ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IRESSA 250 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 250 mg di gefitinib.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa contiene 163,5 mg di lattosio (come monoidrato).

Ogni compressa contiene 3,86 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film (compressa).

Le compresse sono marroni, rotonde, biconvesse, con impresso "IRESSA 250" su un lato e nulla sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

IRESSA è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazione attivante l'EGFR-TK (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con IRESSA deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nell'uso di terapie antitumorali.

Posologia

La posologia raccomandata di IRESSA è di una compressa da 250 mg una volta al giorno. Se viene dimenticata una dose, questa deve essere assunta non appena il paziente se ne ricorda. Se ciò avviene a meno di 12 ore dalla dose successiva, il paziente non deve assumere la dose dimenticata. Il paziente non deve assumere una dose doppia (due dosi allo stesso tempo) per recuperare la dose dimenticata.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di IRESSA nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non esiste alcun uso indicato di gefitinib nella popolazione pediatrica nell'indicazione di NSCLC.

Compromissione epatica
I pazienti con compromissione epatica da moderata a grave dovuta a cirrosi (Child-Pugh B o C) presentano aumentate concentrazioni plasmatiche di gefitinib. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati per gli eventi avversi. Le concentrazioni plasmatiche non sono aumentate in pazienti con elevati livelli di aspartato aminotransferasi (AST), fosfatasi alcalina o bilirubina causati da metastasi epatiche (vedere paragrafo 5.2).

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Compromissione renale
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale con clearance della creatinina > 20 ml/min. Sono disponibili solo dati limitati nei pazienti con clearance della creatinina ≤ 20 ml/min e si raccomanda cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Anziani
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose sulla base dell'età del paziente (vedere paragrafo 5.2).

Metabolizzatori lenti del CYP2D6
Nessun specifico aggiustamento della dose è raccomandato nei pazienti con genotipo noto di lento metabolizzatore del CYP2D6, tuttavia questi pazienti devono essere strettamente controllati per gli eventi avversi (vedere paragrafo 5.2).

Aggiustamento del dosaggio dovuto a tossicità
I pazienti con diarrea mal tollerata o reazioni avverse cutanee al farmaco possono essere gestiti con successo con una breve (fino a 14 giorni) interruzione della terapia seguita dalla reintroduzione della dose da 250 mg (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti che non tollerano il trattamento dopo un'interruzione della terapia, gefitinib deve essere interrotto e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo.

Metodo di somministrazione

La compressa può essere assunta oralmente con o senza cibo, all'incirca alla stessa ora ogni giorno. La compressa può essere deglutita intera con un po' d'acqua o, se non è possibile assumere la compressa intera, le compresse possono essere somministrate come una dispersione in acqua (non gasata). Non deve essere utilizzato alcun altro liquido. Senza frantumarla, la compressa può essere immersa in mezzo bicchiere d'acqua. Il bicchiere deve essere agitato di tanto in tanto, fino allo scioglimento della compressa (questo può richiedere fino a 20 minuti). La dispersione deve essere bevuta subito dopo che lo scioglimento è completato (cioè entro 60 minuti). Il bicchiere deve essere risciacquato con mezzo bicchiere di acqua, che deve anch'esso essere bevuto. La dispersione può anche essere somministrata attraverso un sondino nasogastrico o una gastrostomia.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Quando si considera l'uso di IRESSA per il trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico, è importante che la valutazione della mutazione dell'EGFR del tessuto tumorale sia effettuata per tutti i pazienti. Se un campione del tumore non è valutabile, allora può essere utilizzato il DNA tumorale circolante (ctDNA) ottenuto da un campione di sangue (plasma).

Devono essere usati solo test robusti, affidabili e sensibili con utilità dimostrata per la determinazione dello stato di mutazione dell'EGFR sul tessuto tumorale o ctDNA, questo al fine di evitare risultati falsi negativi o falsi positivi (vedere paragrafo 5.1).

Malattia interstiziale polmonare (ILD)
Nell'1,3 % dei pazienti trattati con gefitinib è stata osservata malattia interstiziale polmonare (ILD), che può insorgere in forma acuta e in alcuni casi risultare fatale (vedere paragrafo 4.8). Se i pazienti mostrano un peggioramento dei sintomi respiratori, come dispnea, tosse e febbre, il trattamento con IRESSA deve essere interrotto e il paziente deve essere subito sottoposto ad accertamenti. Nel caso in cui la diagnosi di ILD sia confermata, il trattamento con IRESSA deve essere interrotto e il paziente deve essere trattato in modo appropriato.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In uno studio giapponese caso-controllo di farmacoepidemiologia condotto su 3.159 pazienti con NSCLC trattati con gefitinib o chemioterapia con un follow-up di 12 settimane, sono stati identificati i seguenti fattori di rischio per lo sviluppo di ILD (indipendentemente dal fatto che i pazienti avessero ricevuto IRESSA o chemioterapia): fumo, performance status ridotto (PS ≥ 2), evidenza tomografica alla TC di riduzione del polmone normale (≤ 50 %), diagnosi recente di NSCLC (< 6 mesi), ILD pre-esistente, età avanzata (≥ 55 anni) e malattia cardiaca concomitante. Un rischio aumentato di ILD con gefitinib rispetto alla chemioterapia è stato osservato prevalentemente durante le prime 4 settimane di trattamento (OR aggiustato 3,8; 95 % IC da 1,9 a 7,7); quindi il rischio relativo era più basso (OR aggiustato 2,5; 95 % IC da 1,1 a 5,8). Il rischio di mortalità nei pazienti che hanno sviluppato ILD con IRESSA o chemioterapia è stato più alto nei pazienti con i seguenti fattori di rischio: fumo, evidenza tomografica alla TC di riduzione del polmone normale (≤ 50 %), ILD pre-esistente, età avanzata (≥ 65 anni) ed estese aderenze pleuriche (≥ 50 %).

Epatotossicità e compromissione epatica
Sono state osservate alterazioni della funzionalità epatica (inclusi aumenti dell'alanina aminotransferasi, dell'aspartato aminotransferasi, della bilirubina), che si presentavano non comunemente come epatiti (vedere paragrafo 4.8). Sono state riportate segnalazioni isolate di insufficienza epatica che in alcuni casi ha condotto ad esiti fatali. Si raccomanda perciò di monitorare periodicamente la funzionalità epatica. Gefitinib deve essere utilizzato con cautela in presenza di alterazioni della funzionalità epatica da lievi a moderate. In caso di alterazioni gravi, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento.

