

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

IRESSA 250 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene 250 mg di gefitinib.

Eccipiente: ogni compressa contiene 163,5 mg di lattosio (come monoidrato)

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 nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazione attivante l'EGFR-TK (vedere paragrafo 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

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

#### Posologia

La posologia raccomandata di IRESSA è di una compressa da 250 mg una volta al giorno. Se si dimentica una dose di IRESSA, 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 utilizzo specifico di IRESSA nella popolazione pediatrica nell'indicazione NSCLC.

#### *Insufficienza epatica*

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

#### *Insufficienza renale*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale con clearance della creatinina > 20 ml/min. Sono disponibili solo dati limitati nei pazienti con clearance della creatinina ≤ 20 ml/min e si consiglia 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 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 possono tollerare il trattamento dopo un'interruzione della terapia, IRESSA deve essere interrotto e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo.

### Metodo di somministrazione

La compressa può essere assunta con o senza cibo, circa 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 ruotato di tanto in tanto fino allo scioglimento della compressa (questo può impiegare fino a 20 minuti). La dispersione deve essere bevuta subito dopo che si è completata (cioè entro 60 minuti). Il bicchiere deve essere risciacquato con mezzo bicchiere di acqua, che deve anch'essa essere bevuta. 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.  
Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

### *Determinazione dello stato di mutazione dell'EGFR*

Per valutare lo stato di mutazione dell'EGFR di un paziente è importante che venga scelta una metodologia ben validata e robusta per evitare determinazioni falsamente negative o falsamente positive.

### *Malattia interstiziale polmonare (ILD)*

Nell'1,3 % dei pazienti trattati con IRESSA 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 sia confermata la diagnosi di ILD, il trattamento con IRESSA deve essere interrotto e il paziente deve essere trattato in modo appropriato.

In uno studio giapponese farmacoepidemiologico caso-controllo condotto su 3159 pazienti con NSCLC trattati con IRESSA 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 ( $PS \geq 2$ ), evidenza tomografica di riduzione del polmone normale ( $\leq 50\%$ ), diagnosi recente di NSCLC ( $< 6$  mesi), ILD pre-esistente, età avanzata ( $\geq 55$  anni) e concomitante malattia cardiaca. Un rischio aumentato di ILD con gefitinib rispetto alla chemioterapia è stato visto 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 risultato maggiore nei pazienti con i seguenti fattori di rischio: fumo, evidenza

tomografica di riduzione del polmone normale ( $\leq 50\%$ ), ILD pre-esistente, età avanzata ( $\geq 65$  anni) ed estese aderenze pleuriche ( $\geq 50\%$ ).

#### *Epatotossicità ed insufficienza epatica*

Sono state osservate alterazioni della funzionalità epatica (incluso aumenti dell'alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi, 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. IRESSA deve essere utilizzato con cautela in presenza di alterazioni della funzionalità epatica da lievi a moderate. In caso di gravi alterazioni, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento.

Si è 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 contemporanea 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 controllati 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 aumento prolungato del pH gastrico, come gli inibitori di pompa protonica e gli H<sub>2</sub>-antagonisti possono ridurre la biodisponibilità e le concentrazioni plasmatiche del gefitinib e, pertanto, diminuirne l'efficacia. Gli antiacidi, se assunti regolarmente vicino al tempo della somministrazione di IRESSA, possono avere un effetto simile (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

I dati di studi clinici di fase II, dove 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 glucosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### *Ulteriori precauzioni per l'uso*

I pazienti devono essere avvisati di rivolgersi immediatamente al medico nel caso si manifestino:

- Sintomi oculari di qualunque tipo
- Diarrea grave o persistente, nausea, vomito o anoressia in quanto questi possono portare a disidratazione.

Questi sintomi devono essere trattati come indicato clinicamente (vedere paragrafo 4.8).

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 ricevevano gefitinib non è stato stabilito.

Casi di perforazione gastrointestinale sono stati riportati in pazienti in trattamento con IRESSA. Nella maggior parte dei casi questo è associato ad altri fattori di rischio che includono medicinali concomitanti quali steroidi o FANS, anamnesi di base di 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 del 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 alla 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 controllato per le reazioni avverse a gefitinib.

Non ci sono dati sul trattamento concomitante con inibitori del CYP2D6, ma inibitori potenti 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 è iniziato un trattamento concomitante con un potente inibitore del CYP2D6, il paziente deve essere attentamente controllato per le reazioni avverse.

