

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Gefitinib Mylan 250 mg comprimidos revestidos por película

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém 250 mg de gefitinib.

### Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 161 mg de lactose (mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos revestidos por película castanhos, redondos, biconvexos, com aproximadamente 11,1 mm × 5,6 mm de dimensão e com a marcação «250» numa das faces e liso na outra.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Gefitinib Mylan está indicado em monoterapia no tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de células não pequenas (CPCNP) localmente avançado ou metastático com mutações de ativação do EGFR-TK (ver secção 4.4).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento com Gefitinib Mylan deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na utilização de terapêuticas antineoplásicas.

#### Posologia

A posologia recomendada de Gefitinib Mylan é de um comprimido de 250 mg uma vez por dia. Se uma dose não for tomada, deverá ser tomada assim que o doente se lembrar. Se faltarem menos de 12 horas para a próxima dose, o doente não deve tomar a dose esquecida. Os doentes não devem tomar uma dose a dobrar (duas doses em simultâneo) para compensar uma dose que se esqueceram de tomar.

#### *Metabolizadores fracos CYP2D6*

Não se recomenda um ajuste de dose específico em doentes com genótipo conhecido CYP2D6 de fraca metabolização, porém estes doentes devem ser monitorizados cuidadosamente relativamente a acontecimentos adversos (ver secção 5.2).

#### *Ajuste de dose devido à toxicidade*

Os doentes que toleram mal a diarreia ou reações adversas cutâneas podem ser tratados com sucesso mediante uma breve interrupção da terapêutica (até 14 dias) seguida da reintrodução da dose de 250 mg (ver secção 4.8). Nos doentes incapazes de tolerar o tratamento após interrupção da terapêutica, gefitinib deve ser descontinuado e deve considerar-se um tratamento alternativo.

#### *Populações especiais*

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Gefitinib Mylan em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existe utilização relevante de gefitinib na população pediátrica na indicação de CPCNP.

### *Compromisso hepático*

Doentes com compromisso hepático moderado a grave (Child-Pugh B ou C) devido a cirrose têm concentrações plasmáticas aumentadas de gefitinib. Estes doentes devem ser monitorizados cuidadosamente relativamente a acontecimentos adversos. As concentrações plasmáticas não se encontravam aumentadas em doentes com aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina ou bilirrubina elevada devido a metástases hepáticas (ver secção 5.2).

### *Compromisso renal*

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes com compromisso da função renal com depuração da creatinina > 20 ml/min. Apenas existem dados limitados para doentes com depuração da creatinina ≤ 20 ml/min, pelo que é aconselhável prudência nestes doentes (ver secção 5.2).

### *Idosos*

Não é necessário qualquer ajuste de dose com base na idade do doente (ver secção 5.2).

## Modo de administração

Gefitinib Mylan é administrado por via oral.

O comprimido pode ser tomado com ou sem alimentos, à mesma hora cada dia.

O comprimido pode ser engolido inteiro com alguma água ou caso não seja possível a administração dos comprimidos inteiros, os comprimidos podem ser administrados após dispersão em água (não gaseificada). Não devem ser utilizados outros líquidos.

O comprimido deve ser colocado, sem ser esmagado, em meio copo com água para beber. O copo deve ser rodado ocasionalmente até dispersão do comprimido (pode demorar até 20 minutos). Após terminada a dispersão, esta deve ser bebida imediatamente (isto é, dentro de 60 minutos). O copo deve ser lavado com água até meio do copo e deve-se beber novamente. A dispersão pode ser administrada por sonda nasogástrica ou por sonda de gastrostomia.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Amamentação (ver secção 4.6).

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Ao considerar a utilização de Gefitinib Mylan como um tratamento para o cancro do pulmão de células não pequenas (CPCNP) localmente avançado ou metastático, é importante a avaliação da mutação EGFR no tecido tumoral de todos os doentes. Se a amostra do tumor não for avaliável, então pode ser utilizado o ADN tumoral circulante (ADNct) obtido a partir de uma amostra de sangue (plasma).

Para a determinação do estado da mutação EGFR do tumor ou ADNct apenas se devem utilizar testes robustos, fiáveis e sensíveis com utilidade demonstrada para evitar resultados falsos negativos ou falsos positivos (ver secção 5.1).

### Doença pulmonar intersticial (DPI)

Foram observados casos de doença pulmonar intersticial (DPI), que pode ser aguda no seu início, em 1,3% dos doentes submetidos ao tratamento com gefitinib, tendo sido fatais em alguns casos (ver secção 4.8). Se os doentes apresentam agravamento dos sintomas respiratórios como dispneia, tosse e febre, o tratamento com Gefitinib Mylan deve ser interrompido e deve-se proceder de imediato à observação clínica do doente. Caso se confirme a DPI, deve-se descontinuar Gefitinib Mylan e tratar o doente de forma apropriada.

Num estudo caso-controlo farmacoepidemiológico japonês realizado em 3.159 doentes com CPCNP, submetidos ao tratamento com gefitinib ou quimioterapia, e que foram seguidos durante 12 semanas, foram identificados os seguintes fatores de risco para o desenvolvimento de DPI (independentemente de o doente estar a receber gefitinib ou quimioterapia): fumar, desempenho diminuído ( $PS \geq 2$ ), evidência de pulmão normal reduzido na TAC ( $\leq 50\%$ ), diagnóstico recente de CPCNP ( $< 6$  meses), DPI pré-existente, idade avançada ( $\geq 55$  anos de idade) e doença cardíaca concomitante. Foi observado um risco aumentado de DPI com gefitinib relativamente à quimioterapia, predominantemente durante as primeiras 4 semanas de tratamento (taxa de probabilidade (OR) ajustada de 3,8; IC 95%, 1,9 a 7,7); posteriormente o risco relativo foi menor (OR ajustado de 2,5; IC 95%, 1,1 a 5,8). O risco de mortalidade entre doentes que desenvolveram DPI com gefitinib ou quimioterapia foi maior em doentes com os seguintes fatores de risco: fumar, evidência de pulmão normal reduzido na TAC ( $\leq 50\%$ ), DPI pré-existente, idade avançada ( $\geq 65$  anos de idade) e áreas extensas aderentes à pleura ( $\geq 50\%$ ).

#### Hepatotoxicidade e compromisso hepático

Têm sido observadas alterações nos testes de função hepática (incluindo aumentos da alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, bilirrubina) pouco frequentemente se apresentaram sob a forma de hepatite (ver secção 4.8).

Ocorreram notificações isoladas de insuficiência hepática que, em alguns casos, levaram a resultados fatais.

Assim, recomenda-se a realização de testes periódicos da função hepática. Gefitinib deve ser utilizado com precaução na presença de alterações ligeiras a moderadas da função hepática. Deve-se considerar a descontinuação do tratamento se as alterações forem graves.

O compromisso da função hepática devido a cirrose mostrou provocar concentrações plasmáticas aumentadas de gefitinib (ver secção 5.2).

#### Interações com outros medicamentos

Os indutores do CYP3A4 podem aumentar o metabolismo de gefitinib e reduzir as concentrações plasmáticas de gefitinib.

Assim, a administração concomitante de indutores do CYP3A4 (p. ex. fenitoína, carbamazepina, rifampicina, barbitúricos ou preparações à base de plantas contendo hipericão/*Hypericum perforatum*) pode reduzir a eficácia do tratamento e deve ser evitada (ver secção 4.5).

Em doentes com genótipo metabolizador fraco do CYP2D6, o tratamento com um inibidor potente do CYP3A4 pode levar a níveis plasmáticos aumentados de gefitinib. Os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente em relação a reações adversas ao gefitinib aquando do início do tratamento com um inibidor do CYP3A4 (ver secção 4.5).