È stato osservato che la compromissione della funzionalità epatica dovuta a cirrosi può indurre un aumento delle concentrazioni plasmatiche di gefitinib (vedere paragrafo 5.2).

Interazioni con altri medicinali
Gli induttori del CYP3A4 possono aumentare il metabolismo del gefitinib e diminuire le concentrazioni plasmatiche del gefitinib. Pertanto, la somministrazione concomitante di induttori del CYP3A4 (ad es. fenitoina, carbamazepina, rifampicina, barbiturici o preparazioni medicinali contenenti l'erba di S. Giovanni/*Hypericum perforatum*) possono ridurre l'efficacia del trattamento e devono essere evitate (vedere paragrafo 4.5).

Nei singoli pazienti con genotipo CYP2D6 di lento metabolizzatore, il trattamento con un potente inibitore del CYP3A4 potrebbe portare ad un aumento dei livelli plasmatici di gefitinib. All'inizio del trattamento con un inibitore del CYP3A4, i pazienti devono essere strettamente monitorati per reazioni avverse a gefitinib (vedere paragrafo 4.5).

In alcuni pazienti in trattamento con warfarin insieme a gefitinib, sono stati riportati un aumento del International Normalized Ratio (INR) e/o eventi emorragici (vedere paragrafo 4.5). I pazienti in trattamento concomitante con warfarin e gefitinib devono essere monitorati regolarmente allo scopo di verificare variazioni del tempo di protrombina (PT) o dell'INR.

I medicinali che provocano un significativo e prolungato aumento del pH gastrico, come gli inibitori di pompa protonica e gli H_2-antagonisti, possono ridurre la biodisponibilità e le concentrazioni plasmatiche del gefitinib e, pertanto, diminuirne l'efficacia. Gli antiacidi, se assunti regolarmente in vicinanza temporale con la somministrazione di gefitinib, possono avere un effetto simile (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

I dati di studi clinici di fase II, in cui gefitinib e vinorelbina sono stati usati in concomitanza, indicano che gefitinib può esacerbare l'effetto neutropenico della vinorelbina.

Lattosio
IRESSA contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Sodio
IRESSA contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

Ulteriori precauzioni per l'uso
I pazienti devono essere avvisati di consultare immediatamente il medico nel caso si manifestino diarrea grave o persistente, nausea, vomito o anoressia, in quanto questi disturbi possono portare a disidratazione. Questi sintomi devono essere trattati come indicato clinicamente (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti che presentano segni e sintomi indicanti cheratite quali insorgenza acuta o peggioramento di: infiammazione oculare, lacrimazione, sensibilità alla luce, visione offuscata, dolore oculare e/o arrossamento dell'occhio, devono essere indirizzati immediatamente ad uno specialista di oftalmologia.

Se viene confermata una diagnosi di cheratite ulcerativa, il trattamento con gefitinib deve essere interrotto, e se i sintomi non si risolvono, o se i sintomi si ripresentano alla reintroduzione di gefitinib, deve essere considerata l'interruzione definitiva.

In uno studio di fase I/II sull'uso di gefitinib e delle radiazioni nei pazienti pediatrici, con nuova diagnosi di glioma del tronco encefalico o di glioma maligno sopratentoriale non completamente resecato, sono stati riportati 4 casi (1 fatale) di emorragie del Sistema Nervoso Centrale (SNC) tra i 45 pazienti arruolati. Un ulteriore caso di emorragia del SNC è stato riportato in un bambino con un ependimoma in uno studio condotto solo con gefitinib. Un rischio aumentato di emorragia cerebrale nei pazienti adulti con NSCLC che ricevono gefitinib non è stato stabilito.

Casi di perforazione gastrointestinale sono stati riportati in pazienti in trattamento con gefitinib. Nella maggior parte dei casi questo è associato ad altri fattori di rischio, che includono farmaci concomitanti quali steroidi o FANS, anamnesi positiva per ulcera gastrointestinale, età, fumo o metastasi intestinali nelle sedi di perforazione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il metabolismo di gefitinib avviene attraverso l'isoenzima CYP3A4 (prevalentemente) del citocromo P450 e del CYP2D6.

Principi attivi che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di gefitinib
Gli studi *in vitro* hanno mostrato che gefitinib è un substrato della glicoproteina-p (Pgp). I dati disponibili non suggeriscono alcuna conseguenza clinica di questa evidenza *in vitro*.

Le sostanze che inibiscono il CYP3A4 possono diminuire la clearance di gefitinib. La somministrazione concomitante con potenti inibitori dell'attività del CYP3A4 (ad esempio ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, inibitori delle proteasi, claritromicina, telitromicina) possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di gefitinib. L'aumento può essere clinicamente rilevante dal momento che le reazioni avverse sono correlate alla dose ed all'esposizione. L'aumento può essere maggiore in singoli pazienti con genotipo metabolizzatore lento del CYP2D6. Il pretrattamento con itraconazolo (un potente inibitore del CYP3A4) ha portato nei volontari sani ad un aumento dell'80 % della AUC media di gefitinib. In situazioni di trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP3A4, il paziente deve essere attentamente monitorato per le reazioni avverse a gefitinib.

Non ci sono dati sul trattamento concomitante con inibitori del CYP2D6, ma potenti inibitori di questo enzima potrebbero causare un aumento di circa 2 volte delle concentrazioni plasmatiche di gefitinib nei metabolizzatori rapidi del CYP2D6 (vedere paragrafo 5.2). Se viene iniziato un trattamento concomitante con un potente inibitore del CYP2D6, il paziente deve essere attentamente monitorato per le reazioni avverse.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Principi attivi che possono diminuire le concentrazioni plasmatiche di gefitinib
Le sostanze che sono degli induttori dell'attività del CYP3A4 possono aumentare il metabolismo e diminuire le concentrazioni plasmatiche di gefitinib e quindi ridurre l'efficacia di gefitinib. Farmaci concomitanti che inducono il CYP3A4 (ad esempio fenitoina, carbamazepina, rifampicina, barbiturici o erba di S. Giovanni, *Hypericum perforatum*) devono essere evitati. Il pretrattamento con rifampicina (un potente induttore del CYP3A4) nei volontari sani ha ridotto l'AUC media di gefitinib dell'83 % (vedere paragrafo 4.4).

