



IRESSA®
(gefitinibe)

AstraZeneca do Brasil Ltda.

comprimido revestido

250 mg



IRESSA®
gefitinibe

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

IRESSA®
gefitinibe

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 250 mg, em embalagem com 30 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de **IRESSA** contém 250 mg de gefitinibe.

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, povidona, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, óxido férreo vermelho, óxido férreo amarelo e dióxido de titânio.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

IRESSA é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático, que têm mutações de ativação do receptor de fator de crescimento epidérmico tirosina quinase (EGFR).

IRESSA é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático, que receberam previamente quimioterapia ou que não são elegíveis para quimioterapia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo IPASS (Mok TS et al. N Eng J Med 2009; 361:947)

Em um estudo clínico fase III conduzido na Ásia com 1217 pacientes com histologia de adenocarcinoma CPNPC avançado (estágio IIIB ou IV), ex-fumantes leves (pararam de fumar há mais de 15 anos e fumaram menos que 10 anos) ou que nunca fumaram e que não receberam quimioterapia anteriormente, **IRESSA** comprovou ser superior a carboplatina (área sob a curva [AUC] 5,0 ou 6,0)/paclitaxel (200 mg/m²) em termos de Sobrevida Livre de Progressão (SLP) (Razão de Risco [HR] 0,741; intervalo de confiança [IC] 95%: 0,651 a 0,845; p<0,0001), que foi o desfecho primário do estudo. O efeito não foi constante ao longo do tempo, favorecendo inicialmente carboplatina/paclitaxel e em seguida favorecendo **IRESSA**, direcionado pelas diferenças nos resultados SLP pelo status da mutação EGFR. O status da mutação EGFR foi um forte biomarcador preditivo para o efeito de **IRESSA** comparado com carboplatina/paclitaxel.

As Taxas de Resposta Objetiva (ORR) foram superiores com **IRESSA** (43,0%) *versus* carboplatina/paclitaxel (32,2%) (*Odds Ratio* [OR] 1,59; IC 95%: 1,25 a 2,01; p=0,0001). Um número significativamente maior de pacientes tratados com **IRESSA** apresentou uma melhora clínica importante na qualidade de vida (QOL) *versus* carboplatina/paclitaxel (score total para Avaliação Funcional da Terapia do Câncer de Pulmão [FACT-L]; 48% *versus* 41%, OR 1,34, IC 95% 1,06 a 1,69, p=0,0148; Índice dos Resultados do Estudo [TOI] 46% *versus* 33%, OR 1,78, IC 95% 1,40 a 2,26, p<0,0001). Proporções similares de pacientes em ambos os tratamentos apresentaram uma melhora nos sintomas de câncer de pulmão (FACT-L Subescala de Câncer de Pulmão [LCS]) de 52% para **IRESSA** *versus* 49% para carboplatina/paclitaxel (OR 1,13; IC 95% 0,90 a 1,42; p=0,3037).

Análises exploratórias pré-planejadas foram conduzidas nos dados de biomarcadores durante a analise primaria. Um total de 437 pacientes tiveram os dados avaliados para análise de mutação do EGFR. A Sobrevida Livre de Progressão (SLP) foi significativamente maior para **IRESSA** do que para carboplatina/paclitaxel em pacientes com mutação positiva EGFR (n=261, HR 0,48, IC 95% 0,36 a 0,64, p<0,0001), e significativamente maior para carboplatina/paclitaxel do que para **IRESSA** em pacientes com mutação negativa do EGFR (n=176, HR 2,85, IC 95% 2,05 a 3,98, p<0,0001). Os pacientes foram considerados com mutação positiva do EGFR se uma das 29 mutações do EGFR fossem detectadas pelo Sistema de Amplificação Refratária de Mutação (ARMS) usando kit de detecção de mutação EGFR 29 DxS. Os pacientes foram considerados com mutação negativa do EGFR se as amostras fossem analisadas com sucesso e nenhuma das mutações do EGFR 29 fossem detectadas. Resultados de SLP no subgrupo com status de mutação do EGFR desconhecido (HR com gefitinibe, 0,68, IC 95% 0,58 a 0,81, p<0,0001) foram similares aos da população geral.

Em pacientes com mutação positiva do EGFR, ORR foi superior para **IRESSA** (71,2%) *versus* carboplatina/paclitaxel (47,3%) (OR 2,751, IC 95% 1,646 a 4,596, p=0,0001). Em pacientes com mutação

negativa do EGFR, ORR foi superior para carboplatina/paclitaxel (23,5%) *versus* IRESSA (1,1%) (OR 0,036, IC 95% 0,005 a 0,273, p=0,0013).