Foram notificados aumentos da Razão Internacional Normalizada (INR) e/ou episódios hemorrágicos em alguns doentes a tomar varfarina em conjunto com gefitinib (ver secção 4.5). Os doentes em tratamento concomitante com varfarina e gefitinib devem ser monitorizados regularmente relativamente a alterações no Tempo de Protrombina (TP) ou INR.

Os medicamentos que provocam uma elevação sustentada significativa do pH gástrico, tais como inibidores das bombas de prótons e antagonistas H<sub>2</sub> podem reduzir a biodisponibilidade e as concentrações plasmáticas de gefitinib e, conseqüentemente, podem reduzir a eficácia. Os antiácidos podem ter um efeito similar se tomados regularmente próximo da hora de administração de gefitinib (ver secções 4.5 e 5.2).

Dados obtidos de estudos clínicos de fase II, nos quais gefitinib e vinorelbina foram utilizados concomitantemente, indicam que gefitinib pode exacerbar o efeito neutropénico da vinorelbina.

#### Lactose

Gefitinib Mylan contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

## Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente «isento de sódio».

## Precauções de utilização adicionais

Os doentes devem ser aconselhados a consultar imediatamente um médico caso manifestem diarreia grave ou persistente, náuseas, vômitos ou anorexia uma vez que podem conduzir indiretamente a desidratação. Estes sintomas devem ser tratados conforme indicação clínica (ver secção 4.8).

Doentes que apresentam sinais e sintomas sugestivos de queratite grave ou agravada como: inflamação dos olhos, secreção lacrimal, sensibilidade à luz, visão turva, dor ocular e/ou olho vermelho devem ser imediatamente referenciados para um especialista em oftalmologia.

Se se confirma um diagnóstico de queratite ulcerativa, o tratamento com gefitinib deve ser interrompido e, se os sintomas não desaparecerem, ou se os sintomas se repetirem na reintrodução de gefitinib, deve ser ponderada a descontinuação permanente.

Em estudos de fase I/II que estudaram a utilização de gefitinib e de radiação em doentes pediátricos, recentemente diagnosticados com glioma do tronco cerebral ou glioma maligno supratentorial removido de modo incompleto, foram notificados 4 casos (1 fatal) de hemorragias no Sistema Nervoso Central (SNC) nos 45 doentes recrutados. Foi notificado um caso adicional de hemorragia no SNC numa criança com ependimoma num estudo com gefitinib isoladamente. Não foi estabelecido um risco aumentado de hemorragia cerebral em doentes adultos com CPCNP tratados com gefitinib.

Perfuração gastrointestinal foi notificada em doentes tratados com gefitinib. Na maioria dos casos está associada a outros fatores de risco conhecidos, incluindo medicamentos concomitantes tais como esteroides ou AINEs, história prévia de ulceração GI, idade, tabagismo ou metástases intestinais nos locais de perfuração.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

O metabolismo de gefitinib faz-se via citocromo P450 isoenzima CYP3A4 (predominantemente) e via CYP2D6.

### Substâncias ativas que podem aumentar as concentrações plasmáticas de gefitinib

Estudos *in vitro* demonstraram que gefitinib 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 o CYP3A4 podem diminuir a depuração de gefitinib. A administração concomitante com inibidores potentes da atividade do CYP3A4 (p. ex. cetoconazol, posaconazol, voriconazol, inibidores da protease, claritromicina, telitromicina) podem aumentar as concentrações plasmáticas de gefitinib. 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 doentes individuais com genótipo metabolizador fraco do CYP2D6. O pré-tratamento com itraconazol (um inibidor potente do CYP3A4) resultou num aumento de 80% na AUC média de gefitinib em voluntários saudáveis. Em situações de tratamento concomitante com inibidores potentes do CYP3A4 o doente deve ser monitorizado cuidadosamente relativamente a reações adversas ao gefitinib.

Não existem dados sobre o tratamento concomitante com inibidores do CYP2D6 mas os inibidores potentes desta enzima podem causar aumento das concentrações plasmáticas de gefitinib em metabolizadores fortes do CYP2D6 em cerca de 2 vezes (ver secção 5.2). Se for iniciado o tratamento concomitante com um inibidor potente do CYP2D6, o doente deve ser monitorizado cuidadosamente relativamente a reações adversas.

### Substâncias ativas que podem diminuir as concentrações plasmáticas de gefitinib

As substâncias que são indutoras da atividade do CYP3A4 podem aumentar o metabolismo e diminuir as concentrações plasmáticas de gefitinib, e consequentemente, podem reduzir a eficácia de gefitinib.

Os medicamentos concomitantes indutores do CYP3A4 (p. ex. fenitoína, carbamazepina, rifampicina, barbitúricos ou hiperião, *Hypericum perforatum*) devem ser evitados. O tratamento prévio com rifampicina (um indutor potente do CYP3A4) em voluntários saudáveis resultou numa diminuição de 83% da AUC média de gefitinib (ver secção 4.4).

As substâncias que provocam uma elevação sustentada significativa do pH gástrico podem reduzir as concentrações plasmáticas de gefitinib e, conseqüentemente, podem reduzir a eficácia de gefitinib. Elevadas doses de antiácidos de curta ação podem ter um efeito similar se tomados regularmente próximo da hora de administração de gefitinib. A administração concomitante de gefitinib com ranitidina numa dose que provocou elevações sustentadas no pH gástrico  $\geq 5$  resultou numa redução de 47% da AUC média de gefitinib em voluntários saudáveis (ver secções 4.4 e 5.2).

#### Substâncias ativas que podem ter as suas concentrações plasmáticas alteradas por gefitinib

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

Gefitinib inibe a proteína transportadora BCRP *in vitro*, mas desconhece-se a relevância clínica deste efeito.

#### Outras interações potenciais

Foram notificadas elevações do INR e/ou acontecimentos hemorrágicos em alguns doentes a tomar concomitantemente varfarina (ver secção 4.4).

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Mulheres com potencial para engravidar

Mulheres com potencial para engravidar deverão ser aconselhadas a não engravidar durante a terapêutica.

#### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de gefitinib em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Gefitinib Mylan não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

#### Amamentação

Desconhece-se se o gefitinib é excretado no leite materno. Gefitinib e os metabolitos de gefitinib acumulam-se no leite das fêmeas latentes do rato (ver secção 5.3). Gefitinib está contra-indicado durante a amamentação, pelo que a amamentação deve ser suspensa durante a terapêutica com gefitinib (ver secção 4.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Durante o tratamento com gefitinib foi notificada astenia. Assim, os doentes que apresentam este sintoma devem tomar precaução na condução ou utilização de máquinas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

Numa compilação de dados agrupada dos estudos clínicos de fase III ISEL, INTEREST e IPASS (2 462 doentes tratados com gefitinib) as reações adversas medicamentosas (RAMs) mais

frequentemente notificadas, e que ocorrem em mais de 20% dos doentes, são diarreia e reações cutâneas (incluindo erupção cutânea, acne, xerose cutânea e prurido). As RAMs ocorrem geralmente durante o primeiro mês de terapêutica e são geralmente reversíveis.

Aproximadamente 8% dos doentes apresentaram uma RAM grave (critérios comuns de toxicidade (CTC) de grau 3 ou 4).

Aproximadamente 3% dos doentes suspendeu a terapêutica devido a uma RAM.

A doença pulmonar intersticial (DPI) ocorreu em 1,3% dos doentes, sendo muitas vezes grave (CTC de grau 3 – 4). Foram notificados casos com resultado fatal.

#### Lista tabelada das reações adversas

O perfil de segurança apresentado na Tabela 1 baseia-se no programa de desenvolvimento clínico de gefitinib e na experiência pós-comercialização. As reações adversas foram atribuídas às categorias de frequências descritas na Tabela 1, quando possível, com base na incidência de notificações de reações adversas comparáveis de uma base de dados agrupada dos estudos clínicos de fase III ISEL, INTEREST e IPASS (2 462 doentes tratados com gefitinib).