##### *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 IRESSA. 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 significativamente sostenuto del pH gastrico possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di gefitinib e quindi ridurre l'efficacia di IRESSA. Alte dosi di antiacidi a breve durata d'azione possono avere un effetto simile se assunti con regolarità vicini al tempo di somministrazione del gefitinib. Nei volontari sani la somministrazione concomitante di gefitinib con ranitidina ad una dose che ha causato innalzamento sostenuto del pH gastrico  $\geq 5$ , ha causato una riduzione dell'AUC media del 47% (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

##### *Principi attivi che possono avere le loro concentrazioni plasmatiche alterate 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 combinazione con gefitinib, è necessario prendere in considerazione una modifica della dose del substrato del CYP2D6 specialmente per i prodotti con una stretta finestra terapeutica.

*In vitro* gefitinib inibisce il trasportatore di proteina 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 potenzialmente fertili devono essere avvisate di non iniziare una gravidanza durante la terapia.

#### *Gravidanza*

Non vi sono dati riguardanti l'uso di gefitinib in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Nell'uomo il rischio potenziale è sconosciuto. IRESSA non deve essere usato durante la gravidanza se non chiaramente necessario.

#### *Allattamento*

Non è noto se gefitinib è secreto nel latte umano. Gefitinib e i metaboliti di gefitinib si sono accumulati nel latte di ratte in allattamento (vedere paragrafo 5.3). IRESSA è controindicato durante l'allattamento e di conseguenza l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con IRESSA (vedere paragrafo 4.3).

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

IRESSA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, 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.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Nell'insieme di 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 un'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.

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 (2462 pazienti trattati con IRESSA).

Le frequenze dell'occorrenza degli effetti indesiderati sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $> 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$  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

<b>Reazioni avverse secondo classificazione organo/sistema e frequenza</b>		
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.
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).
		Stomatite, prevalentemente lieve (grado CTC 1).
	Comune	Disidratazione, secondaria a diarrea, nausea, vomito o anoressia.
		Secchezza delle fauci*, prevalentemente lieve (grado CTC 1).
Non comune	Pancreatite, perforazione gastrointestinale.	
Patologie epatobiliari	Molto comune	Innalzamento dell'alanina aminotrasferasi, principalmente da lieve a moderata.
	Comune	Innalzamento dell'aspartato aminotransferasi, principalmente da lieve a moderata. Innalzamento della bilirubina totale, principalmente da lieve a moderata.
	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 con prurito e pelle secca, comprese ragadi cutanee, su una base eritematosa.
	Comune	Patologia ungueale.
		Alopecia.
Non comune	Reazioni allergiche**, inclusi angioedema e orticaria.	

	Raro	Patologie di natura bollosa comprendenti 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.
	Raro	Cistite.
Patologie sistemiche	Molto comune	Astenia, prevalentemente lieve (grado CTC 1).
	Comune	Piressia.

La frequenza delle ADRs correlate a valori di laboratorio fuori norma si basano su pazienti con un cambiamento nel valore basale di 2 o più gradi di CTC nei parametri dei relativi laboratori.

\*Questo evento può verificarsi in associazione ad altre situazioni di secchezza (principalmente reazioni cutanee) osservate con IRESSA.

\*\*L'incidenza totale di eventi avversi riguardanti reazioni allergiche riportata nell'analisi aggregata degli studi ISEL, INTEREST e IPASS è risultata dell'1,5 % (36 pazienti). Quattordici dei 36 pazienti sono stati esclusi dalla frequenza riportata, in quanto le relative segnalazioni contenevano sia evidenza di eziologia non allergica sia di reazione allergica risultante dal trattamento con un altro prodotto medicinale.

\*\*\*Questo evento comprende segnalazioni isolate di insufficienza epatica che in alcuni casi ha provocato esiti fatali.

#### *Malattia interstiziale polmonare (ILD)*

Nello studio INTEREST, l'incidenza degli eventi di tipo ILD è stata l'1,4 % (10 pazienti) nel gruppo gefitinib verso l'1,1 % (8 pazienti) nel gruppo docetaxel. Un evento tipo ILD è risultato 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 derivava da pazienti di etnia asiatica e l'incidenza della ILD nei pazienti asiatici in trattamento con gefitinib e quelli che assumevano placebo è stata simile, rispettivamente pari a circa il 3 e il 4 %. Un evento di tipo ILD è risultato fatale e ciò si è verificato in un paziente trattato con placebo.

