

## **DCI GEFITINIBUM**

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 156, cod (L01XE02): DCI GEFITINIBUM**

#### **Definiția afecțiunii - Tratamentul cancerului pulmonar non-microcelular**

**I. Indicații:** - pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici - NSCLC (non small cell lung cancer), avansat loco-regional sau metastatic, ale căror tumori exprimă mutații ale tirozinkinazei receptorului factorului de creștere epidermal uman EGFR\_TK

#### **II. Criterii de includere:**

- a) vârstă peste 18 ani;
- b) ECOG 0-3
- c) NSCLC local avansat/metastazat (stadiul IIIB sau IV);
- d) prezența mutațiilor activatoare ale EGFR - din țesut tumoral sau din ADN tumoral circulant (proba de sânge) la pacienți care:
  1. nu au fost tratați anterior
  2. au beneficiat de chimioterapie în linia 1 și au fost refractari sau au prezentat intoleranță la aceasta (această indicație nu este valabilă pentru pacienți fără mutație activatoare EGFR)
  3. au beneficiat de chimioterapie până la obținerea rezultatului pozitiv pentru mutație activatoare a EGFR

#### **III. Criterii de excludere/întrerupere:**

- a) co-morbidități importante, care în opinia medicului curant, nu permit administrarea tratamentului, datorită unui risc crescut pentru efecte secundare importante:
  - diaree severă și persistentă, greață, anorexie sau vărsături asociate cu deshidratare, cazuri care duc la deshidratare apărute în special la pacienți cu factori de risc agravanți precum simptome sau boli sau alte condiții predispozante inclusiv vârstă înaintată sau administrarea concomitentă a unor medicații;
  - perforație gastro-intestinală (prezența factorilor de risc pentru acest sindrom, inclusiv medicație concomitentă precum steroizi sau AINS, antecedente de ulcer gastro-intestinal, sindrom emetic persistent, fumatul sau prezența metastazelor intestinale)
  - manifestări cutanate exfoliative, buloase și pustuloase severe
  - keratită ulcerativă
  - afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză - galactoză.
  - simptome acute pulmonare noi inexplicabile și/sau progresive cum sunt dispneea, tusea și febra - suspiciunea prezentei Bolii Interstițiale Pulmonare (BIP);
  - fibroză pulmonară idiopatică identificată prin scanare CT (la latitudinea medicului curant)
- b) sarcina/alăptarea;
- c) hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți;

- d) pacienți care prezintă mutație punctiformă T790M a EGFR, identificată la diagnostic sau la momentul progresiei bolii;
- e) intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză

**IV. Durata tratamentului:** în lipsa altor motive pentru întreruperea definitivă a tratamentului (ex.: decizia pacientului), acesta trebuie continuat până la progresia bolii sau apariția unor toxicități inacceptabile (în opinia medicului curant);

## V. TRATAMENT

### Doze

Doza de GEFITINIB recomandată este de un comprimat de 250 mg o dată pe zi. Dacă se omite administrarea unei doze, aceasta trebuie luată imediat ce pacientul își amintește. Dacă au rămas mai puțin de 12 ore până la administrarea următoarei doze, pacientul nu trebuie să mai ia doza uitată. Nu se va administra o doză dublă (două comprimate o dată) pentru a compensa doza uitată.

### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea GEFITINIB la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu a fost stabilită.

### Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (scor Child-Pugh B sau C) datorată cirozei au concentrații plasmatiche crescute de gefitinib. Acești pacienți trebuie monitorizați atent pentru a detecta apariția reacțiilor adverse. Concentrațiile plasmatiche de gefitinib nu au fost mai mari la pacienții cu valori crescute ale aspartat transaminazei (AST), fosfatazei alcaline și bilirubinei datorate metastazelor hepatice.

### Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală cu un clearance al creatininei > 20 ml/min. Nu sunt disponibile date cu privire la pacienții cu un clearance al creatininei ≤ 20 ml/min, însă medicamentul poate fi administrat cu precauție și la aceste valori.

### Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.

### Metabolizatori lenți de CYP2D6

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu genotip cunoscut de metabolizator lent al CYP2D6, dar acești pacienți trebuie atent monitorizați pentru a detecta apariția reacțiilor adverse.

### Inductorii CYP3A4

Pot crește metabolizarea gefitinib și reduce concentrațiile plasmatiche ale gefitinib. Din acest motiv, administrarea concomitentă de inductori ai CYP3A4 (de exemplu fenitoină,

carbamazepină, rifampicină, barbiturice sau preparate pe bază de plante medicinale care conțin sunătoare) poate reduce eficacitatea medicamentului și trebuie evitată.

### **Utilizarea de antiacide - inhibitorii de pompă de protoni și antagoniștii receptorilor H<sub>2</sub>**

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

### **Ajustarea dozei datorată riscului de toxicitate**

Situația pacienților cu diaree greu tolerată sau cu reacții adverse cutanate poate fi rezolvată printr-o întrerupere de durată scurtă a tratamentului (până la 14 zile), urmată de reluarea administrării dozei de 250 mg. În cazul pacienților care nu tolerează tratamentul după întreruperea temporară a terapiei, administrarea gefitinib trebuie întreruptă definitiv și trebuie avut în vedere un tratament alternativ.

### **Mod de administrare**

Comprimatul poate fi administrat pe cale orală cu sau fără alimente, de preferat la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Comprimatul poate fi înghițit întreg cu o cantitate suficientă de apă sau, în cazul în care nu este posibilă administrarea comprimatelor întregi, acestea pot fi dizolvate în apă (plată). Nu se vor folosi alte tipuri de lichide. Se pune comprimatul în jumătate de pahar cu apă, fără a fi zdrobit. Se agită din când în când paharul până la dizolvarea comprimatului (ar putea dura maximum 20 de minute). Soluția obținută trebuie administrată imediat după dizolvarea completă a comprimatului (în maximum 60 de minute). Paharul trebuie clătit cu jumătate de pahar cu apă, care trebuie de asemenea administrată. Soluția poate fi administrată și printr-o sondă nazo-gastrică sau de gastrostomă.

## **VI. Criterii de întrerupere temporară/definitivă (la latitudinea medicului curant)**

- Boala interstițială pulmonară (BIP)
- Hepato-toxicitate și insuficiență hepatică severă
- diaree, greață, vărsături sau anorexie, severe sau persistente
- stomatita moderată sau severă, persistentă
- reacțiile cutanate severe (care includ erupții cutanate, acnee, xerodermie și prurit)
- diagnostic de keratită ulcerativă sau apariția următoarelor simptome: inflamația ochilor, lăcrimare, sensibilitate la lumină, vedere încețoșată, durere oculară și/sau eritem ocular (acute sau în curs de agravare) - se recomandă consult oftalmologic de urgență
- Hemoragii, de exemplu epistaxis și/sau hematuria
- Pancreatită, perforație gastro-intestinală
- Epidermoză buloasă incluzând necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens Johnson și eritem multiform
- Alte efecte secundare posibile, pot conduce la întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu gefitinib
- dorința pacientului de a întrerupe tratamentul

## **VII. Monitorizare:**

- imagistic (ex CT, +/- PET-CT);

- funcția renală și electroliții plasmatici, trebuie monitorizați la pacienții cu risc de deshidratare.
- este necesară evaluarea periodică a funcției hepatice la pacienții cu boală hepatică pre-existentă sau administrare concomitentă de medicamente hepatotoxice
- este necesară monitorizarea periodică a timpului de protrombină sau ale INR-ului la pacienții tratați cu anticoagulante de tip derivați de cumarină
- pacienții tratați concomitent cu warfarină și gefitinib trebuie frecvent monitorizați pentru detectarea variațiilor timpului de protrombină (TP) sau INR, datorită riscului pentru apariția hemoragiilor.

**VIII. Prescriptori: Inițierea tratamentului se face de către medici în specialitatea oncologie medicală.**

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.