As frequências de ocorrência dos efeitos indesejáveis são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ); muito raros ( $< 1/10\ 000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade, dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 1 – Reações adversas**

<b>Reações adversas por classes de sistemas de órgãos e frequência</b>		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Anorexia, ligeira a moderada (CTC de grau 1 ou 2).
Afeções oculares	Frequentes	Conjuntivite, blefarite e olho seco*, principalmente ligeiro (CTC de grau 1).
	Pouco frequentes	Erosão da córnea, reversível e por vezes em associação com crescimento aberrante das pestanas. Queratite (0,12%)
Vasculopatias	Frequentes	Hemorragia, como epistaxe e hematúria.
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Doença pulmonar intersticial (1,3%), muitas vezes grave (CTC de grau 3 – 4). Foram notificados casos com resultado fatal.
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia, principalmente ligeira a moderada (CTC de grau 1 ou 2).
		Vômitos, principalmente ligeiros a moderados (CTC de grau 1 ou 2).
		Náuseas, principalmente ligeiras (CTC de grau 1).
		Estomatite, predominantemente de natureza ligeira (CTC de grau 1).
	Frequentes	Desidratação, secundária a diarreia, náuseas, vômitos ou anorexia.
		Boca seca*, predominantemente ligeira (CTC de grau 1).
Pouco frequentes	Pancreatite	
	Perfuração gastrointestinal	
Afeções hepatobiliares	Muito frequentes	Elevações da alanina aminotransferase, principalmente ligeiras a moderadas.
	Frequentes	Elevações da aspartato aminotransferase, principalmente ligeiras a moderadas.

		Elevações da bilirrubina total, principalmente ligeiras a moderadas.
	Pouco frequentes	Hepatite**
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Reações cutâneas, principalmente um exantema pustuloso, ligeira ou moderada (CTC de grau 1 ou 2), por vezes pruriginoso, com xerose cutânea, incluindo fissuras cutâneas, sobre uma base eritematosa.
	Frequentes	Anomalia das unhas
		Alopecia
		Reações alérgicas (1,1%), incluindo angioedema e urticária.
	Pouco frequentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
Raros	Reações bolhosas, incluindo necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson e eritema multiforme.	
	Vasculite cutânea	
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Elevações laboratoriais assintomáticos da creatinina no sangue.
		Proteinúria
		Cistite
	Raros	Cistite hemorrágica
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Astenia, predominantemente ligeira (CTC de grau 1).
	Frequentes	Pirexia

A frequência de reações adversas medicamentosas relacionadas com valores laboratoriais anómalos é baseada em doentes com alterações de 2 ou mais graus de CTC nos parâmetros laboratoriais iniciais relevantes.

\*Esta reação adversa pode ocorrer em associação com outras condições de secura (principalmente reações cutâneas) observadas com gefitinib.

\*\*Inclui notificações isoladas de falência hepática, e que em alguns casos, levaram a resultados fatais.

#### Descrição das reações adversas selecionadas

##### *Doença pulmonar intersticial (DPI)*

No estudo INTEREST, a incidência de acontecimentos do tipo DPI foi de 1,4% (10) doentes no grupo de gefitinib versus 1,1% (8) doentes no grupo de docetaxel. Um acontecimento do tipo DPI foi fatal, e ocorreu num doente que recebeu gefitinib.

No estudo ISEL, a incidência de acontecimentos do tipo DPI na população global foi de aproximadamente 1% em ambos os braços de tratamento. A maioria dos acontecimentos do tipo DPI notificados verificou-se em doentes de etnia Asiática, e a incidência de DPI entre doentes de etnia Asiática submetidos a terapêutica com gefitinib e placebo foi de aproximadamente 3% e 4%, respetivamente. Um acontecimento do tipo DPI foi fatal, e ocorreu num doente que recebeu placebo.

Num estudo de vigilância pós-comercialização realizado no Japão (3 350 doentes) a taxa notificada de acontecimentos do tipo DPI em doentes submetidos ao tratamento com gefitinib foi de 5,8%. A proporção de acontecimentos do tipo DPI com uma consequência fatal foi de 38,6%.

Num estudo clínico aberto de fase III (IPASS) realizado em 1 217 doentes que comparou gefitinib com quimioterapia com carboplatina/paclitaxel (regime duplo) como primeira linha de tratamento em doentes asiáticos selecionados com CPCNP avançado, a incidência de acontecimentos do tipo DPI foi



de 2,6% no braço de tratamento de gefitinib *versus* 1,4% no braço de tratamento de carboplatina/paclitaxel.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

Não existe um tratamento específico em caso de sobredosagem com gefitinib. Contudo, nos estudos clínicos de fase I, um número limitado de doentes foi tratado com doses diárias de até 1 000 mg. Observou-se um aumento da frequência e da gravidade de algumas reações adversas, principalmente diarreia e erupção cutânea. As reações adversas associadas a sobredosagem devem ser tratadas sintomaticamente; em particular a diarreia grave deve ser tratada conforme indicação clínica. Num estudo, um número limitado de doentes foi tratado semanalmente com doses entre 1 500 mg a 3 500 mg. Neste estudo, a exposição ao gefitinib não aumentou com o aumento de dose, a maioria dos acontecimentos adversos foram de gravidade ligeira a moderada e foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de gefitinib.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores, inibidores das tirosinacinasas, código ATC: L01EB01

#### Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

O fator de crescimento epidérmico (EGF) e o seu recetor (EGFR [HER1; ErbB1]) foram identificados como sendo elementos-chave no processo de crescimento celular e proliferação das células normais e tumorais. A ativação do EGFR por mutação dentro da célula tumoral é um importante fator na promoção do crescimento da célula tumoral, no bloqueio da apoptose, aumentando a produção de fatores angiogénicos e facilitando o processo de metástases.

Gefitinib é uma pequena molécula inibidora seletiva da tirosinacinaase do recetor do fator de crescimento epidérmico, e é um tratamento eficaz para doentes com tumores com mutações de ativação do domínio da tirosinacinaase do EGFR, independentemente da linha de terapêutica. Não foi observada qualquer atividade clinicamente relevante em doentes cujos tumores são negativos para a mutação EGFR.

As mutações de ativação do EGFR mais comuns (deleções no exão 19; L858R) apresentam dados de resposta robustos comprovativos de sensibilidade para gefitinib; por exemplo sobrevivência livre de progressão HR (IC 95%) de 0,489 (0,336; 0,710) para gefitinib vs. quimioterapia dupla [WJTOG3405]. Os dados de resposta a gefitinib são mais escassos em doentes cujos tumores contêm as mutações menos comuns; os dados disponíveis indicam que o G719X, L861Q e S768I são mutações sensibilizantes; e T790M isolado ou inserções no exão 20 isoladas são mecanismos de resistência.

#### Resistência

A maioria dos tumores CPCNP com mutações ativadoras do EGFR eventualmente desenvolve resistência ao tratamento com gefitinib, com uma mediana de tempo até progressão da doença de 1 ano. Em cerca de 60% dos casos, a resistência está associada a uma mutação T790M secundária, para a qual os TKIs EGFR direcionados para T790M podem ser considerados como uma próxima

opção na linha de tratamento. Foram notificados outros potenciais mecanismos de resistência após o tratamento com agentes que inibem o sinal EGFR que incluem: o desvio a vias de sinalização por amplificação dos genes HER2 e MET e mutações PIK3CA. A alteração do fenótipo para cancro de pulmão de células pequenas também foi notificado em 5 – 10% dos casos.

#### ADN tumoral circulante (ADNct)

No estudo IFUM, o estado da mutação foi avaliado em amostras tumorais e ADNct derivado do plasma, utilizando o kit Therascreen EGFR RGQ PCR (Qiagen). Tanto o ADNct como as amostras tumorais foram avaliadas para 652 doentes dos 1 060 selecionados. A taxa de resposta objetiva (ORR) nestes doentes que tinham mutação tumoral e ADNct positiva foi 77% (IC 95%: 66% a 86%) e nos que tinham apenas mutação tumoral positiva 60% (IC 95%: 44% a 74%).