Le sostanze che causano un innalzamento significativo e prolungato del pH gastrico possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di gefitinib e quindi ridurre l'efficacia di gefitinib. Alte dosi di antiacidi a breve durata d'azione possono avere un effetto simile se assunti con regolarità vicini al momento della somministrazione di gefitinib. Nei volontari sani, la somministrazione concomitante di gefitinib con ranitidina ad una dose che ha causato innalzamento prolungato del pH gastrico ≥ 5 ha causato una riduzione dell'AUC media del 47 % (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Principi attivi la cui concentrazione plasmatica può essere alterata da gefitinib
Gli studi *in vitro* hanno mostrato che gefitinib ha un potenziale limitato di inibire il CYP2D6. In uno studio clinico in pazienti, gefitinib è stato co-somministrato con metoprololo (un substrato del CYP2D6). Questo è risultato in un aumento del 35 % nell'esposizione a metoprololo. Tale incremento potrebbe potenzialmente essere rilevante per i substrati del CYP2D6 con stretto indice terapeutico. Quando si considera l'uso di substrati del CYP2D6 in associazione con gefitinib, è necessario prendere in considerazione una modifica della dose del substrato del CYP2D6, specialmente per i prodotti con una finestra terapeutica ristretta.

In vitro gefitinib inibisce la proteina trasportatrice BCRP, ma la rilevanza clinica di questa evidenza non è nota.

Altre interazioni potenziali
Episodi di innalzamento dell'INR e/o casi di sanguinamento sono stati riportati in alcuni pazienti che assumevano in concomitanza warfarin (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Le donne in età fertile devono essere avvisate di non iniziare una gravidanza durante la terapia.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di gefitinib in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).
Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. IRESSA non deve essere usato durante la gravidanza se non chiaramente necessario.

Allattamento

Non è noto se gefitinib sia secreto nel latte umano. Gefitinib e i metaboliti di gefitinib si accumulano nel latte di ratti femmine in allattamento (vedere paragrafo 5.3). Gefitinib è controindicato durante l'allattamento e pertanto l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con gefitinib (vedere paragrafo 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Durante il trattamento con gefitinib è stata riportata astenia. Pertanto, i pazienti che riscontrano questo sintomo devono essere prudenti nella guida e nell'uso di macchinari.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nell'insieme dei dati aggregati degli studi clinici di fase III ISEL, INTEREST e IPASS (2462 pazienti trattati con IRESSA), le reazioni avverse da farmaci (ADRs) più frequentemente riportate, verificatesi in più del 20 % dei pazienti, sono diarrea e reazioni cutanee (compresi: rash, acne, pelle secca e prurito). Le ADRs si verificano di solito entro il primo mese di terapia e sono generalmente reversibili. Circa l'8 % dei pazienti ha riportato una reazione avversa grave (Criteri Comuni di Tossicità, (CTC) grado 3 o 4). Circa il 3 % dei pazienti ha interrotto la terapia a causa di una ADR.

La malattia interstiziale polmonare (ILD) si è verificata nell'1,3 % dei pazienti, spesso in forma grave (grado CTC 3-4). Sono stati riportati casi con esito fatale.

Tabella delle reazioni avverse

Il profilo di sicurezza presentato in Tabella 1 si basa sul programma di sviluppo clinico e sull'esperienza derivante dalla commercializzazione di gefitinib. Nella tabella 1, le reazioni avverse sono state assegnate alle classi di frequenza sulla base, ove possibile, dell'incidenza delle segnalazioni di eventi avversi comparabili in un insieme di dati aggregati provenienti dagli studi clinici di fase III ISEL, INTEREST e IPASS (2.462 pazienti trattati con IRESSA).

Le frequenze dell'occorrenza degli effetti indesiderati sono definite come: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000 a <1/1.000); molto raro (< 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Reazioni avverse

Reazioni avverse secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenza		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Anoressia, lieve o moderata (grado CTC 1 o 2)
Patologie dell'occhio	Comune	Congiuntivite, blefarite e secchezza oculare*, principalmente lieve (grado CTC 1)
	Non comune	Erosione corneale, reversibile e talvolta associata a crescita aberrante delle ciglia
		Cheratite (0,12%)
Patologie vascolari	Comune	Emorragia, come epistassi ed ematuria
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Malattia interstiziale polmonare (1,3 %), spesso grave (grado CTC 3-4). Sono stati riportati casi con esito fatale
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea, principalmente lieve o moderata (grado CTC 1 o 2)
		Vomito, principalmente lieve o moderato (grado CTC 1 o 2)
		Nausea, principalmente lieve (grado CTC 1)

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

		Stomatite, prevalentemente lieve (grado CTC 1)
	Comune	Disidratazione, secondaria a diarrea, nausea, vomito o anoressia
		Bocca secca*, prevalentemente lieve (grado CTC 1)
	Non comune	Pancreatite
		Perforazione gastrointestinale
Patologie epatobiliari	Molto comune	Innalzamento dell'alanina aminotrasferasi, principalmente da lieve a moderato
	Comune	Innalzamento dell'aspartato aminotranferasi, principalmente da lieve a moderato
		Innalzamento della bilirubina totale, principalmente da lieve a moderato
	Non comune	Epatite**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Reazioni cutanee, principalmente un rash pustoloso lieve o moderato (grado CTC 1 o 2), talvolta pruriginoso con pelle secca, comprese fissurazioni cutanee, su una base eritematosa
	Comune	Patologia ungueale
		Alopecia
		Reazioni allergiche (1,1%), inclusi angioedema e orticaria
	Non comune	Eritrodisestesia palmo-plantare
	Raro	Patologie di natura bollosa inclusi necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens Johnson ed eritema multiforme
		Vasculite cutanea
Patologie renali e urinarie	Comune	Aumenti asintomatici dei valori ematici della creatinina
		Proteinuria
		Cistite
	Raro	Cistite emorragica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Astenia, prevalentemente lieve (grado CTC 1)
	Comune	Piressia

La frequenza delle reazioni avverse da farmaco correlate a valori di laboratorio fuori norma si basa su pazienti con un cambiamento rispetto al valore basale di 2 o più gradi di CTC nei relativi parametri di laboratorio.
*Questa reazione avversa può verificarsi in associazione ad altre condizioni di secchezza (principalmente reazioni cutanee) osservate con gefitinib.
**Questa reazione comprende segnalazioni isolate di insufficienza epatica che in alcuni casi ha avuto esito fatale.

Malattia interstiziale polmonare (ILD)

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nello studio INTEREST, l'incidenza degli eventi di tipo ILD è stata l'1,4% (10) nei pazienti nel gruppo gefitinib verso l'1,1% (8) nei pazienti nel gruppo docetaxel. Un evento tipo ILD ha avuto esito fatale, e questo si è verificato in un paziente che riceveva gefitinib.

