

UPUTSTVO ZA LEK

Gefitinib Alvogen[®], 250 mg, film tableta

gefitinib

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da uzimate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri . Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek Gefitinib Alvogen i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Gefitinib Alvogen
3. Kako se uzima lek Gefitinib Alvogen
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Gefitinib Alvogen
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Gefitinib Alvogen i čemu je namenjen

Lek Gefitinib Alvogen sadrži aktivnu supstancu gefitinib koja blokira protein pod imenom „receptor za epidermalni faktor rasta” (EGFR, prema engl. *epidermal growth factor receptor*). Ovaj protein učestvuje u rastu i širenju ćelija raka.

Lek Gefitinib Alvogen se koristi za terapiju kod odraslih pacijenata obolelih od nesitnoćelijskog karcinoma (raka) pluća. To je bolest u kojoj se u tkivu pluća stvaraju zloćudne ćelije (ćelije raka).

2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Gefitinib Alvogen

Lek Gefitinib Alvogen ne smete uzimati:

- ukoliko ste alergični (preosetljivi) na gefitinib ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6);
- ukoliko dojite.

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom ili farmaceutom pre nego što uzmete lek Gefitinib Alvogen:

- ako ste ikada imali drugih problema sa plućima. Neki problemi sa plućima se mogu pogoršati tokom terapije lekom Gefitinib Alvogen.
- ako ste ikada imali problema sa jetrom.

Deca i adolescenti

Lek Gefitinib Alvogen nije namenjen za primenu kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lekovi i lek Gefitinib Alvogen

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove.

Posebno naglasite Vašem lekaru ili farmaceutu ako uzimate neki od sledećih lekova:

- fenitoin ili karbamazepin (za lečenje epilepsije).
- rifampicin (za lečenje tuberkuloze).
- itrakonazol (za lečenje gljivičnih infekcija).
- barbiturati (vrsta lekova koji se koriste kod problema sa spavanjem).
- biljni preparati koji sadrže kantarion (*Hypericum perforatum*), koji se koristi za lečenje depresije i anksioznosti).
- inhibitori protonske pumpe, antagonisti H₂-receptora i antacidi (za lečenje čira, lošeg varenja, gorušice i smanjenje količine kiseline u želucu).

Ovi lekovi mogu da utiču na delovanje leka Gefitinib Alvogen.

- varfarin (takozvani oralni antikoagulans, za sprečavanje stvaranja ugrušaka krvi). Ako uzimate lek koji sadrži varfarin kao aktivnu supstancu, lekar mora češće da Vam kontroliše krvnu sliku.

Ukoliko se bilo šta od gore navedenog odnosi na Vas, ili niste sigurni, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu pre nego što počnete da uzimate lek Gefitinib Alvogen.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ukoliko ste trudni, mislite da ste trudni, planirate trudnoću ili ukoliko dojite, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu za savet pre nego što uzmete ovaj lek.

Preporučuje se da tokom terapije lekom Gefitinib Alvogen izbegavate trudnoću jer lek Gefitinib Alvogen može naškoditi Vašoj bebi.

Ne smete uzimati lek Gefitinib Alvogen ako dojite zbog bezbednosti Vašeg deteta.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Ako tokom uzimanja ovog leka osećate slabost, budite oprezni prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašina.

Lek Gefitinib Alvogen sadrži laktozu

U slučaju intolerancije na pojedine šećere, obratite se Vašem lekaru pre upotrebe ovog leka.

3. Kako se uzima lek Gefitinib Alvogen

Uvek uzimajte ovaj lek tačno onako kako Vam je to objasnio Vaš lekar ili farmaceut. Ukoliko niste sigurni proverite sa Vašim lekarom ili farmaceutom.

- Preporučena doza je jedna tableta od 250 mg na dan.
- Uzmite tabletu u približno isto vreme svakog dana.
- Tabletu možete uzeti sa ili bez hrane.
- Ne uzimajte antacide (za smanjenje kiseline u želucu) 2 sata pre, niti 1 sat posle uzimanja leka Gefitinib Alvogen.

Ukoliko imate teškoća sa gutanjem tablete, možete je rastvoriti u pola čaše negazirane vode za piće. Nemojte koristiti nijednu drugu tečnost. Nemojte lomiti tabletu. Mešajte vodu sve dok se tableta potpuno ne rastvori. To može potrajati i do 20 minuta. Odmah popijte tečnost. Kako biste bili sigurni da ste popili sav lek, isperite zidove čaše sa još pola čaše vode, pa i to popijte.