**Tabela 2 – Resumo do estado da mutação inicial para amostras de tumor e ADNct em todos os doentes selecionados, avaliáveis para as duas amostras**

Medida	Definição	Taxa IFUM % (IC)	IFUM N
Sensibilidade	Proporção de tumor M+ que é M+ pelo ADNct	65,7 (55,8; 74,7)	105
Especificidade	Proporção de tumor M- que é M- pelo ADNct	99,8 (99,0; 100,0)	547

Estes dados são consistentes com a análise exploratória IPASS pré-planeada no subgrupo japonês (Goto 2012). Nesse estudo foi utilizado para análise da mutação EGFR o ADNct derivado do soro e não do plasma usando o kit teste da Mutação EGFR (DxS) (N=86). Nesse estudo, a sensibilidade foi de 43,1%, a especificidade foi de 100%.

#### Eficácia e segurança clínicas

##### *Tratamento de primeira linha*

O estudo IPASS de fase III aleatorizado em primeira linha, foi realizado em doentes na Ásia<sup>1</sup> com CPCNP avançado (estadio IIIB ou IV), com histologia de adenocarcinoma, que eram ex-fumadores ocasionais (deixaram de fumar ≥ 15 anos e fumaram ≤ 10 maços-ano) ou não fumadores (ver Tabela 3).

<sup>1</sup>China, Hong Kong, Indonésia, Japão, Malásia, Filipinas, Singapura, Taiwan e Tailândia.

**Tabela 3 – Resultados de eficácia do estudo IPASS para gefitinib versus carboplatina/paclitaxel**

População	N	Taxa de resposta objetiva e intervalo de confiança de 95% para diferença entre tratamentos <sup>a</sup>	Objetivo final principal sobrevivência livre de progressão (PFS) <sup>a,b</sup>	Sobrevivência global <sup>a,b</sup>
Global	1 217	43,0% vs 32,2% [5,3%, 16,1%]	HR 0,74 [0,65; 0,85] 5,7 m vs 5,8 m p < 0,0001	HR 0,90 [0,79; 1,02] 18,8 m vs 17,4 m p = 0,1087
Mutação EGFR-Positiva	261	71,2% vs 47,3% [12,0%, 34,9%]	HR 0,48 [0,36; 0,64] 9,5 m vs 6,3 m p < 0,0001	HR 1,00 [0,76; 1,33] 21,6 m vs 21,9 m
Mutação EGFR-Negativa	176	1,1% vs 23,5% [-32,5%, -13,3%]	HR 2,85 [2,05; 3,98] 1,5 m vs 5,5 m p < 0,0001	HR 1,18 [0,86; 1,63] 11,2 m vs 12,7 m

Mutação EGFR- desconhecida	780	43,3% vs 29,2% [7,3%, 20,6%]	HR 0,68 [0,58; 0,81] 6,6 m vs 5,8 m p < 0,0001	HR 0,82 [0,70; 0,96] 18,9 m vs 17,2 m
-------------------------------	-----	---------------------------------	---	---

a Os valores apresentados referem-se a gefitinib *versus* carboplatina/paclitaxel.

b «m» significa medianas em meses. Os números em parênteses retos referem-se a intervalos de confiança a 95% para HR.

N Número de doentes aleatorizados.

HR Probabilidade de risco (Probabilidade de risco < 1 favorável a gefitinib).

Os resultados de qualidade de vida diferem de acordo com o estado da mutação EGFR. Nos doentes com mutação do EGFR positiva, significativamente mais doentes tratados com gefitinib apresentaram uma melhoria de qualidade de vida e dos sintomas do cancro do pulmão vs. carboplatina/paclitaxel (ver Tabela 4).

**Tabela 4 – Resultados de qualidade de vida do estudo IPASS para gefitinib *versus* carboplatina/paclitaxel**

População	N	FACT-L QoL taxa de melhoria <sup>a</sup> %	LCS taxa de melhoria dos sintomas <sup>a</sup> %
Global	1151	(48,0% vs 40,8%) p = 0,0148	(51,5% vs 48,5%) p = 0,3037
Mutação EGFR- Positiva	259	(70,2% vs 44,5%) p < 0,0001	(75,6% vs 53,9%) p = 0,0003
Mutação EGFR- negativa	169	(14,6% vs 36,3%) p = 0,0021	(20,2% vs 47,5%) p = 0,0002

Os resultados do estudo *outcome index* suportaram os resultados do FACT-L e LCS

a Os valores apresentados referem-se a gefitinib *versus* carboplatina/paclitaxel.

N Número de doentes avaliáveis em termos de análise de qualidade de vida.

QoL Qualidade de vida.

FACT-L *Functional assessment of cancer therapy-lung*.

LCS *Lung cancer subscale*.

No estudo IPASS, gefitinib demonstrou PFS, ORR, QoL superior e alívio de sintomas sem diferença significativa na sobrevivência global comparativamente a carboplatina/paclitaxel em doentes não tratados previamente, com CPCNP localmente avançado ou metastático, cujos tumores expressam mutações de ativação da tirosinacina do EGFR.

#### *Doentes previamente tratados*

O estudo INTEREST de fase III, aleatorizado, foi realizado em doentes com CPCNP localmente avançado ou metastático, que receberam anteriormente quimioterapia à base de platinos. Na população global não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre gefitinib e docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) para sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão e taxa de resposta objetiva (ver Tabela 5).

**Tabela 5 – Resultados de eficácia do estudo INTEREST para gefitinib *versus* docetaxel**

População	N	Taxa de resposta objetiva e intervalo de confiança de 95% para diferença entre tratamentos <sup>a</sup>	Sobrevivência livre de progressão <sup>a,b</sup>	Objetivo final principal sobrevivência global <sup>a,b</sup>
Global	1 466	9,1% vs 7,6% [-1,5%, 4,5%]	HR 1,04 [0,93; 1,18] 2,2 m vs 2,7 m p = 0,4658	HR 1,020 [0,905; 1,150] <sup>c</sup> 7,6 m vs 8,0 m p = 0,7332
Mutação EGFR- positiva	44	42,1% vs 21,1% [-8,2%, 46,0%]	HR 0,16 [0,05; 0,49]	HR 0,83 [0,41; 1,67]

			7,0 m vs 4,1 m p = 0,0012	14,2 m vs 16,6 m p = 0,6043
Mutação EGFR-negativa	253	6,6% vs 9,8% [-10,5%, 4,4%]	HR 1,24 [0,94; 1,64]	HR 1,02 [0,78; 1,33]
Asiáticos <sup>c</sup>	323	19,7% vs 8,7% [3,1%, 19,2%]	HR 0,83 [0,64; 1,08]	HR 1,04 [0,80; 1,35]
Não asiáticos	1 143	6,2% vs 7,3% [-4,3%, 2,0%]	HR 1,12 [0,98; 1,28]	HR 1,01 [0,89; 1,14]
			1,7 m vs 2,6 m p = 0,1353	6,4 m vs 6,0 m p = 0,9131
			2,9 m vs 2,8 m p = 0,1746	10,4 m vs 12,2 m p = 0,7711
			2,0 m vs 2,7 m p = 0,1041	6,9 m vs 6,9 m p = 0,9259

a Os valores apresentados referem-se a gefitinib *versus* docetaxel.