Nello studio ISEL, l'incidenza degli eventi di tipo ILD nella popolazione complessiva è stata approssimativamente dell'1% in entrambi i bracci di trattamento. La maggior parte degli eventi di tipo ILD riportati si era verificata in pazienti di etnia asiatica e l'incidenza della ILD fra i pazienti asiatici in trattamento con gefitinib e quelli che assumevano placebo è stata pari a circa il 3% ed il 4% rispettivamente. Un evento di tipo ILD ha avuto esito fatale e questo si è verificato in un paziente trattato con placebo.

In uno studio di sorveglianza post-marketing condotto in Giappone (3.350 pazienti), il tasso di eventi di tipo ILD riportato nei pazienti trattati con gefitinib è stato del 5,8%. La proporzione degli eventi tipo ILD con esito fatale è stata del 38,6%.

In uno studio clinico di fase III in aperto (IPASS) di confronto tra IRESSA e la doppietta chemioterapica carboplatino/paclitaxel come trattamento di prima linea in 1.217 pazienti condotto in Asia in pazienti selezionati con NSCLC avanzato, l'incidenza degli eventi di tipo ILD è stata del 2,6% nel braccio di trattamento con IRESSA e dell'1,4% nel braccio di trattamento con carboplatino/paclitaxel.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un trattamento specifico in caso di sovradosaggio di gefitinib. Tuttavia, negli studi clinici di fase I, un numero limitato di pazienti è stato trattato con dosi giornaliere fino a 1000 mg. È stato notato un aumento della frequenza e della gravità di alcune reazioni avverse, principalmente diarrea e rash cutaneo. Le reazioni avverse associate a sovradosaggio dovrebbero essere trattate in base ai sintomi; in particolare, la diarrea grave deve essere trattata come indicato clinicamente.. In uno studio, un numero limitato di pazienti è stato trattato settimanalmente con dosi comprese tra 1500 mg e 3500 mg**.** In questo studio l'esposizione ad IRESSA non è aumentata con l'incremento della dose, gli eventi avversi sono stati prevalentemente di intensità da moderata a grave ed in linea con il noto profilo di sicurezza di IRESSA.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori della proteinchinasi, codice ATC: L01EB01

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Il fattore di crescita dell'epidermide (EGF) ed il suo recettore (EGFR [HER1; ErbB1]) sono stati identificati come fattori chiave nel processo di crescita cellulare e di proliferazione per cellule normali e cancerose. La mutazione attivante l'EGFR all'interno di una cellula cancerosa è un fattore importante nel promuovere la crescita tumorale, bloccando l'apoptosi, aumentando la produzione di fattori angiogenetici e facilitando i processi di metastatizzazione.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Gefitinib è una piccola molecola che inibisce selettivamente la tirosin chinasi del fattore di crescita dell'epidermide ed è un trattamento efficace nei pazienti con tumori che esprimono mutazioni attivanti il dominio della tirosin chinasi dell'EGFR indipendentemente dalla linea di terapia. Nei pazienti con tumori negativi per la mutazione dell'EGFR non è stata osservata nessuna attività clinicamente rilevante.

Per le mutazioni attivanti dell'EGFR comuni (delezioni dell'Esone 19; L858R) ci sono dati robusti di risposta a sostegno della sensibilità al gefitinib; per esempio, un hazard ratio (HR) (IC 95%) di sopravvivenza libera da progressione di malattia di 0,489 (0,336; 0,710) per gefitinib vs. doppietta chemioterapica [WJTOG3405]. I dati di risposta al gefitinib sono più scarsi nei pazienti i cui tumori contengono le mutazioni meno comuni; i dati disponibili indicano che G719X, L861Q e S7681 sono mutazioni sensibilizzanti; e T790M da sola o inserzioni all'esone 20 da sole sono meccanismi di resistenza.

Resistenza
Gran parte dei tumori NSCLC con mutazioni sensibilizzanti dell'EGFR prima o poi sviluppano resistenza al trattamento con IRESSA, con un tempo mediano alla progressione di malattia di 1 anno. In circa il 60% dei casi, la resistenza è associata ad una mutazione T790M secondaria, per la quale gli EGFR TKI che hanno come bersaglio la T790M possono essere considerati una opzione nella successiva linea di trattamento. Altri potenziali meccanismi di resistenza che sono stati riportati a seguito del trattamento con agenti bloccanti il segnale dell'EGFR includono: meccanismi di elusione del segnale come amplificazione dei geni HER2 e MET e mutazioni di PIK3CA. Il passaggio fenotipico a carcinoma polmonare a piccole cellule è stato riportato nel 5-10% dei casi.

DNA tumorale circolante (ctDNA)
Nello studio IFUM, lo stato mutazionale è stato valutato nel tessuto tumorale e nei campioni di ctDNA derivati dal plasma, utilizzando il kit Therascreen EGFR RGQ PCR (Qiagen). Sia il ctDNA che i campioni di tessuto tumorale sono stati valutati in 652 pazienti dei 1.060 sottoposti a screening. Il tasso di risposta obiettiva (ORR, objective response rate) in quei pazienti che erano positivi per la mutazione sia nel tessuto tumorale che nel ctDNA è stato del 77% (IC 95%: 66% a 86%); in quelli che erano positivi per la mutazione soltanto nel tessuto tumorale è stato del 60% (IC 95%: 44% a74%).

Tabella 2 Riassunto dello stato mutazionale basale nei campioni di tessuto tumorale e di ctDNA in tutti i pazienti sottoposti a screening valutabili per entrambi i campioni

Misura	Definizione	IFUM Percentuale % (IC)	IFUM N
Sensibilità	Percentuale di tumori M+ che risultano M+ con il ctDNA	65,7 (55,8,74,7)	105
Specificità	Percentuale di tumori M- che risultano M- con il ctDNA	99,8 (99,0,100,0)	547

Questi dati sono in linea con quelli dell'analisi esplorativa pre-pianificata del sottogruppo giapponese nell'IPASS (Goto 2012). In tale studio è stato utilizzato il ctDNA derivato dal siero, non dal plasma, per l'analisi della mutazione dell'EGFR, usando l'EGFR Mutation Test Kit (DxS) (N = 86). Nello studio, la sensibilità è stata del 43,1%, la specificità del 100%.

