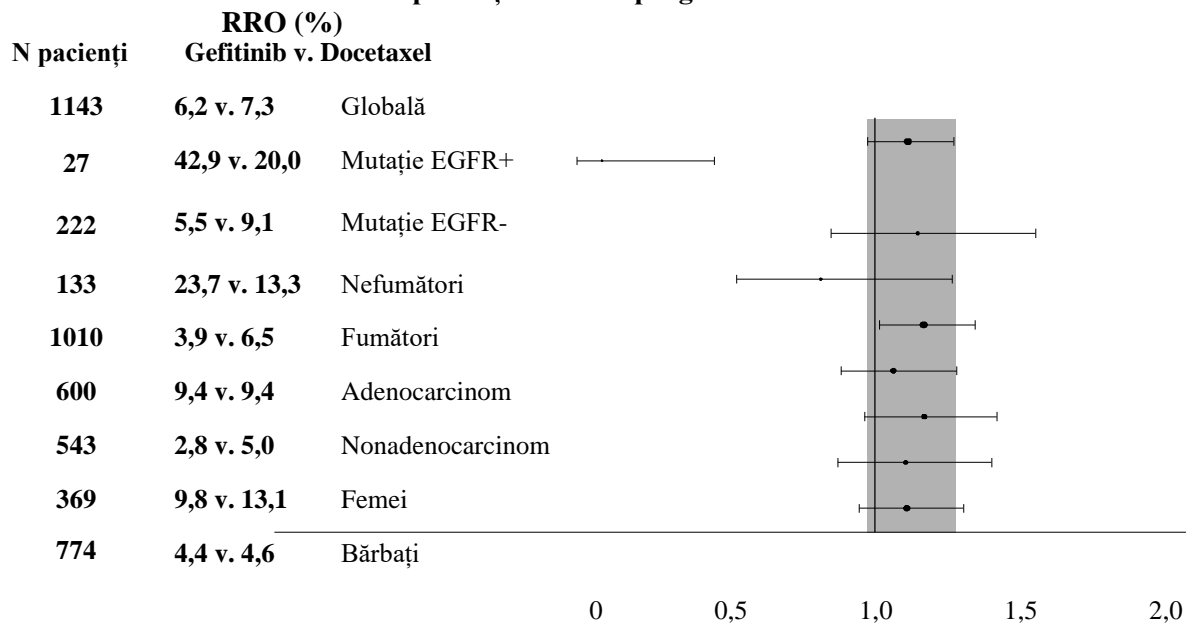
**N pacienți**



**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**



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

Analiză neajustată      Populație EFR

Studiul randomizat de fază III ISEL a fost efectuat la pacienți cu NSCLC (non small cell lung cancer) avansat, care au urmat anterior 1 sau 2 cure de chimioterapie și au fost refractari sau au avut intoleranță la cea mai recentă cură. Gefitinib plus cel mai bun tratament de susținere a fost comparat cu placebo plus cel mai bun tratament de susținere. Administrarea de gefitinib nu a dus la creșterea supraviețuirii în populația totală. Rezultatele cu privire la supraviețuire se deosebesc în funcție de statusul fumător sau nefumător și de originea etnică (vezi Tabel 6).

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

Populație	N	Rata răspunsului obiectiv și ÎI 95% pentru diferențele dintre 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 m p=0,0006	RR 0,89 [0,77, 1,02] 5,6 m vs 5,1 m p=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 m p=0,7382	RR NC NA vs 4,3 m
Nu exprimă mutația EGFR	189	2,6% vs 0% [-5,6%, 7,3%]	RR 1,10 [0,78, 1,56] 2,0 m vs 2,6 m p=0,5771	RR 1,16 [0,79, 1,72] 3,7 m vs 5,9 m p=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 m p<0,0001	RR 0,67 [0,49, 0,92] 8,9 m vs 6,1 m p=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 m p=0,0707	RR 0,92 [0,79, 1,06] 5,0 m vs 4,9 m p=0,2420
Asiatici <sup>d</sup>	342	12,4% vs 2,1% [4,0%, 15,8%]	RR 0,69 [0,52, 0,91] 4,4 m vs 2,2 m p=0,0084	RR 0,66 [0,48, 0,91] 9,5 m vs 5,5 m p=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 m p=0,0197	RR 0,92 [0,80, 1,07] 5,2 m vs 5,1 m p=0,2942

a Valorile prezentate sunt pentru gefitinib comparativ cu placebo.

b „m” reprezintă mediana în luni. Numerele din parantezele pătrate corespund intervalului de încredere de 95% pentru RR. c Testul stratificat log-rank pentru populația totală; în restul cazurilor modelul Cox.

d Etnici asiatici exclusiv pacienți de origine indiană și se referă la originea rasială a grupului de pacienți și

nu neapărat la locul de naștere.