Em pacientes com mutação positiva do EGFR, um número significativamente maior de pacientes tratados com IRESSA apresentou uma melhora na qualidade de vida e nos sintomas de câncer de pulmão *versus* carboplatina/paclitaxel (score total FACT-L; 70,2% *versus* 44,5%, p<0,0001) (TOI 70,2% *versus* 38,3%, p<0,0001) (LCS 75,6% *versus* 53,9%, p=0,0003). Em pacientes com mutação negativa do EGFR, um número significativamente maior de pacientes tratados com carboplatina/paclitaxel apresentou uma melhora na qualidade de vida e nos sintomas de câncer de pulmão *versus* IRESSA (score total FACT-L; 36,3% *versus* 14,6%, p=0,0021) (TOI 28,8% *versus* 12,4%, p=0,0111), (LCS 47,5% *versus* 20,2%, p=0,0002).

Uma análise da sobrevida global (SG) foi realizada após 954 mortes (maturidade de 78%), que demonstrou não haver diferença estatisticamente significativa em SG para IRESSA versus carboplatina/paclitaxel na população total do estudo (HR 0,901, IC 95% 0,793 a 1,023, p=0,1087). SG mediana: IRESSA, 18,8 meses, carboplatina/paclitaxel, 17,4 meses.

As análises de subgrupo da SG por status de mutação do EGFR não mostraram diferença significativa na SG para IRESSA versus carboplatina/paclitaxel no subgrupo de pacientes sabidamente com tumores com mutação positiva (HR 1,002, IC 95% 0,756 a 1,328; SG mediana 21,6 meses vs. 21,9 meses) ou negativa (HR 1,181, IC 95% 0,857 a 1,628; SG mediana 11,2 meses versus 12,7 meses). Os resultados SG no subgrupo de pacientes com status de mutação desconhecido (HR 0,818, IC 95% 0,696 a 0,962; SG mediana 18,9 meses versus 17,2 meses) foi consistente com a população geral.

No estudo IPASS, IRESSA demonstrou SLP, ORR, qualidade de vida e alívio dos sintomas superiores, sem diferença significativa na sobrevida global em comparação com carboplatina/paclitaxel em pacientes não tratados previamente, com CPNPC localmente avançado ou metastático, cujos tumores abrigaram mutações ativadoras da tirosina quinase EGFR.

Estudo INTEREST (Kim E et al. Lancet 2008; 372: 1809-18)

Em um estudo clínico fase III com 1466 pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático, que tinham recebido previamente quimioterapia à base de platina e eram elegíveis para quimioterapia, IRESSA provou ser não-inferior ao docetaxel (75 mg/m²) em termos de sobrevida global (Razão de risco [HR]=1,020, intervalo de confiança [IC] 96%: 0,905 a 1,150 [IC completamente abaixo do limite de não-inferioridade de 1,154], mediana de 7,6 *versus* 8,0 meses).

IRESSA também comprovou proporcionar taxas de sobrevida livre de progressão semelhantes (HR=1,04, IC 95%: 0,93 a 1,18, p = 0,466, mediana de 2,2 *versus* 2,7 meses) e taxas de resposta objetiva (9,1% *versus* 7,6%, odds ratio [OR]=1,22, IC 95%: 0,82 a 1,84, p=0,3257), comparado ao docetaxel. Um número

significativamente maior de pacientes tratados com **IRESSA** apresentou melhora clínica importante na qualidade de vida, em comparação com o docetaxel (Avaliação Funcional da Terapia do Câncer de Pulmão [FACT-L] Índice dos Resultados do Estudo [TOI]: 17% *versus* 10%, p= 0,0026; pontuação total FACT-L: 25% *versus* 15%, p<0,0001). Proporções semelhantes de pacientes em ambos os tratamentos apresentaram uma melhora nos sintomas do câncer de pulmão (Subescala de Câncer de Pulmão [LCS] FACT-L 20% *versus* 17%, p= 0,1329).

A análise coprimária, avaliando a sobrevida global em 174 pacientes, com elevado número de cópias do gene EGFR, não demonstrou superioridade do **IRESSA** ao docetaxel. Resultados de sobrevida em pacientes com elevado número de cópias do gene EGFR foram semelhantes para ambos os tratamentos (HR=1,087; IC 95%: 0,782 a 1,510, p=0,6199, mediana de 8,4 *versus* 7,5 meses).

Estudo ISEL (Thatcher N et al. Lancet 2005; 366:1527-37)

Em um estudo clínico fase III, duplo-cego, com 1692 pacientes, comparando **IRESSA** mais terapia de suporte com placebo mais terapia de suporte em pacientes com CPNPC em estágio avançado, que receberam previamente 1 ou 2 regimes de quimioterapia e não responderam ou foram intolerantes para o regime mais recente, **IRESSA** não prolongou significativamente a sobrevida na população total (HR=0,89, IC: 0,77 a 1,02, p= 0,09, mediana 5,6 *versus* 5,1 meses para **IRESSA** e placebo, respectivamente), ou em pacientes com adenocarcinoma (HR=0,84, IC: 0,68 a 1,03, p= 0,09, mediana 6,3 *versus* 5,4 meses para **IRESSA** e placebo, respectivamente). Análises pré-programadas de subgrupo mostraram um aumento estatisticamente significativo na sobrevida de pacientes com etnia oriental tratados com **IRESSA**, em comparação com placebo (HR=0,66, IC: 0,48 a 0,91, p= 0,01, mediana 9,5 *versus* 5,5 meses) e para os pacientes que nunca tinham fumado, tratados com **IRESSA**, em comparação com placebo (HR=0,67, IC: 0,49 a 0,92, p= 0,01, mediana 8,9 *versus* 6,1 meses).