Efficacia e sicurezza clinica

Trattamento di prima linea
Lo studio clinico randomizzato di fase III in prima linea IPASS è stato condotto in Asia[1] in pazienti con NSCLC avanzato (stadio IIIB o IV) con istologia di adenocarcinoma che erano ex fumatori lievi (non più fumatori da ≥15 anni e fumatori di ≤10 pacchetti/anno) o che non avevano mai fumato (vedere Tabella 3).

[1] Cina, Hong Kong, Indonesia, Giappone, Malesia, Filippine, Singapore, Taiwan e Tailandia

Tabella 3 Risultati di efficacia di gefitinib verso carboplatino/paclitaxel nello studio IPASS

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Popolazione	N	Tasso di risposte obiettive e IC al 95 % per differenza tra i trattamenti[a]	Endpoint primario Sopravvivenza libera da progressione (PFS)[a,b]	Sopravvivenza globale[a,b]
Totale	1217	43,0% vs 32,2% [5,3%,16,1%]	HR 0,74 [0,65,0,85] 5,7 m vs 5,8 m p<0,0001	HR 0,90 [0,79,1,02] 18,8 m vs 17,4 m p=0,1087
Mutazione dell'EGFR positiva	261	71,2% vs 47,3% [12,0%,34,9%]	HR 0,48 [0,36,0,64] 9,5 m vs 6,3 m p<0,0001	HR 1,00 [0,76,1,33] 21,6 m vs 21,9 m
Mutazione dell'EGFR negativa	176	1,1% vs 23,5% [-32,5%, -13,3%]	HR 2,85 [2,05,3,98] 1,5 m vs 5,5 m p<0,0001	HR 1,18 [0,86,1,63] 11,2 m vs 12,7 m
Mutazione dell'EGFR non nota	780	43,3% vs 29,2% [7,3%,20,6%]	HR 0,68 [0,58 a 0,81] 6,6 m vs 5,8 m p<0,0001	HR 0,82 [0,70 a 0,96] 18,9 m vs 17,2 m

[a] I valori presentati sono per IRESSA verso carboplatino/paclitaxel.
[b] "m" corrisponde alle mediane in mesi. I numeri tra le parentesi quadre sono l'intervallo di confidenza al 95 % per HR.
N Numero di pazienti randomizzati.
HR Hazard ratio (hazard ratios <1 a favore di IRESSA).

I risultati della qualità di vita differivano in base allo stato di mutazione dell'EGFR. Nei pazienti con mutazione positiva dell'EGFR, un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con IRESSA ha avuto un miglioramento della qualità di vita e dei sintomi del tumore polmonare rispetto a carboplatino/paclitaxel (vedere Tabella 4).

Tabella 4 Risultati di qualità della vita per gefitinib verso carboplatino/paclitaxel nello studio IPASS

Popolazione	N	Tasso di miglioramento alla scala FACT-L di QoL [a] %	Tasso di miglioramento alla scala dei sintomi LCS[a] %
Totale	1151	(48,0% vs 40,8%) p=0,0148	(51,5% vs 48,5%) p=0,3037

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Popolazione	N	Tasso di miglioramento alla scala FACT-L di QoL [a] %	Tasso di miglioramento alla scala dei sintomi LCS[a] %
Mutazione dell'EGFR positiva	259	(70,2% vs 44,5%) p<0,0001	(75,6% vs 53,9%) p=0,0003
Mutazione dell'EGFR negativa	169	(14,6% vs 36,3%) p=0,0021	(20,2% vs 47,5%) p=0,0002

I risultati di esito indice dello studio supportavano i risultati di qualità di vita misurata con le scale FACT-L e LCS

[a] I valori presentati sono per IRESSA verso carboplatino/paclitaxel.

N Numero di pazienti valutabili per le analisi sulla qualità di vita

QoL Quality of life (Qualità di vita)

FACT-L Functional assessment of cancer therapy-lung

LCS Lung cancer subscale

Nello studio IPASS, IRESSA si è dimostrato superiore in termini di PFS, ORR, QoL e attenuazione dei sintomi, senza alcuna differenza significativa nella sopravvivenza globale rispetto al carboplatino/paclitaxel in pazienti precedentemente non trattati, con NSCLC localmente avanzato o metastatico, con mutazione attivante dell'EGFR-tirosin chinasi.

Pazienti pretrattati

Lo studio randomizzato di fase III INTEREST è stato condotto nei pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico, precedentemente trattati con chemioterapia a base di platino. Nella popolazione totale non è stata osservata nessuna differenza statisticamente significativa tra gefitinib e docetaxel (75 mg/m^2) nella sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da progressione e tasso di risposte obiettive (vedere Tabella 5).

Tabella 5 Risultati di efficacia per gefitinib verso docetaxel nello studio INTEREST

Popolazione	N	Tasso di risposte obiettive e IC al 95 % per differenza tra i trattamenti[a]	Sopravvivenza libera da progressione [a,b]	Endpoint primario sopravvivenza globale [a,b]
Totale	1466	9,1% vs 7,6% [-1,5%, 4,5%]	HR 1,04 [0,93-1,18] 2,2 m vs 2,7 m p=0,4658	HR 1,020 [0,905-1,150][c] 7,6 m vs 8,0 m p=0,7332
Mutazione dell'EGFR positiva	44	42,1% vs 21,1% [-8,2%, 46,0%]	HR 0,16 [0,05,0,49] 7,0 m vs 4,1 m p=0,0012	HR 0,83 [0,41,1,67] 14,2 m vs 16,6 m p=0,6043