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 braț, multicentric, efectuat la pacienți caucazieni (n=106) diagnosticați cu NSCLC cu mutație activatoare sensibilă a EGFR a avut ca obiectiv confirmarea similarității activității gefitinib la populația aparținând rasei albe cu cea observată la populația aparținând rasei galbene. Rezultatele studiului au arătat o Rată a Răspunsului Obiectiv (RRO) evaluată de către investigatori de 70 % și o supraviețuire fără progresia (SFP) bolii de 9,7 luni. Aceste rezultate sunt similare cu cele înregistrate în studiul IPASS.

*Statusul mutației EGRF și caracteristicile clinice* Într-o analiză multivariată efectuată la 786 pacienți caucazieni din studiile cu gefitinib, caracteristicile clinice de nefumător, aspectul histologic de adenocarcinom și sexul feminin s-au dovedit a fi factori predictivi independenți ai statusului mutațional EGRF\* (vezi Tabelul 7). De asemenea, pacienții asiatici au o incidență crescută a tumorilor care exprimă mutația 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 mutații EGFR	Valoarea predictivă pozitivă ( 9,5 % din populația totală exprimă mutații EGFR (M+))
Statusul fumător	<0,0001	De 6,5 ori mai mare la persoanele care nu au fumat niciodată față de fumători	28/70 (40%) din persoanele nefumătoare au M+ 47/716 (7%) din fumători au M+
Aspect histologic	<0,0001	De 4,4 ori mai mare în caz de adenocarcinom față de absența aspectului histologic de adenocarcinom	63/396 (16%) din pacienții cu aspect histologic de adenocarcinom au M+ 12/390 (3%) din pacienții fără aspect histologic de adenocarcinom au M+
Sex	0,0397	De 1,7 ori mai mare la femei față de bărbați	40/235 (17%) din femei au M+ 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, absorbția este moderat lentă, iar concentrațiile plasmatice maxime de gefitinib se ating de obicei după 3 până la 7 ore de la administrare. Biodisponibilitatea absolută medie este de 59 % la pacienții cu neoplasm. Expunerea la gefitinib nu este semnificativ influențată de alimente. Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși la care pH-ul gastric a fost menținut peste valoarea de 5, expunerea la gefitinib a fost redusă până la 47 %, cel mai probabil din cauza solubilității

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

### Distribuție

La starea de echilibru, gefitinib are un volum mediu de distribuție de 1400 l, ceea ce indică o distribuție tisulară extensivă. Legarea de proteinele plasmatică se face în proporție de aproximativ 90%. Gefitinib se leagă de albumina serică și de alfa1-glicoproteina acidă serică.

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

### Metabolizare

Datele obținute *in vitro* indică faptul că CYP3A4 și CYP2D6 sunt principalele izoenzime ale citocromului P450 implicate în metabolismul oxidativ al gefitinib..

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

Nu au fost evidențiate efecte de inducție enzimatică ale gefitinib în studiile la animale și nici o inhibare semnificativă (*in vitro*) a altor enzime ale citocromului P450.

La om, gefitinib este metabolizat extensiv. Au fost identificați complet cinci metaboliți în secreții și 8 în plasmă. Principalul metabolit identificat a fost O-desmetil gefitinib, care este de 14 ori mai slab decât gefitinib în inhibarea creșterii celulare stimulate de EGFR și nu are un efect inhibitor asupra creșterii tumorale la șoareci. De aceea, se consideră că este puțin 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 sănătoși cu genotip pentru statusul CYP2D6. La metabolizatorii lenți nu au apărut concentrații măsurabile ale O-desmetil gefitinib. Nivelele de expunere la gefitinib obținute atât în grupul de metabolizatori rapizi, cât și în cel de metabolizatori lenți, au fost largi și superpozabile, dar expunerea medie la gefitinib a fost de 2 ori mai mare în grupul metabolizatorilor lenți. Expunerile medii mai mari care ar putea fi obținute la subiecți fără activitate CYP2D6 ar putea fi relevante din punct de vedere clinic, deoarece reacțiile adverse sunt legate de doză și de expunere

### Eliminare

Gefitinib se excretă în principal sub formă de metaboliți în materiile fecale, eliminarea renală a gefitinib și a metaboliților reprezentând mai puțin de 4 % din doza administrată.

Clearance-ul plasmatic total al gefitinib este de aproximativ 500 ml/min, iar timpul mediu terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 41 de ore la pacienții cu neoplazii. Administrarea o dată pe zi a gefitinib duce la acumularea substanței în proporție de 2 până la 8 ori, cu o stare de echilibru plasmatic atinsă după 7-10 doze. La starea de echilibru, concentrațiile plasmatică se mențin de obicei într-un interval de două până la trei ori peste intervalul de dozaj de 24 de ore.