A análise exploratória de dados do número de cópias do gene EGFR mostrou que o efeito do tratamento com **IRESSA** comparado com placebo na sobrevida, foi maior em pacientes com elevado número de cópias do gene EGFR comparado com pacientes com baixo número de cópias do gene EGFR (interação valor p=0,0448). A razão de risco **IRESSA** para placebo, em pacientes com elevado número de cópias do gene EGFR, foi 0,61 (N=114; IC 95%: 0,36 a 1,04, p= 0,067) e a razão de risco para pacientes com baixo número de cópias do gene EGFR foi 1,16 (N=256; IC 95%: 0,81 a 1,64, p= 0,42). Para pacientes em que o número de cópias do gene EGFR não foi testado (N=1322, HR=0,85, IC: 0,73 a 0,99, p= 0,032), o HR foi similar àquele visto para a população global do estudo, como deveria ser esperado.

Estudo IFUM (J-Y Douillard et al. Br J Cancer (2014) 110, 55–62. doi:10.1038/bjc.2013.721)

O estudo IFUM foi um estudo de braço único, multicêntrico conduzido em pacientes caucasianos (n=106) com CPNPC com mutação positiva e sensibilizadora do EGFR para confirmar que a atividade de gefitinibe é similar

em populações caucasiana e asiática. A ORR de acordo com a revisão do investigador foi 70% e a SLP foi 9,7 meses. Estes dados foram similares com aqueles reportados no estudo IPASS.

DNA tumoral circulante (ctDNA)

No estudo IFUM, o status da mutação foi avaliado em amostras do tumor e do ctDNA plasmático, usando-se o kit Therascreen EGFR RGQ PCR (Qiagen, ver item “Advertências e Precauções”). Ambas as amostras do ctDNA e do tumor foram avaliáveis para 652 pacientes, entre os 1060 analisados. A sensibilidade do teste para a mutação do EGFR no ctDNA, usando-se o kit Qiagen Therascreen EGFR RGQ PCR foi 65,7%, com 99,8% de especificidade. Os valores preditivos positivo e negativo do ctDNA foram 98,6% e 93,8%, respectivamente (tabela 1). A ORR na população completa analisada foi de 69,8% (IC 95%: 60,5% a 77,7%). A ORR nos pacientes dentro da população completa analisada e que foram positivos para mutação do ctDNA foi de 77,3% (IC 95%: 65,8 a 85,7).

Tabela 1

Resumo da linha de base da mutação para as amostras do tumor e do ctDNA em todos os pacientes analisados avaliáveis para ambas as amostras.

Medição	Definição	Taxa no IFUM % (IC)	IFUM N
Proporção de Concordância	Número de vezes que os resultados do ctDNA e do tumor concordaram	94,3 (92,3, 96,0)	652
Sensibilidade	Proporção M+ pelo tumor que é M+ pelo ctDNA	65,7 (55,8, 74,7)	105
Especificidade	Proporção M- pelo tumor que é M- pelo ctDNA	99,8 (99,0, 100,0)	547
Valor Preditivo Positivo	Proporção M+ pelo ctDNA que é M+ pelo tumor	98,6 (92,3, 100,0)	70
Valor Preditivo Negativo	Proporção M- pelo ctDNA que é M- pelo tumor	93,8 (91,5, 95,6)	582

Estes dados são consistentes com a análise exploratória pré-planejada do subgrupo japonês no estudo IPASS (Goto K et al. J Thorac Oncol. 2012; 7:115-121). Neste estudo, foi utilizado o ctDNA sérico e não o plasmático para análise da mutação do EGFR, usando-se o kit de detecção de mutação EGFR (DxS) (N=86). Neste estudo,



a concordância foi 66%, a sensibilidade foi 43,1% e especificidade foi 100%. Os valores preditivos positivo e negativo foram 100% e 54,7%, respectivamente.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O gefitinibe é um inibidor seletivo da tirosina-quinase do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR = *epidermal growth factor receptor*), comumente expresso em tumores sólidos humanos de origem epitelial. A inibição da atividade tirosina-quinase do EGFR inibe o crescimento tumoral, metástase e angiogênese e aumenta a apoptose das células tumorais.

Pacientes que nunca fumaram, com histologia de adenocarcinoma, do sexo feminino ou de etnia asiática, são mais propensos a se beneficiarem do tratamento com **IRESSA**. Estas características clínicas também estão associadas à altas taxas de tumores com mutação positiva do EGFR.