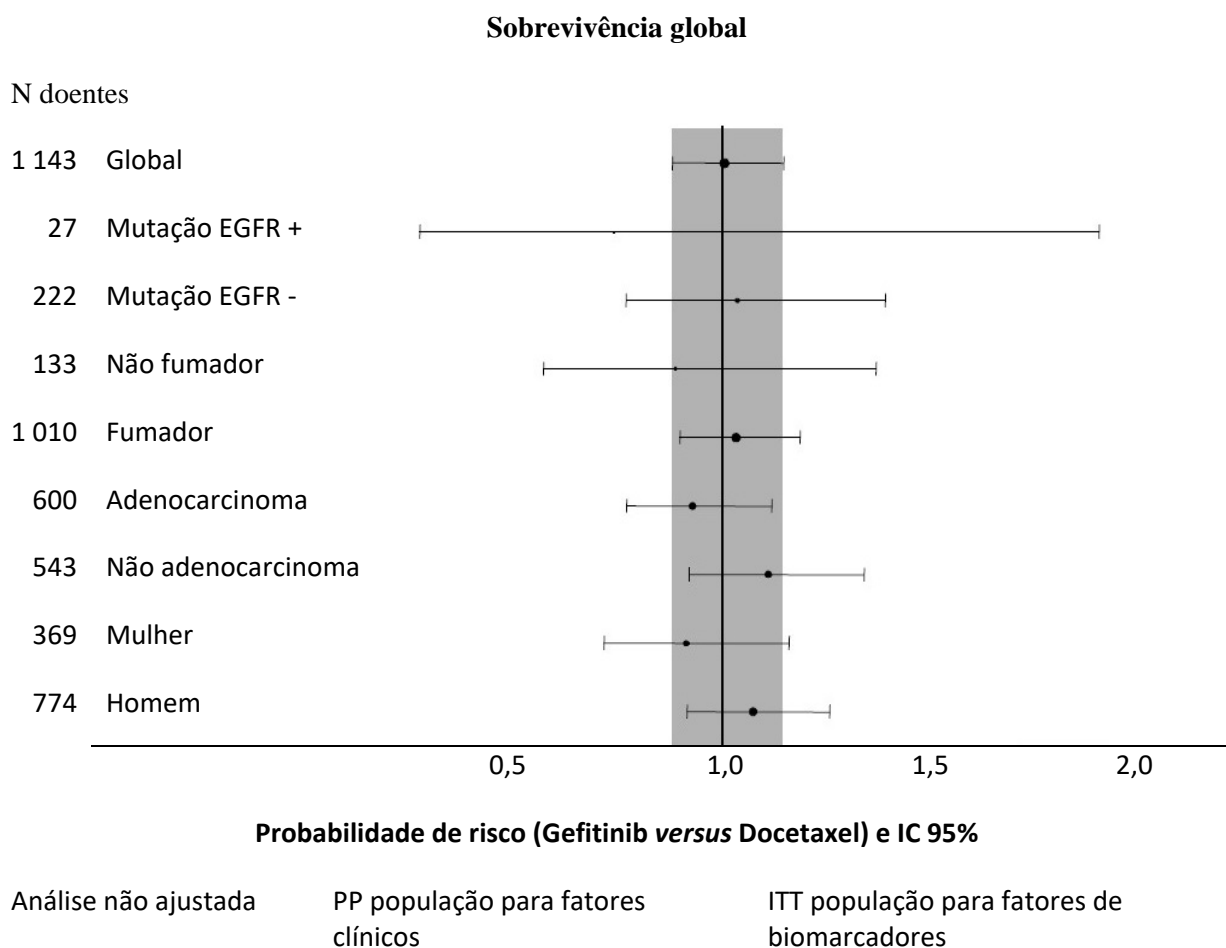
b «m» significa medianas em meses. Os números em parênteses retos referem-se a intervalos de confiança a 96% para o HR da sobrevivência global na população global, ou nas restantes situações referem-se a intervalos de confiança a 95% para HR.

c Intervalo de confiança totalmente abaixo do limite de não inferioridade de 1,154.

N Número de doentes aleatorizados.

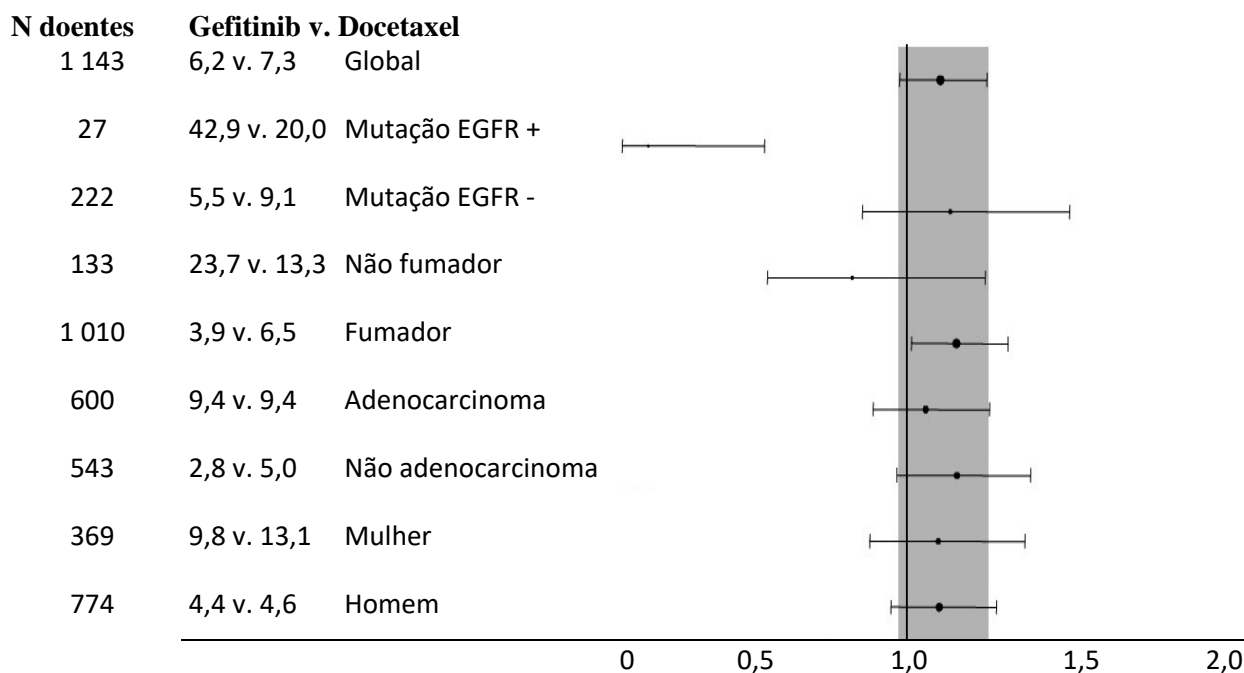
HR Probabilidade de risco (Probabilidade de risco < 1 favorável a gefitinib).

**Figuras 1 e 2 – Resultados de eficácia do estudo INTEREST nos subgrupos de doentes não asiáticos (N doentes = Número de doentes aleatorizados)**



## Sobrevivência livre de progressão

### ORR (%)



### Probabilidade de risco (Gefitinib versus Docetaxel) e IC 95%

Análise não ajustada      População EFR

O estudo ISEL de fase III, aleatorizado, foi realizado em doentes com CPCNP avançado que receberam previamente 1 ou 2 regimes de quimioterapia e foram refratários ou intolerantes ao regime mais recente. Gefitinib em associação a melhores cuidados de suporte foi comparado com placebo em associação a melhores cuidados de suporte. Gefitinib não prolongou a sobrevivência na população global. Os resultados de sobrevivência são diferentes consoante a condição de fumador ou não fumador e etnia (ver Tabela 6).