Ako ste uzeli više leka Gefitinib Alvogen nego što treba

Ako ste uzeli više tableta nego što ste trebali, odmah se obratite lekaru ili farmaceutu.

Ako ste zaboravili da uzmete lek Gefitinib Alvogen

Šta ćete učiniti ako ste zaboravili da uzmete tabletu, zavisi od toga koliko je vremena preostalo do uzimanja sledeće doze.

- Ako je do sledeće doze ostalo 12 sati ili više: uzmite propuštenu tabletu čim se setite. Zatim uzmite sledeću tabletu u uobičajeno vreme.
- Ako je do sledeće doze ostalo manje od 12 sati: preskočite propuštenu tabletu. Zatim uzmite sledeću tabletu u uobičajeno vreme.

Ne uzimajte duplu dozu (dve tablete odjednom) da biste nadoknadili propuštenu dozu.

Ako imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Odmah se obratite Vašem lekaru ako primetite neko od sledećih neželjenih dejstava - možda će Vam biti potrebna hitna medicinska pomoć:

- Alergijska reakcija (često), posebno ako simptomi uključuju oticanje lica, usana, jezika ili grla, otežano gutanje, koprivnjaču i otežano disanje.
- Ozbiljan nedostatak vazduha ili nedostatak vazduha koji se iznenada pogoršava, uz mogući kašalj ili povišenu telesnu temperaturu. To može značiti da imate zapaljenje pluća koja se zove „intersticijalna

bolest pluća". Ona može nastupiti kod približno 1 od 100 pacijenata koji uzimaju lek Gefitinib Alvogen i može biti opasna po život.

- Teške reakcije na koži (retko) koje zahvataju velike površine tela. Znakovi mogu uključivati crvenilo, bol, čireve, plikove i ljuštenje kože. Usne, nos, oči i genitalije takođe mogu biti zahvaćeni.
- Dehidracija (često) uzrokovana dugotrajnim ili teškim prolivom, povraćanje, mučnina ili gubitak apetita.
- Problemi sa očima (povremeno), kao što su bol, crvenilo, suženje očiju, osetljivost na svetlost, promene vida ili urastanje trepavica. Ovo može značiti da imate ulkus na površini oka (rožnjači).

Obratite se Vašem lekaru što pre ako zapazite neko od sledećih neželjenih dejstava:

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- Proliv
- Povraćanje
- Mučnina
- Reakcije na koži kao što su osip u obliku akni, koji ponekad svrbi, a koža je suva i/ili ispućala
- Gubitak apetita
- Slabost
- Crvena ili bolna usta
- Porast vrednosti enzima jetre koji se zove alanin aminotransferaza, uočava se analizom krvi; ako su vrednosti previsoke, Vaš lekar Vam može reći da prekinete sa primenom leka Gefitinib Alvogen.

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- Suvoća usta
- Suvoća, svrab ili crvenilo očiju
- Crveni i bolni kapci
- Problemi sa noktima
- Opadanje kose
- Povišena telesna temperatura
- Krvarenje (poput krvarenja iz nosa ili krvi u mokraći)
- Proteini u mokraći (rezultat pregleda mokraće)
- Porast vrednosti bilirubina i drugog enzima jetre koji se zove aspartat aminotransferaza, uočeno analizom krvi; ako su vrednosti previsoke, Vaš lekar Vam može reći da prekinete sa primenom leka Gefitinib Alvogen
- Porast nivoa kreatinina, uočeno analizom krvi (ukazuje na funkciju bubrega)
- Cistitis (osećaj pečenja prilikom mokrenja i česta, hitna potreba za mokrenjem)

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- Zapaljenje pankreasa. Znači uključuju veoma jak bol u gornjem delu stomaka i tešku mučninu i povraćanje.
- Zapaljenje jetre. Simptomi mogu obuhvatati opšte loše stanje, sa ili bez prisutne žutice (žuta prebojenost kože i očiju). Ovo neželjeno dejstvo se može javiti povremeno; ipak, kod nekih pacijenata je došlo do smrtnog ishoda.
- Gastrointestinalna perforacija.