Propriedades Farmacocinéticas

Após administração intravenosa, o gefitinibe é rapidamente depurado, extensivamente distribuído e possui meia-vida de eliminação média de 48 horas. Após dose oral em pacientes com câncer, a absorção é moderadamente lenta e a meia-vida terminal média é de 41 horas. A administração do gefitinibe uma vez ao dia resulta em acúmulo de 2 a 8 vezes, alcançando estado de equilíbrio, após 7 a 10 doses. No estado de equilíbrio, as concentrações plasmáticas circulantes são tipicamente mantidas em 2-3 vezes a concentração basal, durante as 24 horas de intervalo das doses.

- Absorção

Após administração oral de **IRESSA**, o pico de concentração plasmática de gefitinibe ocorre tipicamente em 3 a 7 horas. A biodisponibilidade absoluta média é de 59% em pacientes com câncer. A exposição ao gefitinibe não é significativamente alterada pelos alimentos. Em um estudo com voluntários saudáveis, cujo pH gástrico foi mantido acima de 5, a exposição ao gefitinibe foi reduzida em 47%.

- Distribuição

O volume médio de distribuição de gefitinibe no estado de equilíbrio é de 1400 litros, o que indica extensa distribuição pelos tecidos. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 90%. O gefitinibe liga-se à albumina sérica e à alfa1-glicoproteína ácida.

- Metabolismo

Os dados *in vitro* indicam que o CYP3A4 é a principal isoenzima do citocromo P450, envolvida no metabolismo oxidativo do gefitinibe.

Estudos *in vitro* demonstraram que o gefitinibe tem limitado potencial para inibição da CYP2D6. Em um estudo clínico com pacientes, gefitinibe foi administrado concomitante ao metoprolol (um substrato do CYP2D6). Isto resultou em pequeno aumento (35%) da exposição ao metoprolol, não sendo considerado clinicamente relevante.

O gefitinibe não demonstrou efeito de indução enzimática em estudos com animais nem inibição significativa (*in vitro*) de quaisquer outras enzimas do citocromo P450.

Foram identificados 3 sítios de biotransformação no metabolismo do gefitinibe: metabolismo do grupo N-propilmorfolino, desmetilação do metoxi-substituinte da quinazolina e defluorinação oxidativa do grupo fenil halogenado. Cinco metabólitos foram encontrados em extratos fecais e o componente principal foi O-desmetilgefitinibe (representando apenas 14% da dose).

No plasma humano foram identificados 8 metabólitos. O principal metabólito identificado foi o O-desmetilgefitinibe, que foi 14 vezes menos potente que o gefitinibe para inibir o crescimento celular estimulado por EGFR e não apresentou efeito inibitório no crescimento de células tumorais em ratos. Assim, foi considerado como sendo improvável que contribua significativamente para a atividade clínica do gefitinibe.

A formação do metabólito O-desmetilgefitinibe foi demonstrada, *in vitro*, como sendo via CYP2D6. O papel do CYP2D6 na depuração metabólica do gefitinibe foi avaliado num ensaio clínico com voluntários sadios, genotipados para o CYP2D6. Em metabolizadores lentos, níveis não mensuráveis de O-desmetilgefitinibe foram formados. As faixas de exposição ao gefitinibe alcançadas, tanto no grupo de metabolizadores lentos como naquele de metabolizadores extensivos, foram amplas e se sobrepunderam, contudo a média da exposição foi duas vezes maior para o grupo de metabolizadores lentos. A maior média de exposição que poderia ser alcançada para indivíduos com CYP2D6 não ativo pode ser clinicamente relevante, uma vez que efeitos adversos estão relacionados à dose e exposição.

- Eliminação

A depuração plasmática total do gefitinibe é de aproximadamente 500 mL/min. A excreção é predominantemente fecal, com menos de 4% da dose administrada sendo eliminada via renal como gefitinibe e seus metabólitos.

- Populações especiais

Baseado na análise de dados referentes a pacientes com câncer, nenhuma relação foi identificada entre a concentração do estado de equilíbrio esperada e a idade do paciente, peso corpóreo, sexo, raça ou depuração de creatinina.

Em um estudo aberto de fase I de dose única de gefitinibe 250 mg em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave, devido à cirrose (de acordo com a classificação Child-Pugh), houve aumento na exposição em todos os grupos em comparação com controles saudáveis. Foi observado um aumento de em média 3,1 vezes na exposição do gefitinibe em paciente com insuficiência hepática moderada e grave. Nenhum dos pacientes tinha câncer, todos tinham cirrose e alguns, hepatite. Este aumento na exposição pode ser clinicamente relevante uma vez que efeitos adversos estão relacionados à dose e exposição ao gefitinibe.

O gefitinibe foi avaliado em um estudo clínico conduzido em 41 pacientes com tumores sólidos e função hepática normal ou disfunção hepática moderada ou grave devido a metástases hepáticas. O estudo demonstrou que após doses diárias de 250 mg de IRESSA, o tempo para o estado de equilíbrio, depuração plasmática total e exposição no estado de equilíbrio (C_{max}^{ss} , AUC_{0-24}^{ss}) foram equivalentes para os grupos de pacientes com função hepática normal e disfunção hepática moderada. Os dados de 4 pacientes com disfunção hepática grave devido a metástase hepática sugerem que a exposição no estado de equilíbrio nestes pacientes é também equivalente àquela dos pacientes com função hepática normal.