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

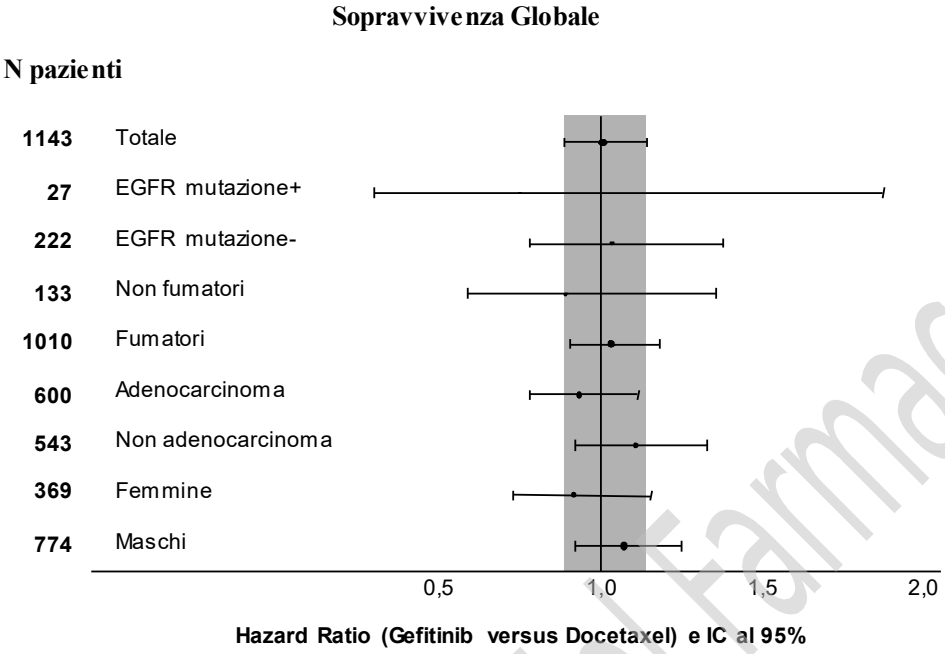
Popolazione	N	Tasso di risposte obiettive e IC al 95 % per differenza tra i trattamenti[a]	Sopravvivenza libera da progressione [a,b]	Endpoint primario sopravvivenza globale [a,b]
Mutazione dell'EGFR negativa	253	6,6% vs 9,8% [-10,5%, 4,4 %]	HR 1,24 [0,94,1,64] 1,7 m vs 2,6 m p=0,1353	HR 1,02 [0,78,1,33] 6,4 m vs 6,0 m p=0,9131
Asiatici[c]	323	19,7% vs 8,7% [3,1%, 19,2%]	HR 0,83 [0,64,1,08] 2,9 m vs 2,8 m p=0,1746	HR 1,04 [0,80,1,35] 10,4 m vs 12,2 m p=0,7711
Non-Asiatici	1143	6,2% vs 7,3% [-4,3%, 2,0%]	HR 1,12 [0,98,1,28] 2,0 m vs 2,7 m p=0,1041	HR 1,01 [0,89,1,14] 6,9 m vs 6,9 m p=0,9259

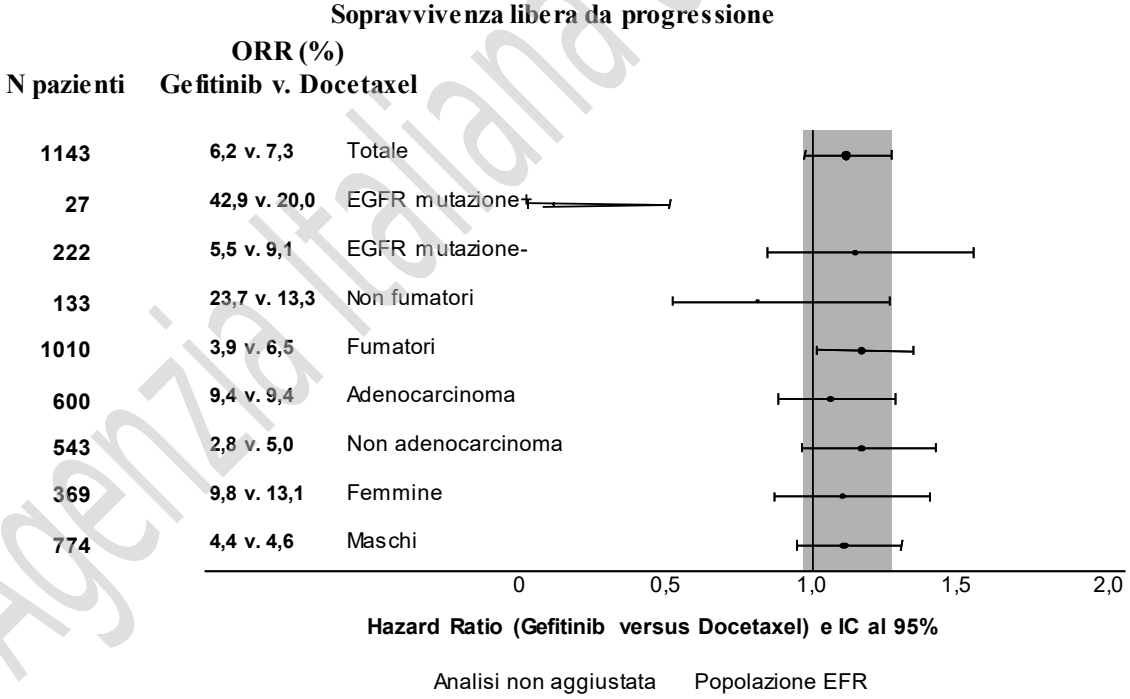
[a] I valori presentati sono per IRESSA verso docetaxel.
[b] "m" corrisponde alle mediane in mesi. I numeri tra le parentesi quadre sono l'intervallo di confidenza al 96% per l'HR della sopravvivenza globale nella popolazione totale, mentre i restanti valori rappresentano l'intervallo di confidenza al 95% per l'HR
[c] Intervallo di confidenza interamente al di sotto del margine di non inferiorità di 1,154
N Numero di pazienti randomizzati
HR Hazard ratio (hazard ratios <1 a favore di IRESSA)

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Figure 1 e 2 Risultati di efficacia nei sottogruppi di pazienti non asiatici nello studio INTEREST (N pazienti = numero di pazienti randomizzati)





Lo studio randomizzato di fase III ISEL è stato condotto in pazienti con NSCLC avanzato che avevano ricevuto precedentemente uno o due trattamenti chemioterapici e che erano refrattari o intolleranti al trattamento più recente. Gefitinib associato alla migliore terapia di supporto è stato confrontato con placebo associato alla miglior terapia di supporto. IRESSA non ha prolungato la sopravvivenza nella popolazione globale. I risultati di sopravvivenza sono risultati essere diversi in base allo status di fumatore e all'etnia (vedere Tabella 6).