**Tabela 6 – Resultados de eficácia do estudo ISEL para gefitinib versus placebo**

População	N	Taxa de resposta objetiva e intervalo de confiança de 95% para diferença entre tratamentos <sup>a</sup>	Tempo até falência da terapêutica <sup>a,b</sup>	Objetivo final principal sobrevivência global <sup>a,b,c</sup>
Global	1 692	8,0% vs 1,3% [4,7%, 8,8%]	HR 0,82 [0,73; 0,92] 3,0 m vs 2,6 m p = 0,0006	HR 0,89 [0,77; 1,02] 5,6 m vs 5,1 m p = 0,0871
Mutação EGFR-positiva	26	37,5% vs 0% [-15,1%, 61,4%]	HR 0,79 [0,20; 3,12] 10,8 m vs 3,8 m p = 0,7382	HR NC NA vs 4,3 m
Mutação EGFR-negativa	189	2,6% vs 0% [-5,6%, 7,3%]	HR 1,10 [0,78; 1,56] 2,0 m vs 2,6 m p = 0,5771	HR 1,16 [0,79; 1,72] 3,7 m vs 5,9 m p = 0,4449

Não fumador	375	18,1% vs 0% [12,3%, 24,0%]	HR 0,55 [0,42; 0,72] 5,6 m vs 2,8 m p < 0,0001	HR 0,67 [0,49; 0,92] 8,9 m vs 6,1 m p = 0,0124
Fumador	1 317	5,3% vs 1,6% [1,4%, 5,7%]	HR 0,89 [0,78; 1,01] 2,7 m vs 2,6 m p = 0,0707	HR 0,92 [0,79; 1,06] 5,0 m vs 4,9 m p = 0,2420
Asiáticos <sup>d</sup>	342	12,4% vs 2,1% [4,0%, 15,8%]	HR 0,69 [0,52; 0,91] 4,4 m vs 2,2 m p = 0,0084	HR 0,66 [0,48; 0,91] 9,5 m vs 5,5 m p = 0,0100
Não asiáticos	1 350	6,8% vs 1,0% [3,5%, 7,9%]	HR 0,86 [0,76; 0,98] 2,9 m vs 2,7 m p = 0,0197	HR 0,92 [0,80; 1,07] 5,2 m vs 5,1 m p = 0,2942

a Os valores apresentados referem-se a gefitinib *versus* placebo.

b «m» significa medianas em meses. Os números em parênteses retos referem-se a intervalos de confiança a 95% para HR.

c Teste de log-rank estratificado para a sobrevivência; nas restantes situações modelo de risco proporcional.

d Etnia asiática exclui doentes originários da Índia e refere-se à origem étnica de um grupo de doentes e não necessariamente ao local de nascimento.

N Número de doentes aleatorizados.

NC Não calculado para HR da sobrevivência global, uma vez que o número de eventos é muito baixo.

NA Não atingido.

HR Probabilidade de risco (Probabilidade de risco < 1 favorável a gefitinib).

O estudo IFUM foi um estudo de braço único, multicêntrico realizado em doentes Caucásianos (n = 106) com CPCNP positivo para mutações ativadoras do EGFR sensível, para confirmar que a atividade do gefitinib é semelhante nas populações Caucásiana e Asiática. A ORR de acordo com a revisão do investigador foi de 70% e a PFS média de 9,7 meses. Estes dados são semelhantes aos notificados no estudo IPASS.

#### Estado da mutação EGFR e características clínicas

As características clínicas de não fumador, histologia de adenocarcinoma e sexo feminino mostraram ser fatores preditivos independentes do estado da mutação EGFR numa análise de multivariáveis de 786 doentes caucásianos provenientes de estudos com gefitinib\* (ver Tabela 7). Os doentes asiáticos têm também uma incidência mais elevada de tumores com mutação EGFR positiva.

**Tabela 7 – Sumário da análise de regressão logística multivariada para identificar fatores preditivos independentes de mutações EGFR em 786 doentes Caucásianos\***

Fatores preditivos da presença de mutação EGFR	valor P	Probabilidade de mutação EGFR	Valor preditivo positivo (9,5% da população global são mutação EGFR positiva (M+))
Condição de fumador ou não fumador	< 0,0001	6,5 vezes superior nos não fumadores do que nos fumadores	28/70 (40%) dos não fumadores são M+. 47/716 (7%) dos fumadores são M+.
Histologia	< 0,0001	4,4 vezes superior em adenocarcinoma do que em não carcinoma	63/396 (16%) dos doentes com histologia de adenocarcinoma são M+. 12/390 (3%) dos doentes sem histologia de adenocarcinoma são M+.

Sexo	0,0397	1,7 vezes superior nas mulheres do que nos homens	40/235 (17%) das mulheres são M+. 35/551 (6%) dos homens são M+.
------	--------	---	---

\*provenientes dos seguintes estudos: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

Após administração oral de gefitinib, a absorção é moderadamente lenta e o pico das concentrações plasmáticas de gefitinib ocorre tipicamente 3 a 7 horas após administração. A biodisponibilidade absoluta média é de 59% em doentes com cancro. A exposição a gefitinib não é significativamente alterada pelos alimentos. Num estudo em voluntários saudáveis em que o pH gástrico foi mantido acima de pH 5, a exposição a gefitinib foi reduzida em 47%, provavelmente devido a uma solubilidade diminuída de gefitinib no estômago (ver secções 4.4 e 4.5).

### Distribuição

Gefitinib tem um volume de distribuição médio no estado de equilíbrio de 1.400 l, indicando uma extensa distribuição tecidual. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 90%. Gefitinib liga-se à albumina sérica e à alfa-1 glicoproteína ácida.

Dados *in vitro* indicam que gefitinib é um substrato de proteína Pg-p de transporte membranar.

### Biotransformação

Os dados *in vitro* indicam que o CYP3A4 e o CYP2D6 são as principais isoenzimas P450 envolvidas no metabolismo oxidativo de gefitinib.

Os estudos *in vitro* demonstraram que gefitinib possui um potencial limitado de inibir o CYP2D6. Gefitinib não mostra efeitos de indução enzimática nos estudos em animais, nem uma inibição significativa (*in vitro*) de qualquer outra enzima do citocromo P450.

Gefitinib é extensamente metabolizado no ser humano. Foram totalmente identificados 5 metabolitos nas fezes e 8 metabolitos no plasma. O principal metabolito identificado foi o O-desmetil gefitinib, que foi 14 vezes menos potente do que gefitinib na inibição do crescimento celular estimulado pelo EGFR e não teve qualquer efeito inibitório no crescimento celular no ratinho. Portanto, é improvável que contribua significativamente para a atividade clínica de gefitinib.

Foi demonstrado que a formação do O-desmetil gefitinib, *in vitro*, faz-se via CYP2D6. A função do CYP2D6 na depuração metabólica de gefitinib foi avaliada num estudo clínico em voluntários saudáveis marcados genotipicamente para o CYP2D6. No grupo de metabolização fraca não foram produzidos níveis mensuráveis de O-desmetil gefitinib. Os níveis de exposição a gefitinib atingidos em ambos os grupos de metabolização extensa e fraca foram amplos e sobreponíveis, mas a exposição média a gefitinib foi 2 vezes menos potente no grupo de metabolização fraca. As maiores exposições médias que puderam ser atingidas por indivíduos com CYP2D6 não ativa podem ser clinicamente relevantes em virtude de as reações adversas estarem relacionadas com a dose e a exposição.

### Eliminação

Gefitinib é excretado principalmente sob a forma de metabolitos nas fezes, e só uma pequena parte de gefitinib e dos metabolitos, menos de 4% da dose administrada, é eliminado através do rim.

A depuração plasmática total de gefitinib é de aproximadamente 500 ml/min e a semivida terminal média é de 41 horas em doentes com cancro. A administração de gefitinib, uma vez por dia, resulta numa acumulação de 2 a 8 vezes, com as exposições em estado de equilíbrio atingidas após 7 a

10 doses. No estado de equilíbrio, as concentrações plasmáticas circulantes mantêm-se tipicamente dentro de limites de 2 a 3 vezes, no intervalo posológico de 24 horas.

#### Populações especiais

Com base em análises de dados de farmacocinética populacionais em doentes com cancro, não foi identificada nenhuma relação entre a concentração esperada no estado de equilíbrio e idade do doente, peso, sexo, raça ou depuração da creatinina (acima de 20 ml/min).