Dados de segurança pré-clínica

O gefitinibe não demonstrou potencial genotóxico.

Houve, como esperado da atividade farmacológica do gefitinibe, redução da fertilidade em ratas com dose de 20 mg/kg/dia. Quando administrado durante a organogênese, não houve efeito sobre o desenvolvimento embriofetal de ratos com a dose mais alta (30 mg/kg/dia). Entretanto, em coelhos, houve redução do peso fetal com 20 mg/kg/dia ou mais. Não houve indução de malformação em ambas as espécies. Quando administrado a ratas durante a gestação e parto, houve redução da sobrevida fetal com doses de 20 mg/kg/dia.

Após a administração oral de gefitinibe marcado com carbono-14 em ratas 14 dias após o parto, as concentrações de radioatividade no leite foram maiores do que no sangue.

Os dados dos estudos pré-clínicos (*in vitro*) indicam que gefitinibe possui potencial para inibir o processo de repolarização cardíaca (ex. intervalo QT). A significância clínica destes achados é desconhecida.

Um estudo de carcinogenicidade com ratos durante 2 anos resultou em um pequeno, mas significativo, aumento na incidência de adenomas hepatocelulares em ratos de ambos os sexos e de hemangiossarcomas nos nódulos



linfáticos mesentéricos de ratas somente com a dose mais elevada (10 mg/kg/dia). Os adenomas hepatocelulares também foram verificados em um estudo de carcinogenicidade por 2 anos em camundongos, que demonstrou um pequeno aumento na incidência deste achado em machos com doses de 50 mg/kg/dia, e em camundongos de ambos os sexos com a dose mais alta, 90 mg/kg/dia (reduzida de 125 mg/kg/dia da semana 22). Os efeitos tiveram significância estatística para camundongos fêmeas, mas não para machos. A relevância clínica desses achados é desconhecida.

4. CONTRAINDICAÇÕES

IRESSA é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade grave ao gefitinibe ou aos outros componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Ao considerar o uso de **IRESSA** como tratamento de primeira linha para CPNPC avançado ou metastático, é recomendado que a avaliação da mutação de EGFR do tecido tumoral seja feita para todos os pacientes. Ao avaliar o status da mutação de um paciente, é importante que uma metodologia robusta e bem validada seja escolhida para minimizar a possibilidade de determinações falso-positiva ou falso-negativa. Amostras de tumor, utilizadas para o diagnóstico de CPNPC avançado, são os tipos de amostras preferenciais para o teste de mutação do EGFR. Se uma amostra do tumor não estiver disponível ou não for avaliável, então o DNA tumoral circulante (ctDNA) obtido de uma amostra de sangue (plasma) pode ser utilizado. Apenas testes robustos, confiáveis e sensíveis, com utilidade demonstrada para o ctDNA, devem ser utilizados para determinação do estado da mutação do EGFR do ctDNA. Mutações do EGFR identificadas no ctDNA são altamente preditivas de tumores com mutação do EGFR positiva. No entanto nem sempre é possível detectar mutações do EGFR utilizando este tipo de amostra (0,2% falsopositivos, 34,3% falso-negativos).

Na indicação de primeira linha, **IRESSA** não deve ser usado em preferência a quimioterapia combinada em pacientes com mutação negativa.

Doença intersticial pulmonar (DIP) que pode iniciar-se de forma aguda, foi observada em pacientes em uso de **IRESSA** e alguns casos foram fatais. Se o paciente apresentar piora dos sintomas respiratórios como dispneia, tosse e febre, **IRESSA** deve ser interrompido e a investigação deve ser iniciada. Se a doença intersticial pulmonar for confirmada, **IRESSA** deve ser descontinuado e o paciente deve ser tratado adequadamente.

Em um estudo controle fármaco-epidemiológico japonês (ver item “Reações adversas a medicamentos”) com 3159 pacientes com CPNPC que foram acompanhados durante 12 semanas recebendo **IRESSA** ou

quimioterapia, os seguintes fatores de risco para o desenvolvimento de DIP (independentemente se o paciente recebeu **IRESSA** ou quimioterapia) foram identificados: tabagismo, performance *status* pobre (PS \geq 2), redução de áreas pulmonares normais (\leq 50%) evidenciada por tomografia computadorizada, diagnóstico recente para CPNPC (<6 meses), DIP pré-existente, idade avançada (\geq 55 anos) e doença cardíaca concomitante. O risco de mortalidade entre os pacientes que desenvolveram DIP em ambos os tratamentos foi maior em pacientes com os seguintes fatores de risco: tabagismo, redução de áreas pulmonares normais (\leq 50%) evidenciada por tomografia computadorizada, DIP pré-existente, idade avançada (\geq 65 anos), e extensas áreas de aderência pleural (\geq 50%).