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 6 Risultati di efficacia per gefitinib verso placebo nello studio ISEL

Popolazione	N	Tasso di risposte obiettive e IC al 95 % per differenza tra i trattamenti[a]	Tempo al fallimento del trattamento[a,b]	EndPoint primario sopravvivenza globale[a,b,c]
Totale	1692	8,0% vs 1,3% [4,7%,8,8%]	HR 0,82 [0,73,0,92] 3,0 m vs 2,6 m p=0,0006	HR 0,89 [0,77, 1,02] 5,6 m vs 5,1 m p=0,0871
Mutazione dell'EGFR positiva	26	37,5% vs 0% [-15,1 %, 61,4 %]	HR 0,79 [0,20,3,12] 10,8 m vs 3,8 m p=0,7382	HR NC NR vs 4,3 m
Mutazione dell'EGFR negativa	189	2,6% vs 0% [-5,6%,7,3%]	HR 1,10 [0,78, 1,56] 2,0 m vs 2,6 m p=0,5771	HR 1,16 [0,79, 1,72] 3,7 m vs 5,9 m p=0,4449
Non fumatori	375	18,1% vs 0% [12,3%, 24,0%]	HR 0,55 [0,42, 0,72] 5,6 m vs 2,8 m p<0,0001	HR 0,67 [0,49, 0,92] 8,9 m vs 6,1 m p=0,0124
Fumatori	1317	5,3% vs 1,6% [1,4 %, 5,7 %]	HR 0,89 [0,78, 1,01] 2,7 m vs 2,6 m p=0,0707	HR 0,92 [0,79, 1,06] 5,0 m vs 4,9 m p=0,2420
Asiatici[d]	342	12,4% vs 2,1% [4,0%,15,8%]	HR 0,69 [0,52, 0,91] 4,4 m vs 2,2 m p=0,0084	HR 0,66 [0,48, 0,91] 9,5 m vs 5,5 m p=0,0100
Non-Asiatici	1350	6,8% vs 1,0% [3,5%, 7,9%]	HR 0,86 [0,76, 0,98] 2,9 m vs 2,7 m p=0,0197	HR 0,92 [0,80, 1,07] 5,2 m vs 5,1 m p=0,2942

[a] I valori presentati sono per IRESSA verso placebo.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

[b] "m" corrisponde alle mediane in mesi. I numeri nelle parentesi quadre sono l'intervallo di confidenza al 95% per HR
[c] Test log-rank stratificato per la popolazione totale; altrimenti modello dei rischi proporzionali di cox
[d] L'etnia Asiatica esclude i pazienti di origine Indiana e si riferisce all'origine razziale di un gruppo di pazienti e non necessariamente al loro luogo di nascita
N Numero di pazienti randomizzati
NC Non calcolato per l'HR della sopravvivenza globale poiché il numero di eventi è troppo piccolo
NR Non raggiunto
HR Hazard ratio (hazard ratios <1 a favore di IRESSA)

Lo studio IFUM era uno studio a singolo braccio, multicentrico condotto in pazienti Caucasici (n=106) con NSCLC positivo alla mutazione attivante e sensibilizzante dell'EGFR per confermare che l'attività di gefitinib è simile in popolazioni Caucasiche e Asiatiche. L'ORR secondo la valutazione degli sperimentatori è stato del 70% e il valore mediano della PFS è stato di 9,7 mesi. Questi dati sono simili a quelli riportati nello studio IPASS.

Stato mutazionale dell'EGFR e caratteristiche cliniche
Le caratteristiche cliniche non fumatore, istologia di adenocarcinoma, e sesso femminile sono state osservate essere predittori indipendenti dello stato di mutazione dell'EGFR positiva in un'analisi multivariata di 786 pazienti caucasici dagli studi con gefitinib* (vedere Tabella 7). Anche i pazienti asiatici hanno un'incidenza più alta di tumori con mutazione positiva dell'EGFR.

Tabella 7 Riassunto delle analisi multivariate di regressione logistica per identificare i fattori indipendentemente predittivi della presenza della mutazione EGFR in 786 pazienti caucasici*

Fattori predittivi della presenza della mutazione dell'EGFR	**p-value**	**Odds della mutazione dell'EGFR**	**Valore predittivo positivo (il 9,5% della popolazione globale è positivo alla mutazione dell'EGFR (M+))**
Stato di fumatore	<0,0001	6,5 volte più alto nei non fumatori rispetto ai fumatori	28/70 (40%) dei non fumatori sono M+ 47/716 (7%) dei fumatori sono M+
Istologia	<0,0001	4,4 volte più alto nell'adenocarcinoma che nel non-adenocarcinoma	63/396 (16%) dei pazienti con istologia di adenocarcinoma sono M+ 12/390 (3%) dei pazienti con istologia di non-adenocarcinoma sono M+
Sesso	0,0397	1,7 volte più alto nelle femmine che nei maschi	40/235 (17%) delle femmine sono M+ 35/551 (6%) dei maschi sono M+

*dai seguenti studi: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Dopo somministrazione orale di gefitinib, l'assorbimento è moderatamente lento e il picco di concentrazione plasmatica di gefitinib si ottiene tipicamente da 3 a 7 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta media è del 59% nei pazienti affetti da tumore. L'esposizione a gefitinib non risulta alterata in modo significativo dal cibo. In una sperimentazione in volontari sani, in cui il pH gastrico è stato mantenuto sopra a 5, l'esposizione a gefitinib è risultata ridotta del 47%, probabilmente dovuta ad una insufficiente solubilità del gefitinib nello stomaco (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Distribuzione
Gefitinib ha un valore medio di distribuzione allo stato stazionario di 1.400 L che indica un'estesa distribuzione nei tessuti. Il legame alle proteine plasmatiche è pari a circa il 90%. Gefitinib si lega all'albumina sierica e all'alfa-1 glicoproteina acida.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I dati *in vitro* indicano che gefitinib è un substrato per la proteina di trasporto della membrana P-gp.

Biotrasformazione
I dati *in vitro* indicano che il CYP3A4 e CYP2D6 sono i principali isoenzimi del P450 coinvolti nel metabolismo ossidativo di gefitinib.

Studi *in vitro* hanno mostrato che gefitinib ha un limitato potenziale di inibizione del CYP2D6. Gefitinib non mostra effetti di induzione enzimatica negli studi su animali né inibizione significativa (*in vitro*) di qualunque altro enzima del citocromo P450.

Gefitinib è metabolizzato estensivamente nell'uomo. Sono stati completamente identificati cinque metaboliti nelle escrezioni e 8 metaboliti nel plasma. Il principale metabolita identificato è l'O-desmetil gefitinib, che è 14 volte meno potente del gefitinib nell'inibire la crescita cellulare stimolata dall'EGFR e non ha effetti inibitori sulla crescita tumorale nei topi. Si ritiene pertanto improbabile che contribuisca all'attività clinica di gefitinib.