#### Compromisso hepático

Num estudo aberto de Fase I de uma dose única de 250 mg gefitinib em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave devido a cirrose (de acordo com a classificação Child-Pugh), ocorreu um aumento na exposição em todos os grupos em comparação com os controlos saudáveis. Foi observado um aumento médio de 3,1 vezes na exposição a gefitinib em doentes com compromisso hepático moderado e grave. Nenhum dos doentes apresentava cancro, todos apresentavam cirrose e alguns tinham hepatite. Este aumento na exposição pode ser clinicamente relevante uma vez que os efeitos adversos estão relacionados com a dose e exposição a gefitinib.

Gefitinib foi avaliado num estudo clínico realizado em 41 doentes com tumores sólidos e função hepática normal, ou compromisso hepático grave ou moderado (classificado de acordo com os valores iniciais de Graus de Critérios Comuns de Toxicidade para AST, fosfatase alcalina e bilirrubina) devido a metástases hepáticas. Foi demonstrado que após administração diária de 250 mg de gefitinib, o tempo para o estado estacionário, a depuração plasmática total ( $C_{maxSS}$ ) e a exposição no estado estacionário ( $AUC_{24SS}$ ) foram semelhantes para os grupos com função hepática normal e compromisso moderado da função hepática. Dados obtidos de 4 doentes com compromisso hepático grave devido a metástases hepáticas sugerem que as exposições no estado de equilíbrio nestes doentes são também semelhantes às dos doentes com função hepática normal.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Não foram observadas reações adversas em estudos clínicos, mas foram observadas em animais, para níveis de exposição semelhantes aos níveis de exposição clínica e com possível relevância para a utilização clínica como se segue:

- Atrofia do epitélio da córnea e translucência da córnea
- Necrose papilar renal
- Necrose hepatocelular e infiltração macrofágica sinusoidal eosinofílica.

Os dados de estudos não-clínicos (*in vitro*) indicam que gefitinib tem o potencial para inibir o processo de repolarização do potencial de ação cardíaco (p. ex. intervalo QT). A experiência clínica não mostrou uma associação causal entre prolongamento QT e gefitinib.

Foi observada uma redução da fertilidade no rato fêmea com uma dose de 20 mg/kg/dia.

Estudos publicados revelaram que ratinhos geneticamente modificados, sem expressão de EGFR, apresentaram defeitos do desenvolvimento, relacionados com imaturidade epitelial numa variedade de órgãos incluindo a pele, trato gastrointestinal e pulmão. Quando gefitinib foi administrado a ratos durante a organogénese, não se verificaram quaisquer efeitos ao nível do desenvolvimento embrionário, com a dose mais alta (30 mg/kg/dia). Contudo, no coelho, houve uma redução dos pesos fetais com doses iguais ou superiores a 20 mg/kg/dia. Não se observaram malformações induzidas pelo composto em nenhuma destas espécies. Quando administrado durante a gestação e o parto do rato, registou-se uma redução da sobrevivência das crias com a dose de 20 mg/kg/dia.

Após administração oral de gefitinib marcado radioativamente com C-14 a ratos latentes 14 dias pós-parto, as concentrações de radioatividade no leite foram 11 – 19 vezes superiores às do sangue.

Gefitinib não revelou potencial genotóxico.



Um estudo de carcinogenicidade de 2 anos efetuado em ratos revelou um aumento estatisticamente significativo da incidência de adenomas hepatocelulares nos ratos machos e fêmeas e de hemangiossarcomas nodulares linfáticos mesentéricos nos ratos fêmeas, apenas na dose superior (10 mg/kg/dia). Os adenomas hepatocelulares foram também observados num estudo de carcinogenicidade de 2 anos em murganhos, o que demonstrou um pequeno aumento na incidência deste resultado em murganhos machos com metade da dose, quer em murganhos machos quer em fêmeas com a dose mais elevada. Os efeitos atingiram significado estatístico nos ratos fêmeas, mas não nos machos.

Não se observou qualquer margem em termos de exposição clínica com um nível a partir do qual não se verifica efeito no rato e no murganho. A relevância clínica destes achados é desconhecida.

Os resultados de um estudo *in vitro* de fototoxicidade demonstraram que gefitinib pode ter um potencial fototóxico.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada  
Celulose microcristalina (101)  
Crospovidona (Tipo A)  
Povidona (K30)  
Laurilsulfato de sódio  
Estearato de magnésio

#### Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico (E1203)  
Macrogol 4000 (E1521)  
Talco (E553b)  
Dióxido de titânio (E171)  
Óxido de ferro vermelho (E172)  
Óxido de ferro amarelo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30 °C.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blister de PVC/PVDC/Alumínio em embalagens exteriores contendo 30 comprimidos revestidos por película.

Blisters destacáveis para dose unitária de PVC/PVDC/Alumínio em embalagens exteriores contendo 30 × 1 comprimidos revestidos por película.

Os blisters podem ser embalados em bolsas de alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/18/1321/001  
EU/1/18/1321/002

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 27 de setembro de 2018  
Data da última renovação:

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Ardena Pamplona S.L.  
Poligono Mocholi, C/Noáin, nº1  
31110 Noáin (Navarra)  
Espanha

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Gefitinib Mylan 250 mg comprimidos revestidos por película  
gefitinib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 250 mg de gefitinib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose mono-hidratada. Para mais informações consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película  
30 × 1 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30 °C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/18/1321/001  
EU/1/18/1321/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

gefitinib mylan 250 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**BOLSA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Gefitinib Mylan 250 mg comprimidos revestidos por película  
gefitinib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Gefitinib Mylan 250 mg comprimidos revestidos por película  
gefitinib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER DESTACÁVEL PARA DOSE UNITÁRIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Gefitinib Mylan 250 mg comprimidos  
gefitinib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Gefitinib Mylan 250 mg comprimidos revestidos por película gefitinib

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Gefitinib Mylan e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Gefitinib Mylan
3. Como tomar Gefitinib Mylan
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Gefitinib Mylan
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Gefitinib Mylan e para que é utilizado**

Gefitinib Mylan contém a substância ativa gefitinib que bloqueia a proteína chamada «recetor do fator do crescimento epidérmico» (EGFR). Esta proteína está envolvida no crescimento e disseminação das células cancerosas.

Gefitinib Mylan é usado para tratar adultos com cancro das células não pequenas do pulmão. Este cancro é uma doença na qual se formam células malignas (cancerosas) nos tecidos do pulmão.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Gefitinib Mylan**

##### **Não tome Gefitinib Mylan:**

- se tem alergia ao gefitinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está a amamentar.

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Gefitinib Mylan

- se já alguma vez teve outros problemas nos pulmões. Alguns destes problemas podem agravar-se durante o tratamento com Gefitinib Mylan.
- se já teve problemas com o seu fígado
- se já teve problemas de estômago (perfuração gastrointestinal).

Fale com o seu médico imediatamente se sentir desidratação ou problemas nos olhos durante o tratamento (ver secção 4).

##### **Crianças e adolescentes**

Gefitinib Mylan é contraindicado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

##### **Outros medicamentos e Gefitinib Mylan**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos uma vez que podem afetar o modo de ação de gefitinib.

Em particular, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- Fenitoína ou carbamazepina (para a epilepsia).
- Rifampicina (para a tuberculose).
- Itraconazol (para infeções fúngicas).
- Barbitúricos (um tipo de medicamento usado para problemas do sono).
- Medicamentos à base de plantas contendo hipericão (*Hypericum perforatum*, usados para a depressão e ansiedade).
- Inibidores da bomba de prótons, antagonistas H2 e antiácidos (para úlceras, indigestão, azia e para reduzir a acidez no estômago).
- Varfarina (um conhecido anticoagulante oral, para evitar coágulos sanguíneos). Se estiver a tomar um medicamento contendo esta substância ativa, o seu médico pode querer fazer análises ao sangue mais frequentemente.

Se alguma das situações acima descritas se aplica a si, ou caso tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Gefitinib Mylan.

### **Gravidez e amamentação**

Informe o seu médico se está grávida, planeia engravidar, ou se está a amamentar.

Recomenda-se que evite engravidar durante o tratamento com este medicamento uma vez que Gefitinib Mylan pode prejudicar o seu bebé.

Não tome Gefitinib Mylan se estiver a amamentar. Isto é para a segurança do seu bebé.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Pode sentir-se fraco enquanto estiver a fazer tratamento com este medicamento. Se isso acontecer, não conduza ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

### **Gefitinib Mylan contém lactose**

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

### **Gefitinib Mylan contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente «isento de sódio».

## **3. Como tomar Gefitinib Mylan**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

- A dose recomendada é de um comprimido de 250 mg por dia.
- Tome o comprimido aproximadamente à mesma hora cada dia.
- O comprimido deve ser engolido com água, com ou sem alimentos.
- Não tome antiácidos (para reduzir os níveis de ácido no seu estômago) 2 horas antes ou 1 hora após tomar Gefitinib Mylan.

Se tiver dificuldade em engolir o comprimido, dissolva-o em meio copo de água (sem gás). Não devem ser utilizados outros líquidos. Não esmague o comprimido. Agite até que o comprimido se dissolva. Pode demorar até 20 minutos. Beba o líquido imediatamente.

Para garantir que bebeu todo o medicamento, volte a encher o copo com água até meio e beba novamente.

### **Se tomar mais Gefitinib Mylan do que deveria**

Se tomou mais comprimidos do que deveria, fale imediatamente com um médico ou farmacêutico.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Gefitinib Mylan**

O que fazer se se esqueceu de tomar uma dose depende de quanto tempo falta para a próxima dose.

- Se faltarem 12 horas ou mais para a próxima dose: tome o comprimido que se esqueceu logo que se lembre. Depois, tome a dose seguinte como habitual.
- Se faltarem menos de 12 horas para a próxima dose: não tome o comprimido que se esqueceu. Tome o comprimido seguinte à hora habitual.

Não tome uma dose a dobrar (dois comprimidos ao mesmo tempo) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### **Fale imediatamente com o seu médico se detetar algum dos seguintes efeitos indesejáveis que necessitar de tratamento médico urgente:**

- Reação alérgica (frequente), particularmente se os sintomas incluem inchaço da face, lábios, língua ou garganta, dificuldade em engolir, urticária (erupção na pele com comichão), erupção urticariana e dificuldades em respirar.
- Falta de ar grave, ou súbito agravamento da falta de ar, possivelmente com tosse ou febre. Isto pode significar que tem uma inflamação dos pulmões chamada «doença pulmonar intersticial». Pode afetar cerca de 1 em 100 pessoas que toma gefitinib e pode provocar risco de vida.
- Erupções na pele graves (raro) que afetam grandes áreas do seu corpo. Os sinais incluem vermelhidão, dor, úlceras, bolhas, descamação da pele. Os lábios, nariz, olhos e órgãos genitais também podem ser afetados.
- Desidratação (frequente) provocada por diarreia grave ou prolongada, vômitos (sensação de mal-estar), náuseas (sensação de enjoo) ou perda de apetite.
- Problemas dos olhos (pouco frequente), tais como dor, vermelhidão, olhos húmidos, sensibilidade à luz ou alterações da visão ou crescimento das pestanas para dentro do olho. Isto pode significar que tem uma úlcera na superfície do olho (córnea).

### **Informe o seu médico logo que possível se detetar algum dos seguintes efeitos indesejáveis:**

#### **Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Diarreia.
- Vômitos.
- Náuseas.
- Erupções na pele, tais como erupção tipo acne, por vezes com comichão e pele seca e/ou pele lesionada.
- Perda de apetite.
- Fraqueza.
- Vermelhidão ou inflamação da boca.
- Aumento de uma enzima hepática conhecida por alanina aminotransferase numa análise ao sangue; se muito elevado, o seu médico pode dizer-lhe para parar de tomar este medicamento.

#### **Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Boca seca.
- Secura, vermelhidão ou comichão dos olhos.
- Vermelhidão e inflamação das pálpebras.
- Problemas nas unhas.
- Perda de cabelo.
- Febre.
- Hemorragia (como hemorragia do nariz ou sangue na sua urina).

- Proteínas na urina (observado num teste à urina).
- Aumento de bilirrubina e de uma enzima hepática conhecida por aspartato aminotransferase numa análise ao sangue; se muito elevado, o seu médico pode dizer-lhe para parar de tomar este medicamento.
- Aumento dos níveis de creatinina numa análise ao sangue (relacionado com a função renal).
- Cistite (sensação de ardor ao urinar e necessidade frequente e urgente de urinar).

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Inflamação do pâncreas. Os sinais incluem dor muito grave na parte superior do estômago e náuseas graves e vômitos.
- Inflamação do fígado. Os sintomas podem incluir uma sensação de mal-estar geral, com ou sem eventual icterícia (coloração amarela da pele e dos olhos). Este efeito secundário é pouco frequente: contudo, alguns doentes morreram por este efeito.
- Perfuração gastrointestinal.
- Erupção na pele nas palmas das mãos e plantas dos pés incluindo formigueiro, dormência, dor, inchaço ou vermelhidão (conhecida como síndrome de eritrodisestesia palmoplantar ou síndrome mão-pé).

**Raros** (podem afetar até 1 em 1 000 pessoas)

- Inflamação dos vasos sanguíneos na pele. Pode ter a aparência de nódos negros ou manchas de erupções amareladas na pele.
- Cistite hemorrágica (sensação de ardor ao urinar e necessidade frequente e urgente de urinar, com sangue na urina).

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar Gefitinib Mylan**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister, na embalagem exterior ou na bolsa, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30 °C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

**6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

**Qual a composição de Gefitinib Mylan**

- A substância ativa é gefitinib. Cada comprimido revestido por película contém 250 mg de gefitinib.
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, celulose microcristalina (101), crospovidona (Tipo A), povidona (K30), lauril sulfato de sódio, estearato de magnésio no núcleo do comprimido. O revestimento do comprimido contém álcool polivinílico (E1203), macrogol 4000 (E1521), talco (E553b), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172).



### **Qual o aspeto de Gefitinib Mylan e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos de Gefitinib Mylan são revestidos por película, castanhos, redondos, biconvexos, com aproximadamente 11,1 mm × 5,6 mm de dimensão e com a marcação «250» numa das faces e liso na outra.

É fornecido em blisters de PVC/PVDC/Alumínio em embalagens de 30 comprimidos revestidos por película ou em blisters destacáveis para dose unitária de PVC/PVDC/Alumínio em embalagens de 30 × 1 comprimidos revestidos por película. Os blisters podem ser embalados em bolsas de alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlanda

### **Fabricante**

Ardena Pamplona S.L.  
Poligono Mocholi, C/Noáin, nº1  
31110 Noáin (Navarra)  
Espanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

#### **Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel.: +370 5 205 1288

#### **България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Viatrix CZ s.r.o.  
Tel.: + 420 222 004 400

#### **Magyarország**

Mylan EPD Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

#### **Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: + 45 28 11 69 32

#### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel.: + 356 21 22 01 74

#### **Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel.: + 49 800 0700 800

#### **Nederland**

Mylan BV  
Tel.: + 31 (0)20 426 3300

#### **Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti  
filiaal  
Tel.: + 372 6363 052

#### **Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.  
Tel: + 34 900 102 712

**France**

Viatrix Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.  
Tel.: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel.: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel.: + 39 02 612 46921

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: + 357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel.: +371 676 055 80

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel.: +43 1 416 2418

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.  
Tel.: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel.: + 351 21 412 72 00

**România**

BGP Products SRL  
Tel.: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viatrix d.o.o.  
Tel.: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatrix Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatrix OyMylan Finland OY  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatrix AB  
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel.: +353 18711600

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.