Foram observadas anormalidades de testes da função hepática (incluindo aumento de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e bilirrubina), raramente apresentadas como hepatite. Houve relatos isolados de falência hepática, que em alguns casos, levou a óbito. Portanto, é recomendado teste periódico da função hepática. **IRESSA** deve ser usado com cautela na presença de alterações da função hepática leves a moderadas. Deve ser considerada a descontinuação em casos de alterações graves.

Eventos cerebrovasculares foram relatados nos estudos clínicos de **IRESSA**. Não foi estabelecida uma relação com **IRESSA**.

Substâncias indutoras da atividade do CYP3A4 podem aumentar o metabolismo e diminuir as concentrações plasmáticas do gefitinibe. Portanto, o uso concomitante com indutores do CYP3A4 (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, barbitúricos ou erva de São João) pode reduzir a eficácia do gefitinibe.

Elevações do INR (*International Normalised Ratio*) e/ou eventos de sangramento foram relatados em alguns pacientes em uso de varfarina. Esses pacientes devem ser regularmente monitorados para detecção de alterações do tempo de protrombina (TP) ou INR.

Substâncias que causam elevações prolongadas significativas do pH gástrico podem reduzir as concentrações plasmáticas do gefitinibe, podendo, consequentemente, reduzir sua eficácia.

Os pacientes devem ser aconselhados a procurar imediatamente orientação médica caso ocorra:
- diarreia grave ou persistente, náusea, vômito ou anorexia.

Tais sintomas devem ser tratados conforme indicação clínica.

Os pacientes que apresentam sinais e sintomas sugestivos de ceratite aguda ou grave, tais como inflamação ocular, lacrimejamento, sensibilidade à luz, visão turva, dor e/ou vermelhidão ocular devem ser encaminhados imediatamente para um oftalmologista.



Se o diagnóstico de ceratite ulcerativa for confirmado, o tratamento com **IRESSA** deve ser interrompido. Se os sintomas não desaparecerem ou se reaparecerem com a reintrodução de **IRESSA** a interrupção permanente deve ser considerada.

Em um estudo fase I/II de **IRESSA** e radiação em pacientes pediátricos, recentemente diagnosticados com glioma de tronco cerebral ou glioma maligno supratentorial parcialmente ressecado, foram relatados 4 casos (1 fatal) de hemorragia do Sistema Nervoso Central (SNC) em 45 pacientes estudados. Foi relatado, em um estudo com **IRESSA** em monoterapia, um caso de hemorragia do SNC em uma criança com ependimoma. Um risco aumentado de hemorragia cerebral em pacientes adultos com CPNPC em uso de **IRESSA** não foi estabelecido.

Dados de estudo clínico de fase II, onde **IRESSA** e vinorelbina foram usados concomitantemente, indicaram que **IRESSA** pode exacerbar o efeito neutropênico da vinorelbina.

Perfuração gastrointestinal foi relatada em pacientes tomando **IRESSA**. Na maioria dos casos está associada a outros fatores de risco conhecidos, incluindo o aumento da idade, medicações concomitantes, tais como esteróides ou AINEs, histórico subjacente de ulceração GI, fumar, ou metástases intestinais em locais de perfuração.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Foi relatada astenia durante o tratamento com **IRESSA** e os pacientes que apresentam esses sintomas devem ter cautela ao dirigir veículos ou operar máquinas.

Este medicamento contém lactose (163,50 mg/comprimidos).

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: D.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Não existem dados sobre o uso de **IRESSA** em mulheres grávidas ou que estejam amamentando. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva. Estudos em animais também indicam que o gefitinibe e alguns dos seus metabólitos passam através do leite de ratas. Mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar a gravidez e mães que estejam amamentando devem ser orientadas a interromper a amamentação durante o uso de **IRESSA**.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS



Estudos *in vitro* demonstraram que o metabolismo do gefitinibe ocorre predominantemente pela via CYP3A4.

A administração concomitante com rifampicina (potente indutora do CYP3A4) em voluntários sadios reduziu a ASC média de gefitinibe em 83% em relação a voluntários que não receberam rifampicina.

A coadministração de itraconazol (inibidor do CYP3A4) resultou em aumento de 80% na ASC média de gefitinibe em voluntários sadios. Este aumento pode ser clinicamente relevante, uma vez que efeitos adversos estão relacionados à dose e à exposição.

A administração concomitante de ranitidina em doses que causam elevações prolongadas do pH gástrico (≥ 5) resultou na redução da ASC média de gefitinibe em 47% em voluntários sadios.

Elevações do INR (International Normalised Ratio) e/ou eventos de sangramento foram relatados em alguns pacientes em uso de varfarina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

IRESSA deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

IRESSA tem validade de 48 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Depois de aberto o envelope de IRESSA, o medicamento deve ser utilizado em até 30 dias.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Os comprimidos revestidos de **IRESSA** são marrons, redondos, biconvexos, com a impressão “**IRESSA**” e “250” de um lado e liso do outro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.