È stato dimostrato *in vitro* che la formazione di O-desmetil gefitinib avviene via CYP2D6. Il ruolo del CYP2D6 nella clearance metabolica di gefitinib è stato valutato in uno studio clinico in volontari sani genotipizzati per lo stato di CYP2D6. Nei metabolizzatori lenti non sono stati prodotti livelli misurabili di O-desmetil gefitinib. I livelli di esposizione a gefitinib, raggiunti sia nel gruppo dei metabolizzatori rapidi sia in quello dei lenti, sono stati ampi e sovrapponibili, ma l'esposizione media a gefitinib è stata 2 volte maggiore nel gruppo dei metabolizzatori lenti. Le esposizioni medie più elevate che potrebbero essere raggiunte da individui con CYP2D6 inattivo potrebbero essere clinicamente rilevanti, in quanto gli effetti avversi sono correlati alla dose e all'esposizione.

Eliminazione
Gefitinib è escreto principalmente come metabolita per via fecale, con l'eliminazione renale di gefitinib e metaboliti che riguarda meno del 4% della dose somministrata.

La clearance plasmatica totale di gefitinib è di circa 500 ml/min e l'emivita terminale media è di 41 ore nei pazienti affetti da tumore. La somministrazione di gefitinib una volta al giorno risulta in un accumulo da 2 a 8 volte con esposizioni allo stato stazionario raggiunte dopo 7-10 dosi. Allo stato stazionario, le concentrazioni di plasma circolanti sono tipicamente mantenute entro un intervallo da 2 a 3 volte superiore a quelle dell'intervallo posologico di 24 ore.

Popolazioni speciali
Da analisi di dati farmacocinetici di popolazione in pazienti affetti da tumore non sono state identificate correlazioni tra il valore minimo previsto di concentrazione allo stato stazionario e l'età, il peso corporeo, il sesso, l'etnia o la clearance della creatinina del paziente (oltre 20 ml/min).

Compromissione epatica
In uno studio di fase I in aperto che prevedeva la somministrazione di una dose singola di 250 mg in pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o grave dovuta a cirrosi (secondo la classificazione di Child-Pugh), si è manifestato un aumento dell'esposizione in tutti i gruppi rispetto al gruppo di controllo dei sani. È stato osservato un incremento medio di 3,1 volte dell'esposizione a gefitinib nei pazienti con compromissione epatica moderata e grave. Nessuno dei pazienti era affetto da tumore, tutti erano affetti da cirrosi ed alcuni da epatite. Questo aumento nell'esposizione può essere di rilevanza clinica, in quanto gli effetti indesiderati sono correlati alla dose e all'esposizione a gefitinib.

Gefitinib è stato valutato in una sperimentazione clinica condotta in 41 pazienti con tumori solidi e funzionalità epatica normale o compromissione epatica moderata o grave (classificata in base ai valori basali dei gradi del Common Toxicity Criteria per AST, fosfatasi alcalina e bilirubina) dovuta a metastasi epatiche. È stato dimostrato che dopo una somministrazione giornaliera di 250 mg di gefitinib, il tempo per raggiungere lo stato stazionario, la clearance plasmatica totale (C_{maxSS}) e l'esposizione allo stato stazionario (AUC_{24SS}) sono risultati simili per i gruppi con funzione epatica normale e moderatamente compromessa. I dati relativi a 4 pazienti con disfunzione epatica grave

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

dovuta a metastasi epatiche hanno suggerito che le esposizioni allo stato stazionario anche in questi pazienti sono simili a quelle nei pazienti con normale funzionalità epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica, sono state le seguenti:

- Atrofia dell'epitelio corneale e translucenza corneale
- Necrosi renale papillare
- Necrosi epatocellulare e infiltrazione sinusoidale di macrofagi eosinofili.

I dati degli studi non-clinici (*in vitro)* indicano che gefitinib potrebbe inibire il processo di ripolarizzazione del potenziale d'azione cardiaco (ad es. intervallo QT). L'esperienza clinica non ha mostrato un'associazione causale fra prolungamento dell'intervallo QT e gefitinib.

Una riduzione della fertilità femminile è stata osservata nel ratto alla dose di 20 mg/kg/die.

Gli studi pubblicati hanno mostrato che topi geneticamente modificati, privi dell'espressione di EGFR, mostrano difetti di sviluppo, correlati all'immaturità dell'epitelio in una varietà di organi compresa la pelle, il tratto gastrointestinale ed il polmone. Quando gefitinib era somministrato ai ratti durante l'organogenesi, non vi erano effetti sullo sviluppo embriofetale alla dose più alta (30 mg/kg/die), tuttavia nel coniglio sono state osservate riduzioni di peso fetale a 20 mg/kg/die e oltre. In ambedue le specie non vi erano malformazioni indotte dal medicinale. Quando somministrato ai ratti durante la gestazione ed il parto, vi era una riduzione della sopravvivenza dei cuccioli alla dose di 20 mg/kg/die.

A seguito di somministrazione orale di gefitinib marcato con C-14 a ratti allattati 14 giorni dopo il parto, le concentrazioni di radioattività nel latte erano 11-19 volte più alte che nel sangue.

Gefitinib non ha mostrato potenziale genotossico.

Uno studio di carcinogenesi a due anni nei ratti, solo alla dose più elevata (10 mg/kg/die), ha mostrato un aumento piccolo, ma statisticamente significativo, dell'incidenza di adenomi epatocellulari sia nei ratti maschi sia nei ratti femmina ed emangiosarcomi dei linfonodi mesenterici nei ratti femmina. Gli adenomi epatocellulari sono stati rilevati anche in uno studio di carcinogenesi a 2 anni nei topi, che ha dimostrato un piccolo aumento dell'incidenza di questo effetto nei topi maschi a metà dose, e sia nei topi maschi che femmine alla dose più alta. Gli effetti hanno raggiunto significatività statistica nei topi femmina, ma non nei maschi. Ai livelli senza effetto, sia nei topi che nei ratti non c'era nessun margine nell'esposizione clinica. La rilevanza clinica di questi risultati non è nota.

I risultati di uno studio di fototossicità *in vitro* hanno dimostrato che gefitinib può avere potenziale fototossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina (E460)
Croscarmellosa sodica
Povidone (K29-32) (E1201)
Sodio lauril solfato
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Ipromellosa (E464)
Macrogol 300
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister perforato di PVC/alluminio contenente 10 compresse o blister non perforato di PVC/alluminio contenente 10 compresse.

I tre blister sono avvolti in un foglio laminato di alluminio sigillato in un cartone.

Confezione: 30 compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/526/001 blister perforato
EU/1/09/526/002 blister non perforato

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 giugno 2009
Data del rinnovo più recente: 23 aprile 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali http://www.ema.europa.eu

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Svezia

AstraZeneca UK Limited
Macclesfield
Cheshire SK10 2NA
Regno Unito

Il foglio illustrativo stampato del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco