

TYKITICIP

(gefitinibe)

**Cipla Brasil Importadora e Distribuidora
de Medicamentos Ltda.**

comprimido revestido 250 mg

TYKITICIP

gefitinibe

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TYKITICIP

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 **TYKITICIP** contém 250 mg de gefitinibe.

Excipientes: álcool polivinílico, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de titânio, estearato de magnésio, lactose monoidratada, laurilsulfato de sódio, macrogol, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, povidona, talco.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

TYKITICIP é indicado para o tratamento 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).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo IPASS¹

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, gefitinibe 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 gefitinibe, 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 gefitinibe comparado com carboplatina/paclitaxel.

As Taxas de Resposta Objetiva (ORR) foram superiores com gefitinibe (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 gefitinibe 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 gefitinibe *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 análise primária. 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 gefitinibe 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 gefitinibe 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 gefitinibe (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* gefitinibe (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 gefitinibe 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* gefitinibe (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 gefitinibe *versus* carboplatina/paclitaxel na população total do estudo (HR 0,901, IC 95% 0,793 a 1,023, $p = 0,1087$). SG mediana: gefitinibe, 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 gefitinibe *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**, gefitinibe 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 INTEREST²

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, gefitinibe 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).

Gefitinibe 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 gefitinibe 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 gefitinibe 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 ISEL³

Em um estudo clínico fase III, duplo-cego, com 1692 pacientes, comparando gefitinibe 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, gefitinibe 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 gefitinibe 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 gefitinibe e placebo, respectivamente). Análises pré-programadas de subgrupo mostraram um aumento estatisticamente significativo na sobrevida de pacientes com etnia oriental tratados com gefitinibe, 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 gefitinibe, 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 gefitinibe 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 gefitinibe 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 IFUM⁴

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 IPASS⁵. 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 EGRF (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.

Referências bibliográficas

1. Mok TS, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *The New England Journal of Medicine*. 2009; 361:947-957.
2. Kim ES, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *The Lancet*. 2008, 372(9652), 1809-1818.
3. Tratcher N. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *The Lancet*. 2005, 366(9496);1527-1537.
4. Douillard JY, et al. First-line gefitinib in Caucasian EGFR mutation-positive NSCLC patients: a phase-IV, open-label, single-arm study. *British Journal of Cancer*. 2014, 110; 55-62.
5. Goto K, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Status in Circulating Free DNA in Serum: From IPASS, a Phase III Study of Gefitinib or Carboplatin/Paclitaxel in Non-small Cell

Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*.2012, 7(1); 115-121.

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 gefitinibe. Estas características clínicas também estão associadas à altas taxas de tumores com mutação positiva do EGFR.

Resistência

A maioria dos tumores CPNPC com mutações sensibilizadoras do EGFR acabam por desenvolver resistência ao tratamento com gefitinibe, com um tempo mediano até a progressão da doença de 1 ano. Em cerca de 60% dos casos, a resistência está associada a uma mutação secundária T790M, para a qual os inibidores da tirosina quinase EGFR direcionados para T790M podem ser considerados como uma opção na próxima linha de tratamento. Foram relatados outros potenciais mecanismos de resistência após o tratamento com agentes que inibem o sinal EGFR, incluindo o desvio de vias de sinalização como a amplificação dos genes HER2 e MET e mutações PIK3CA. A alteração do fenótipo para câncer de pulmão de pequenas células também foi relatada em 5-10% dos casos.

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 gefitinibe, 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 sobrepuseram, 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 sadios. 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 gefitinibe, 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 sobrevivência 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). Experiência clínica não demonstrou uma associação causal entre o prolongamento do intervalo QT e o gefitinibe.

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

TYKITICIP 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 **TYKITICIP** como tratamento de primeira linha para CPNPC avançado ou metastático, é recomendado que se tente a avaliação da mutação de EGFR do tecido tumoral 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-positivas ou falso-negativas. Amostras de tumor que são utilizadas para o diagnóstico de CPNPC avançado são os tipos de amostras preferenciais para o teste de mutação do EGFR. Uma amostra de tumor deve ser coletada e testada sempre que possível. 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% falso-positivos, 34,3% falso-negativos).