### *Grupe speciale de pacienți*

Analiza datelor de farmacocinetică la pacienții cu neoplazii nu a identificat corelații între concentrația plasmatică minimă anticipată la starea de echilibru și 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 pacienți cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (conform clasificării Child-Pugh) de etiologie cirotică, a fost observată o creștere a expunerii la gefitinib în toate grupurile de pacienți, comparativ cu subiecții sănătoși din grupul de control. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă a fost observată o creștere medie de 3,1 ori a expunerii la gefitinib. Niciunul dintre pacienți nu avea



cancer, toți pacienții prezentând ciroză hepatică, iar unii hepatită. Având în vedere faptul că reacțiile adverse sunt legate de doză și de expunerea la gefitinib, această creștere a expunerii poate fi semnificativă clinic.

Gefitinibul a fost evaluat într-un studiu clinic care a inclus 41 de pacienți cu tumori solide și funcție hepatică normală sau cu afectare hepatică moderată sau severă (clasificată în conformitate cu gradele Common Toxicity Criteria pentru AST, fosfatază alcalină și 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 ( $C_{maxss}$ ) și expunerea la starea de echilibru ( $ASC_{24ss}$ ) au fost similare în grupele de pacienți cu funcție hepatică normală și disfuncție hepatică moderată. Datele obținute de la 4 pacienți cu afectare hepatică severă prin metastaze hepatice au sugerat faptul că, la acești pacienți, expunerile la starea de echilibru sunt, de asemenea, similare celor observate la pacienții cu funcție hepatică normală..

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Reacțiile adverse neraportate în studiile clinice, dar observate la modelele animale la niveluri de expunere similare nivelurilor clinice de expunere care ar putea avea relevanță pentru utilizarea clinică, sunt următoarele:

- Atrofie corneană și transluență corneană  
Necroză papilară renală
- Necroză hepatocelulară și infiltrat cu eozinofile și macrofage în sinusoid

Datele obținute din studiile non-clinice (in vitro) indică faptul că gefitinib are potențial de inhibare a procesului repolarizării acțiunii potențiale cardiace (intervalul QT). Experiența clinică nu a evidențiat o asociere cauzală între prelungirea intervalul QT și gefitinib.

La doza de 20 mg/kg și zi s-a observat o reducere a fertilității la femelele de șobolan..

Studiile publicate au arătat că șoarecii modificați genetic, la care EGFR nu este exprimat, prezintă defecte de dezvoltare produse de imaturitatea epitelului în numeroase organe printre care se numără pielea, sistemul digestiv și plămâni. Administrarea gefitinib în timpul organogenezei nu a determinat efecte asupra dezvoltării embrio-fetale la șobolanii la care s-a administrat doza maximă (30 mg/kg și zi). Cu toate acestea, la iepuri s-a observat reducerea greutateii fetale la doze de 20 mg/kg și zi și mai mari. La nici una dintre specii nu s-au raportat malformații induse de medicament. Administrarea de gefitinib la șobolani, pe toată durata perioadei de gestație și a nașterii, a fost asociată cu o reducere a duratei de supraviețuire a puilor la doza de 20 mg/kg și zi.

După administrarea orală de gefitinib marcat cu carbon-14 la șobolani care alăptează, la 14 zile postpartum, concentrația în lapte a substanței radiomarcate a fost de 11-19 ori mai mare decât cea din sânge.

Gefitinib nu a demonstrat potențial genotoxic.

Un studiu de carcinogenitate cu durată de 2 ani efectuat la șobolani, a indicat o creștere ușoară dar semnificativă statistic a adenoamelor hepatocelulare atât la masculii cât și la femelele de șobolan, precum și a hemangiosarcoamelor ganglionare mezenterice la femelele de șobolan, dar numai la doza maximă administrată (10 mg/kg și zi). De asemenea, adenoame hepatocelulare au fost observate într-un studiu de carcinogenitate de 2 ani efectuat la șoareci, care a demonstrat o creștere mică a incidenței acestei anomalii la șoarecii masculi cărora li s-a administrat jumătate de doză, și la ambele sexe pentru doza maximă administrată. Efectele au atins pragul de semnificație statistică pentru femelele de șobolan, dau nu și pentru masculii. Atât la șobolani cât și la șoareci, nu a existat o marjă de expunere clinică la dozele care nu au efect terapeutic. Relevanța acestor rezultate pentru uzul clinic nu este cunoscută..

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

## **6. PROPRIETĂȚI 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 câte 30 comprimate sau blistere perforate unidoză cu 30x1 comprimate filmate.

### **6.6 Precauții speciale eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni 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](mailto:info@alkaloid.si)

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

13809/2021/01-02-03

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

Data primei autorizări: Martie 2021

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

August 2022