In uno studio di sorveglianza post-marketing condotto in Giappone (3350 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 1217 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 verso 1,4 % nel braccio di trattamento con carboplatino/paclitaxel.

#### **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 modo sintomatico; in particolare la diarrea grave deve essere trattata secondo indicazione clinica. 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: Inibitori della proteinchinasi, codice ATC: L01XE02

#### *Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici*

Il fattore di crescita epidermoidale (EGF) ed il suo recettore (EGFR [HER1; Erb B1]) 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 metastasi.

Gefitinib è una piccola molecola che inibisce selettivamente la tirosin chinasi del fattore di crescita epidermoidale 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.

#### *Efficacia e sicurezza clinica*

##### *Trattamento di prima linea*

Lo studio clinico randomizzato di fase III in prima linea IPASS è stato condotto in Asia<sup>1</sup> in pazienti con NSCLC avanzato (stadio IIIB o IV) con istologia di adenocarcinoma che erano ex-lievi fumatori (non più fumatori > 15 anni e fumatori < 10 pacchetti/anno) o che non avevano mai fumato (vedere Tabella 2).

<sup>1</sup> Cina, Hong Kong, Indonesia, Giappone, Malesia, Filippine, Singapore, Taiwan e Thailandia

*Tabella 2 Risultati di efficacia di gefitinib verso carboplatino/paclitaxel dello studio IPASS*

Popolazione	N	Tasso di risposte obiettive e IC al 95 % per differenza tra i trattamenti <sup>a</sup>	Obiettivo primario Sopravvivenza libera da progressione <sup>ab</sup>	Sopravvivenza globale <sup>abc</sup>
Totale	1217	43,0 % vs 32,2 % [5,3 %, 16,1 %]	HR 0,74 [0,65, 0,85] 5,7m vs 5,8m p<0,0001	HR 0,91 [0,76, 1,10] 18,6m vs 17,3m
Mutazione positiva dell'EGFR	261	71,2 % vs 47,3 % [12,0 %, 34,9 %]	HR 0,48 [0,36, 0,64] 9,5m vs 6,3m p<0,0001	HR 0,78 [0,50, 1,20] NR vs 19,5m

Popolazione	N	Tasso di risposte obiettive e IC al 95 % per differenza tra i trattamenti <sup>a</sup>	Obiettivo primario Sopravvivenza libera da progressione <sup>ab</sup>	Sopravvivenza globale <sup>abc</sup>
Mutazione negativa dell'EGFR	176	1,1 % vs 23,5 % [-32,5 %, -13,3 %]	HR 2,85 [2,05, 3,98] 1,5m vs 5,5m p<0,0001	HR 1,38 [0,92, 2,09] 12,1m vs 12,6m

<sup>a</sup> I valori presentati sono per IRESSA verso carboplatino/paclitaxel.

<sup>b</sup> “m” sono le mediane in mesi. I numeri tra le parentesi quadre sono l'intervallo di confidenza al 95% per HR.

<sup>c</sup> Da analisi preliminari, il follow up dell'overall survival è in corso

NR Non raggiunto

N Numero di pazienti randomizzati

HR Hazard ratio (hazard ratios <1 a favore di IRESSA)

I risultati della qualità di vita differivano in accordo allo stato di mutazione dell'EGFR. Nei pazienti con mutazione positiva dell'EGFR, un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con IRESSA ha sperimentato un miglioramento della qualità di vita e dei sintomi del cancro polmonare rispetto a carboplatino/paclitaxel (vedere Tabella 3).

*Tabella 3 Risultati sulla qualità della vita per gefitinib verso carboplatino/paclitaxel dallo studio IPASS*

Popolazione	N	FACT-L QoL percentuale di miglioramento della Qualità di vita <sup>a</sup> %	LCS percentuale di miglioramento dei sintomi <sup>a</sup> %
Totale	1151	(48,0 % vs 40,8 %) p=0,0148	(51,5 % vs 48,5 %) p=0,3037
Mutazione-positiva dell'EGFR	259	(70,2 % vs 44,5 %) p<0,0001	(75,6 % vs 53,9 %) p=0,0003
Mutazione-negativa dell'EGFR	169	(14,6 % vs 36,3 %) p=0,0021	(20,2 % vs 47,5 %) p=0,0002

I risultati del trial outcome index sono supportivi dei risultati del FACT-L e del LCS

<sup>a</sup> I valori presentati sono per IRESSA verso carboplatino/paclitaxel.

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

QoL Quality of life

FACT-L Functional assessment of cancer therapy-lung

LCS Lung cancer subscale

#### *Pazienti pre-trattati*

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<sup>2</sup>) per la sopravvivenza globale, la sopravvivenza libera da progressione e tasso di risposte obiettive (vedere Tabella 4).

Tabella 4 Risultati di efficacia per gefitinib verso docetaxel dallo studio INTEREST

Popolazione	N	Tasso di risposte obiettive e IC al 95 % per differenza tra i trattamenti <sup>a</sup>	Sopravvivenza libera da progressione <sup>ab</sup>	Obiettivo primario sopravvivenza globale <sup>ab</sup>
Totale	1466	9,1 % vs 7,6 % [-1,5 %, 4,5 %]	HR 1,04 [0,93, 1,18] 2,2m vs 2,7m p=0,4658	HR 1,020 [0,905, 1,150] <sup>c</sup> 7,6m vs 8,0m p=0,7332
Mutazione-positiva dell'EGFR	44	42,1 % vs 21,1 % [-8,2 %, 46,0 %]	HR 0,16 [0,05, 0,49] 7,0m vs 4,1m p=0,0012	HR 0,83 [0,41, 1,67] 14,2m vs 16,6m p=0,6043
Mutazione-negativa dell'EGFR	253	6,6 % vs 9,8 % [-10,5 %, 4,4 %]	HR 1,24 [0,94, 1,64] 1,7m vs 2,6m p=0,1353	HR 1,02 [0,78, 1,33] 6,4m vs 6,0m p=0,9131
Asiatici <sup>c</sup>	323	19,7 % vs 8,7 % [3,1 %, 19,2 %]	HR 0,83 [0,64, 1,08] 2,9m vs 2,8m p=0,1746	HR 1,04 [0,80, 1,35] 10,4m vs 12,2m p=0,7711
Non-Asiatici	1143	6,2 % vs 7,3 % [-4,3 %, 2,0 %]	HR 1,12 [0,98, 1,28] 2,0m vs 2,7m p=0,1041	HR 1,01 [0,89, 1,14] 6,9m vs 6,9m p=0,9259

<sup>a</sup> I valori presentati sono per IRESSA verso docetaxel.

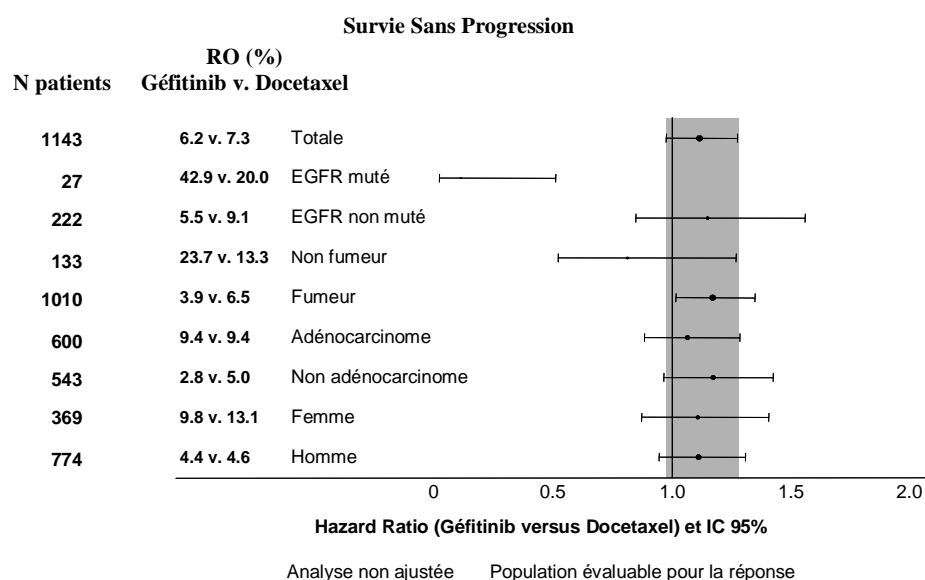
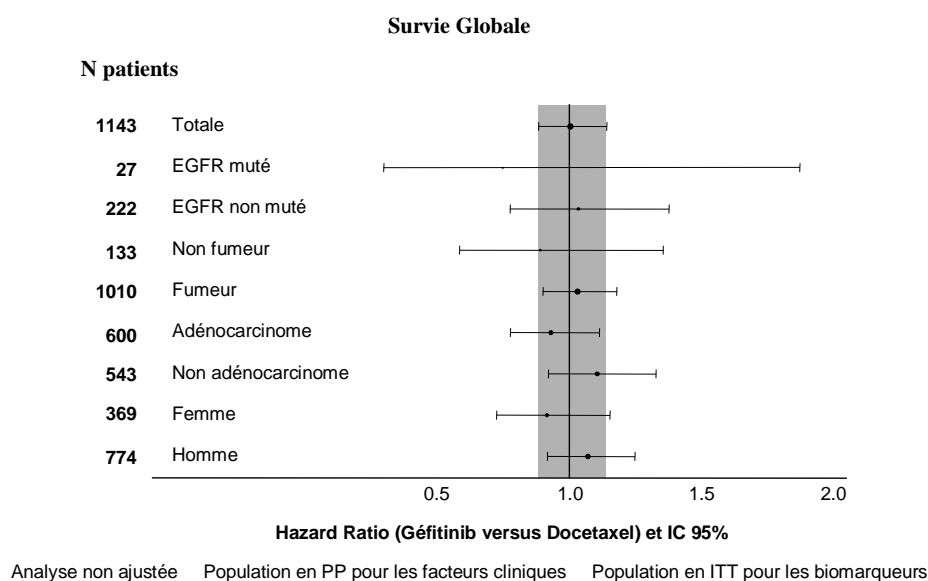
<sup>b</sup> “m” corrisponde alle mediane in mesi. I numeri tra le parentesi quadre sono l'intervallo di confidenza al 96 % per la sopravvivenza globale HR nella popolazione totale, mentre i restanti valori sono l'intervallo di confidenza al 95 % per HR

<sup>c</sup> Intervallo di confidenza interamente sotto il margine di non inferiorità di 1,154

N Numero di pazienti randomizzati

HR Hazard ratio (hazard ratios <1 a favore di IRESSA)

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 erano diversi nella condizione di fumatori e di etnia (vedere Tabella 5).

Tabella 5 Risultati di efficacia per gefitinib verso placebo dallo studio ISEL

Popolazione	N	Tasso di risposte obiettive e IC al 95 % per differenza tra i trattamenti <sup>a</sup>	Tempo al fallimento del trattamento <sup>ab</sup>	Obiettivo primario sopravvivenza globale <sup>abc</sup>
-------------	---	--	---	---

Popolazione	N	Tasso di risposte obiettive e IC al 95 % per differenza tra i trattamenti <sup>a</sup>	Tempo al fallimento del trattamento <sup>ab</sup>	Obiettivo primario sopravvivenza globale <sup>abc</sup>
Totale	1692	8.0 % vs 1.3 % [4.7 %, 8.8 %]	HR 0,82 [0,73-0,92] 3,0m vs 2,6m p=0,0006	HR 0,89 [0,77-1,02] 5,6m vs 5,1m p=0,0871
Mutazione positiva dell'EGFR	26	37.5 % vs 0 % [-15.1 %, 61.4 %]	HR 0,79 [0,20-3,12] 10,8m vs 3,8m p=0,7382	HR NC  NR vs 4,3m
Mutazione negativa dell'EGFR	189	2,6 % vs 0 % [-5,6 %, 7,3 %]	HR 1,10 [0,78, 1,56] 2,0m vs 2,6m p=0,5771	HR 1,16 [0,79, 1,72] 3,7m vs 5,9m p=0,4449
Non fumatori	375	18,1 % vs 0 % [12,3 %, 24,0 %]	HR 0,55 [0,42, 0,72] 5,6m vs 2,8m p<0,0001	HR 0,67 [0,49, 0,92] 8,9m vs 6,1m p=0,0124
Fumatori	1317	5,3 % vs 1,6 % [1,4 %, 5,7 %]	HR 0,89 [0,78, 1,01] 2,7m vs 2,6m p=0,0707	HR 0,92 [0,79, 1,06] 5,0m vs 4,9m p=0,2420
Asiatici <sup>d</sup>	342	12,4 % vs 2,1 % [4,0 %, 15,8 %]	HR 0,69 [0,52, 0,91] 4,4m vs 2,2m p=0,0084	HR 0,66 [0,48, 0,91] 9,5m vs 5,5m p=0,0100
Non-Asiatici	1350	6,8 % vs 1,0 % [3,5 %, 7,9 %]	HR 0,86 [0,76, 0,98] 2,9m vs 2,7m p=0,0197	HR 0,92 [0,80, 1,07] 5,2m vs 5,1m p=0,2942

<sup>a</sup> I valori presentati sono per IRESSA verso placebo.

- <sup>b</sup> “m” corrisponde alle mediane in mesi. I numeri nelle parentesi quadre sono l’intervallo di confidenza al 95 % per HR
- <sup>c</sup> Test log-rank stratificato per la popolazione totale; altrimenti modello a rischio proporzionale di cox
- <sup>d</sup> 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 la sopravvivenza globale HR poichè il numero di eventi è troppo piccolo
- NR Non raggiunto
- HR Hazard ratio (hazard ratios <1 a favore di IRESSA)

#### *Stato di mutazione dell’EGFR e caratteristiche cliniche*

Le caratteristiche cliniche di non fumatori, istologia di adenocarcinoma, e sesso femminile sono state osservate essere predittori indipendenti dello stato di mutazione positiva dell’EGFR in un’analisi multivariata di 786 pazienti caucasici dagli studi con gefitinib\* (vedere Tabella 6). Anche i pazienti asiatici hanno un’incidenza più alta di tumori con mutazione positiva dell’EGFR.

*Tabella 6 Riassunto delle analisi di regressione logistica multivariate per identificare i fattori indipendentemente predittivi della presenza della mutazione EGFR in 786 pazienti caucasici\**

<b>Fattori predittivi della presenza della mutazione dell’EGFR</b>	<b>Valore di p</b>	<b>Odds della mutazione dell’EGFR</b>	<b>Valori predittivi positivi (il 9,5 % della popolazione globale è positivo alla mutazione dell’EGFR (M+))</b>
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 concentrazioni plasmatiche di gefitinib si ottiene tipicamente da 3 a 7 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta media è del 59 % nei pazienti affetti da cancro. 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 1400 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.

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

### *Metabolismo:*

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 era 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 lenti metabolizzatori. 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 eliminazione renale di gefitinib e metaboliti in ragione di 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 con cancro. 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 con cancro 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).

#### *Insufficienza epatica*

In uno studio di fase I in aperto che prevedeva la somministrazione di una dose singola di 250 mg in pazienti con insufficienza 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 ai controlli sani. È stato osservato un incremento medio di 3,1 volte dell'esposizione a gefitinib nei pazienti con insufficienza epatica moderata e grave. Nessuno dei pazienti era affetto da cancro, 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 normale funzionalità epatica o insufficienza epatica moderata o grave (classificata in accordo ai valori basali dei gradi del Common Toxicity Criteria per AST, fosfatasi alcalina e bilirubina) dovuta a metastasi al fegato. 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 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 traslucenza corneale
- Necrosi renale papillare
- Necrosi epatocellulare e infiltrazione sinusoidale di macrofagi eosinofili.

I dati degli studi *in vitro* indicano che gefitinib ha il potenziale di inibire la ripolarizzazione cardiaca (ad es. intervallo QT). La significatività clinica di questi risultati non è nota.

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 delle 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 embrionofetale alla dose più alta (30 mg/kg/die), tuttavia nel coniglio c'erano riduzioni di peso fetale a 20 mg/kg/die e oltre. In ambedue le specie non vi erano malformazioni indotte dal prodotto. 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 e 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 risultato nei topi maschi a mezza dose e nei topi maschi e 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*

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 assemblati avvolti in un 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  
S-151 85  
Södertälje  
Svezia

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

Confezione da 30 compresse rivestite con film in blister - AIC: 039260017/E

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

24/06/2009

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

30 novembre 2010

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

Prezzo al pubblico € 4.005,52 temporaneamente ridotto a €3.614,98 come da Determinazione AIFA del 3/7/06, suppl. ord. GU n° 156 del 7 luglio 2006 e Determinazione AIFA del 27/9/2006 GU n° 227 del 29 settembre 2006.

Classe H

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare di volta in volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – oncologo-internista (RNRL).