8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada de **IRESSA** é de um comprimido de 250 mg uma vez ao dia, por via oral, podendo ser administrado com ou sem a ingestão de alimentos, de preferência no mesmo horário todos os dias. Se uma dose de **IRESSA** for esquecida, o paciente deve tomá-la assim que se lembrar. Se faltar menos de 12 horas para a próxima dose, o paciente não deve tomar a dose esquecida. O paciente não deve tomar doses dobradas (duas doses ao mesmo tempo) para compensar uma dose esquecida.

Se a administração de comprimidos inteiros não for possível, como pacientes que só conseguem engolir líquidos, os comprimidos podem ser administrados como uma dispersão em água. O comprimido deve ser colocado em meio copo de água potável (sem gás), sem quebrar ou esmagar, e o copo agitado até que o comprimido seja disperso (aproximadamente 15 minutos) e deve-se tomar o líquido imediatamente. Adicionar mais meio copo de água, mexer e tomar a água adicionada. O líquido também pode ser administrado por sonda nasoenteral.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Não é recomendado o uso de **IRESSA** em crianças ou adolescentes, pois segurança e eficácia não foram estudadas neste grupo de pacientes.

Não é necessário ajuste de dose com base na idade do paciente, peso corpóreo, sexo, raça ou função renal ou em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave devido à metástase no fígado.

Ajuste de dose: pacientes com diarreia de difícil controle ou com reações adversas cutâneas devido ao medicamento, podem ser controlados com sucesso com a interrupção do tratamento por até 14 dias consecutivos, reiniciando-se então com a dose de 250 mg.

9. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

As reações adversas mais frequentemente relatadas, ocorrendo em mais de 20% dos pacientes, são diarreia e alterações na pele (incluindo exantema, acne, pele seca e prurido). As reações adversas normalmente ocorrem nos primeiros meses do tratamento e são, geralmente, reversíveis. Aproximadamente 10% dos pacientes tiveram reações adversas graves (critérios comuns de toxicidade (CTC) graus 3 ou 4). Aproximadamente 3% dos pacientes tiveram que interromper o tratamento devido à reação adversa.

As reações adversas foram associadas a categorias de frequência descritas na Tabela 2, quando possível, de acordo com a incidência de eventos adversos relatados comparáveis em um grupo de dados dos estudos clínicos



fase III ISEL, INTEREST e IPASS (2462 pacientes tratados com **IRESSA**). Na atribuição destas frequências, não se considerou a frequência de relatos dentro dos grupos de tratamento comparativo, ou se foi considerada pelo investigador como relacionada à medicação de estudo.

A frequência de reações adversas relativa a valores laboratoriais anormais é baseada em pacientes com alterações CTC grau 2 ou maior, em relação aos parâmetros laboratoriais de referência.

Tabela 2
Reações adversas por frequência e sistemas/órgãos

Muito comum (≥1/10)	Alterações gastrointestinais	Diarreia (34,9%), principalmente leve ou moderada (CTC grau 1 ou 2) e, menos comumente, grave (CTC graus 3 ou 4). Náusea (17,8%), principalmente leve (CTC grau 1). Vômitos (13,8%), principalmente leve ou moderada (CTC graus 1 ou 2). Estomatite (11,0%), predominantemente leve (CTC grau 1).
	Alterações hepatobiliares	Elevações na alanina aminotransferase (11,4%), principalmente leve ou moderada.
	Alterações metabólicas e nutricionais	Anorexia (19,7%) leve ou moderada (CTC graus 1 ou 2).
	Alterações cutâneas e subcutâneas	Reações cutâneas (57,9%), principalmente leve ou moderada (CTC graus 1 ou 2), exantema pustular, algumas vezes prurido com ressecamento da pele, incluindo fissuras da pele sobre uma base eritematosa.
	Alterações gerais	Astenia (17,7%), predominantemente leve (CTC grau 1).
Comum (≥1/100 e -<1/10)	Alterações gastrointestinais	Desidratação (1,8%) secundária a diarreia, náusea, vômito ou anorexia. Boca seca* (2,0%), predominantemente leve (CTC grau 1).
	Alterações vasculares	Hemorragia (4,3%), como epistaxe e hematúria.
	Alterações hepatobiliares	Elevações na aspartato aminotransferase (7,9%), principalmente leve a moderada. Elevações na bilirrubina total (2,7%), principalmente leve a moderada.
	Alterações renais e urinárias	Elevações laboratoriais assintomáticas na creatinina sanguínea (1,5%). Proteinúria (7,7%). Cistite (1,1%)
	Alterações cutâneas e subcutâneas	Distúrbios das unhas (7,9%). Alopecia (4,7%).
	Alterações gerais	Pirexia (8,7%).
	Alterações oculares	Conjuntivite, blefarite e olhos secos* (6,7%), principalmente leves (CTC grau 1).
	Alterações respiratórias, torácicas e mediastinais	Doença intersticial pulmonar (1,3%), geralmente grave (CTC graus 3 ou 4). Resultados fatais foram relatados.

Incomuns (≥1/1.000 e -<1/100)	Alterações gastrointestinais	Pancreatite (0,1%). Perfuração gastrointestinal (0,2%)
	Alterações hepatobiliares	Hepatite*** (0,2%).
	Alterações oculares	Ceratite (0,12%), erosão da córnea (0,3%), reversível e algumas vezes em associação com o crescimento aberrante dos cílios.
	Alterações cutâneas e subcutâneas	Reações alérgicas** (0,9%), incluindo angiodema e urticária.
Rara (≥1/10.000 e -<1/1.000)	Alterações cutâneas e subcutâneas	Condições bolhosas incluindo necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens Johnson e eritema multiforme (0,04%). Vasculite cutânea****
	Alterações renais e urinárias	Cistite hemorrágica****

*Este evento pode ocorrer em associação com outras condições de ressecamento (principalmente reações da pele) observados com **IRESSA**.

**A incidência total de eventos adversos de reações alérgicas relatados na análise de dados dos estudos ISEL, INTEREST e IPASS combinados foi de 1,5% (36 pacientes). Quatorze dos 36 pacientes foram excluídos da frequência relatada, pois seus relatos continham evidência de etiologia não alérgica ou que a reação alérgica fora resultante de tratamento com outra medicação.

*** Isto inclui relatos isolados de insuficiência hepática, que em alguns casos, levou a óbito.

**** Não foi possível atribuir frequências para vasculite cutânea e cistite hemorrágica com base nos estudos de Fase III, pois não houve relatos dessas reações em estudos em que poderiam ter sido detectadas, portanto as frequências são estimadas com base no Guia da Comissão Europeia (setembro 2009), que assume a ocorrência de 3 relatos através dos estudos de monoterapia.

De um estudo clínico duplo-cego fase III (1692 pacientes) comparando **IRESSA** mais Melhor Terapia de Suporte (BSC) ao placebo mais BSC em pacientes com CPNPC avançado que receberam 1 ou 2 regimes de quimioterapia anteriormente e não responderam ou foram intolerantes ao tratamento mais recente, a incidência de eventos do tipo DIP na população total foi semelhante, e aproximadamente 1% em ambos os braços de tratamento. A maioria dos eventos do tipo DIP relatados foram de pacientes orientais e a incidência de DIP em pacientes orientais foi similar em pacientes tratados com **IRESSA** e placebo, aproximadamente 3% e 4%, respectivamente. Um evento do tipo DIP foi fatal e ocorreu com um paciente recebendo placebo.

Em um estudo de vigilância pós-comercialização no Japão (3350 pacientes) a incidência de eventos do tipo DIP relatados em pacientes recebendo **IRESSA** foi 5,8%.



Em um estudo de controle fármaco-epidemiológico japonês em pacientes com CPNPC, a incidência bruta acumulada de DIP (não corrigida para diferenças entre as características dos pacientes) após 12 semanas de acompanhamento foi 4,0% em pacientes recebendo IRESSA e 2,1% em pacientes recebendo quimioterapia e a OR ajustada de desenvolver DIP foi 3,2 (IC 95%: 1,9 a 5,4) para IRESSA versus quimioterapia. Foi observado um risco de DIP aumentado de IRESSA sobre quimioterapia, principalmente durante as 4 primeiras semanas de tratamento (OR ajustada 3,8; IC 95%: 1,9 a 7,7); assim o risco relativo foi menor (OR ajustada 2,5; IC 95%: 1,1 a 5,8).

Em um estudo clínico fase III aberto (1217 pacientes) comparando IRESSA a quimioterapia combinada carboplatina/paclitaxel como tratamento de primeira linha em pacientes selecionados com CPNPC avançado na Ásia, a incidência de eventos tipo DIP foi de 2,6% no braço de tratamento com IRESSA versus 1,4% no braço de tratamento com carboplatina/paclitaxel.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não existe tratamento específico para o caso de superdose com IRESSA. As reações adversas associadas a superdose devem ser tratados sintomaticamente, em particular diarreia grave deve ser tratada como clinicamente indicado. Nos estudos clínicos de fase I, um número limitado de pacientes foi tratado com doses diárias de até 1000 mg. Foi observado aumento da frequência e gravidade de algumas reações adversas, principalmente diarreia e rash cutâneo. Em um estudo, um número limitado de pacientes foi tratado com doses semanais de 1500 mg a 3500 mg. Neste estudo, a exposição de IRESSA não aumentou com o aumento da dose, os eventos adversos foram geralmente leves a moderados em gravidade, e foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de IRESSA.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.



III) DIZERES LEGAIS

MS - 1.1618.0236

Farm. Resp.: Dra. Gisele H. V. C. Teixeira - CRF-SP nº 19.825

Fabricado por: AstraZeneca UK Limited – Macclesfield – Cheshire - Reino Unido

Importado por: AstraZeneca do Brasil Ltda.

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca.

IRE006

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 27/02/2015.





Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/06/2014	0475025140	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	16/06/2014	0475025140	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	16/06/2014	RESULTADOS DE EFICÁCIA COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 250 mg
27/02/2015	--	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/02/2015	--	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/02/2015	RESULTADOS DE EFICÁCIA ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 250 mg