Doença intersticial pulmonar (DIP) que pode iniciar-se de forma aguda, foi observada em pacientes em uso de gefitinibe e alguns casos foram fatais. Se o paciente apresentar piora dos sintomas respiratórios como dispneia, tosse e febre, **TYKITICIP** deve ser interrompido e a investigação deve ser iniciada. Se a doença intersticial pulmonar for confirmada, **TYKITICIP** 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 gefitinibe ou quimioterapia, os seguintes fatores de risco para o desenvolvimento de DIP (independentemente se o paciente recebeu gefitinibe 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 (≥ 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 (≥ 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. **TYKITICIP** 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 gefitinibe. Não foi estabelecida uma relação com gefitinibe.

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, conseqüentemente, 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 **TYKITICIP** deve ser interrompido. Se os sintomas não desaparecerem ou se reaparecerem com a reintrodução de **TYKITICIP** a interrupção permanente deve ser considerada.

Em um estudo fase I/II de gefitinibe 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 gefitinibe 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 gefitinibe não foi estabelecido.

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

Perfuração gastrointestinal foi relatada em pacientes tomando gefitinibe. 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 gefitinibe e os pacientes que apresentam esses sintomas devem ter cautela ao dirigir veículos ou operar máquinas.

Este medicamento contém lactose (163,50 mg/comprimido). Devem ser realizadas avaliações de risco/benefício individuais antes da utilização deste medicamento em pacientes com problemas hereditários de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose.

Gravidez

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 a utilização de gefitinibe em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva. Com base em seu mecanismo de ação e nos dados pré-clínicos, gefitinibe pode causar danos ao feto quando administrado a mulheres grávidas. O uso de **TYKITICIP** não é recomendado durante a gravidez e por mulheres com potencial de engravidar que não estejam utilizando contraceptivos. Mulheres em idade fértil devem utilizar métodos anticoncepcionais eficazes durante o tratamento com **TYKITICIP** e por pelo menos duas semanas após a conclusão do tratamento.

Lactação

Não se sabe se gefitinibe é excretado no leite humano. Estudos em animais indicam que o

gefitinibe e seus metabólitos foram detectados no leite de ratas em uma concentração maior do que no plasma materno. O risco para crianças lactentes não pode ser excluído. Devido ao potencial de reações adversas graves em lactentes, as mães que estejam amamentando devem ser orientadas a interromper a amamentação durante o tratamento com **TYKITICIP**.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O metabolismo de gefitinibe ocorre via citocromo P450 isoenzima, CYP3A4 (predominantemente) e via CYP2D6.

Fármacos que podem aumentar as concentrações plasmáticas de gefitinibe

Estudos *in vitro* demonstraram que o gefitinibe é um substrato da glicoproteína-p (gpP). Os dados disponíveis não sugerem qualquer consequência clínica em relação a este efeito *in vitro*.

As substâncias que inibem a CYP3A4 podem diminuir a depuração de gefitinibe. A administração concomitante com inibidores potentes da atividade da CYP3A4 (por exemplo cetoconazol, posaconazol, voriconazol, inibidores de protease, claritromicina, telitromicina) podem aumentar as concentrações plasmáticas de gefitinibe. O aumento pode ser clinicamente relevante, uma vez que as reações adversas estão relacionadas com a dose e exposição. O aumento pode ser superior em pacientes com genótipo metabolizador fraco da CYP2D6. O pré-tratamento com itraconazol (um inibidor potente da CYP3A4) resultou em um aumento de 80% na AUC média de gefitinibe em voluntários saudáveis. Em situações de tratamento concomitante com inibidores potentes da CYP3A4 o paciente deve ser monitorado cuidadosamente em relação a reações adversas ao gefitinibe.

Não existem dados sobre o tratamento concomitante com inibidores da CYP2D6, mas os inibidores potentes desta enzima podem causar aumento de cerca de 2 vezes das concentrações plasmáticas de gefitinibe em metabolizadores fortes do CYP2D6. Se for iniciado o tratamento concomitante com um inibidor potente da CYP2D6, o paciente deve ser monitorado cuidadosamente em relação a reações adversas ao gefitinibe.

Fármacos que podem diminuir as concentrações plasmáticas de gefitinibe

As substâncias que são indutoras da atividade da CYP3A4 podem aumentar o metabolismo e diminuir as concentrações plasmáticas de gefitinibe e, conseqüentemente, reduzir a eficácia de gefitinibe. O uso concomitante de medicamentos indutores da CYP3A4 (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, barbitúricos ou Erva de São João *Hypericum perforatum*) deve ser

evitado. O tratamento prévio com rifampicina (um indutor potente da CYP3A4) em voluntários saudáveis resultou em uma diminuição de 83% da AUC média de gefitinibe.

As substâncias que provocam uma elevação sustentada significativa do pH gástrico podem reduzir as concentrações plasmáticas de gefitinibe e, conseqüentemente, reduzir a eficácia de gefitinibe. Doses elevadas de antiácidos de curta ação podem ter um efeito similar se tomados regularmente próximo da hora de administração de gefitinibe. A administração concomitante de ranitidina em doses que causam elevações prolongadas do pH gástrico ($\text{pH} \geq 5$) resultou na redução da ASC média de gefitinibe em 47% em voluntários sadios.

Fármacos que podem ter as suas concentrações plasmáticas alteradas por gefitinibe

Os estudos *in vitro* revelaram que o gefitinibe tem um potencial limitado para inibir a CYP2D6. Em um estudo clínico em pacientes, o gefitinibe foi coadministrado com metoprolol (um substrato da CYP2D6). Isto resultou em um aumento de 35% na exposição ao metoprolol. Este aumento pode ser potencialmente relevante para substratos da CYP2D6 com índice terapêutico estreito. Quando se considerar a utilização de substratos da CYP2D6 em associação com gefitinibe, deve considerar-se uma alteração da dose do substrato da CYP2D6, especialmente para produtos com janela terapêutica estreita.

O gefitinibe inibe a proteína transportadora BCRP *in vitro*, mas não se conhece a relevância clínica deste efeito.

Outras potenciais interações

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

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

TYKITICIP tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Depois de aberto o envelope protetor, o medicamento deve ser utilizado em até 45 dias.

Mantenha as cartelas dentro do envelope protetor até o final do uso.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Os comprimidos revestidos de **TYKITICIP** são redondos, biconvexos e marrons, com a

impressão “C” 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 **TYKITICIP** 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 **TYKITICIP** 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 nasogástrica.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

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

Insuficiência hepática

Pacientes com insuficiência hepática moderada a grave (Child-Pugh B ou C) devido à cirrose têm concentrações plasmáticas aumentadas de gefitinibe. Estes pacientes devem ser monitorados cuidadosamente em relação a eventos adversos. As concentrações plasmáticas não se encontravam aumentadas em pacientes com aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina ou bilirrubina elevadas devido a metástases hepáticas.

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 gefitinibe). 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 classe de sistemas/órgãos

Sistema de Órgão por Classe	Frequência	Reação Adversa
Alterações metabólicas e nutricionais	Muito comum ($\geq 1/10$)	Anorexia leve ou moderada (CTC graus 1 ou 2).
Alterações oculares	Comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)	Conjuntivite, blefarite e olhos secos*, principalmente leves (CTC grau 1).
	Incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)	Ceratite (0,12%), erosão da córnea, reversível e algumas vezes em associação com o crescimento aberrante dos cílios.
Alterações vasculares	Comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)	Hemorragia, como epistaxe e hematúria.

Alterações respiratórias, torácicas e mediastinais	Comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)	Doença intersticial pulmonar (1,3%), geralmente grave (CTC graus 3 ou 4). Resultados fatais foram relatados.
Alterações gastrointestinais	Muito comum ($\geq 1/10$)	Diarreia, principalmente leve ou moderada (CTC grau 1 ou 2) e, menos comumente, grave (CTC graus 3 ou 4). Vômitos, principalmente leve ou moderado (CTC graus 1 ou 2). Náusea, principalmente leve (CTC grau 1). Estomatite, predominantemente leve (CTC grau 1).
	Comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)	Desidratação secundária a diarreia, náusea, vômito ou anorexia. Boca seca*, predominantemente leve (CTC grau 1).
	Incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)	Pancreatite. Perfuração gastrointestinal
Alterações hepatobiliares	Muito comum ($\geq 1/10$)	Elevações na alanina aminotransferase, principalmente leve a moderada.
	Comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)	Elevações na aspartato aminotransferase, principalmente leve a moderada. Elevações na bilirrubina total, principalmente leve a moderada.
	Incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)	Hepatite**.
Alterações cutâneas e subcutâneas	Muito comum ($\geq 1/10$)	Reações cutâneas, 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.
	Comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)	Distúrbios das unhas. Alopecia. Reações alérgicas (1,1%), incluindo angiodema e urticária.
	Incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)	Síndrome mão-pé (eritrodiseestesia palmoplantar)
	Rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/100$)	Condições bolhosas incluindo necrólise

	<1/1.000)	epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens Johnson e eritema multiforme. Vasculite cutânea***
Alterações renais e urinárias	Comum ($\geq 1/100$ e - <1/10)	Elevações laboratoriais assintomáticas na creatinina sanguínea. Proteinúria. Cistite
	Rara ($\geq 1/10.000$ e - <1/1.000)	Cistite hemorrágica***
Alterações gerais e relacionadas ao local de administração	Muito comum ($\geq 1/10$)	Astenia, predominantemente leve.
	Comum ($\geq 1/100$ e - <1/10)	Pirexia

*Esta reação adversa pode ocorrer em associação com outras condições de ressecamentos (principalmente reações da pele) observados com gefitinibe.

** 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.

Doença Intersticial Pulmonar (DIP)

No estudo INTEREST, a incidência de eventos tipo DIP foi de 1,4% (10) dos pacientes no grupo de gefitinibe *versus* 1,1% (8) dos pacientes no grupo de docetaxel. Um evento do tipo DIP foi fatal, e ocorreu em um paciente que recebeu gefitinibe.

Do estudo clínico duplo-cego fase III ISEL (1692 pacientes) comparando gefitinibe 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 gefitinibe 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 gefitinibe foi 5,8%. A proporção de eventos

tipo DIP com um desfecho fatal foi de 38,6%.

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 gefitinibe 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 gefitinibe *versus* quimioterapia. Foi observado um risco de DIP aumentado de gefitinibe 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).

No estudo clínico fase III aberto IPASS (1217 pacientes) comparando gefitinibe 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 gefitinibe *versus* 1,4% no braço de tratamento com carboplatina/paclitaxel.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não existe tratamento específico para o caso de superdose com gefitinibe. 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 gefitinibe 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 gefitinibe.

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

III) DIZERES LEGAIS

MS – 1.1541.0014

Farm. Resp.: Fabiana Costa Firmino CRF/SP nº 106.348

Registrado e importado por:

CIPLA BRASIL IMP. E DIST. DE MEDICAMENTOS LTDA.

Estrada da Lagoinha, 489 – Bloco 02 Vargem Gde. Pta. – SP

CNPJ 18.268.051/0001-64

Fabricado por: Cipla Ltd.

Verna, Goa - Índia

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAC: 0800 725-0444

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 02/10/2020.



TYKITICIP_BU_VPS_Dezembro_2022

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/Notificação que Altera a Bula				Dados das Alterações de Bula		
Data do Expediente	No. Do Expediente	Assunto	Data do Expediente	No. Do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
XX/XX/XXXX	XXXXXXXX/XX-X	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres legais: atualização do nome do responsável técnico.	VP/VPS	250 MG COM REV CT ENVOL BL AL PLAS PVC TRANS X 30
31/08/2022	4631682/22-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	01/04/2019	Exp. Nº 0289592/19-7	150 - SIMILAR – Registro de Medicamento	25/10/2021	Inclusão inicial de texto de bula.	VP/VPS	250 MG COM REV CT ENVOL BL AL PLAS PVC TRANS X 30