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):

- Zapaljenje krvnih sudova u koži. Ona može imati izgled modrica ili osipa na koži koji ne blede.
- Hemoragijski cistitis (osećaj pečenja prilikom mokrenja i česta, hitna potreba za mokrenjem, sa prisustvom krvi u mokraći).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili farmaceuta. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem

neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Gefitinib Alvogen

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Gefitinib Alvogen posle isteka roka upotrebe naznačenog na kutiji, blisteru i foliji, nakon oznake „Važi do”.

Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Gefitinib Alvogen

- Aktivna supstanca je gefitinib. Jedna film tableta sadrži 250 mg gefitiniba.
- Pomoćne supstance su:
Jezgro film tablete: laktoza, monohidrat; celuloza, mikrokristalna (E460); kroskarmeloza-natrijum (E466); povidon K 30 (E1201); natrijum-laurilsulfat; magnezijum-stearat.
Film obloga tablete: polivinilalkohol; makrogol 3350 (E1521); talk (E553b); titan-dioksid (E171); gvožđe(III)-oksid, žuti (E172) i gvožđe(III)-oksid, crveni (E172).

Kako izgleda lek Gefitinib Alvogen i sadržaj pakovanja

Smeđe, filmom obložene, okrugle, bikonveksne tablete, sa utisnutim „LP 100“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

Unutrašnje pakovanje je PVC/PE/PVdC-Al blister koji sadrži 10 film tableta. Tri blistera su upakovana u PET/Al/PE vrećicu.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:
ALVOGEN PHARMA D.O.O.
Pašnjačka bb, Barice, Plandište

Proizvođači:
PHARMADOX HEALTHCARE LTD., KW20A Kordin Industrial Park, Paola, Malta
S.C. LABORMED-PHARMA S.A., Bd. Theodor Pallady nr. 44B, sector 3, Bukurešt, Rumunija

Štampano Uputstvo za lek u konkretnom pakovanju leka mora jasno da označi onog proizvođača koji je odgovoran za puštanje u promet upravo te serije leka o kojoj se radi , tj. da navede samo tog proizvođača, a ostale da izostavi.

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Jun, 2019.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi; izuzetno, lek se može izdavati i uz recept, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poledini recepta.

Broj i datum dozvole:

515-01-04109-17-001 od 24.06.2019.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Lek Gefitinib Alvogen je indikovano kao monoterapija za lečenje odraslih pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim nemikrocelularnim karcinomom pluća (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) koji imaju aktivirajuće mutacije tirozin-kinaznog domena receptora za epidermalni faktor rasta (engl. *epidermal growth factor receptor tyrosine kinase*, EGFR-TK) (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Doziranje i način primene

Terapiju lekom Gefitinib Alvogen treba da započne i nadgleda lekar specijalista sa iskustvom u lečenju karcinoma.

Doziranje:

Preporučena doza leka Gefitinib Alvogen je jedna tableta od 250 mg jednom dnevno. Ako pacijent propusti dozu leka Gefitinib Alvogen, treba da je uzme čim se seti. Ako je do sledeće doze ostalo manje od 12 sati, pacijent ne treba da uzima propuštenu dozu. Pacijenti ne smeju da uzimaju dvostruku dozu (dve doze odjednom) kako bi nadoknadili propuštenu dozu.

Pedijatrijska populacija:

Bezbednost i efikasnost leka Gefitinib Alvogen kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nije ustanovljena. Primene leka Gefitinib Alvogen nije relevantna u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju nemikrocelularni karcinom pluća (NSCLC).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre:

Pacijenti sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B ili C) usled ciroze imaju povećane koncentracije gefitiniba u plazmi. Ove pacijente treba pažljivo pratiti zbog mogućih neželjenih događaja. Koncentracije u plazmi nisu bile povišene kod pacijenata sa povišenim vrednostima aspartat transaminaze (AST), alkalne fosfataze ili bilirubina zbog metastaza u jetri (videti odeljak *Farmakokinetički podaci u Sažetku karakteristika leka*).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega:

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega koji imaju klirens kreatinina >20 mL/min. Dostupni su samo ograničeni podaci o pacijentima sa klirensom kreatinina

≤ 20 mL/min i zato se kod ovih pacijenata preporučuje oprez (videti odeljak *Farmakokinetički podaci* u Sažetku karakteristika leka).

Stariji pacijenti:

Nije potrebno prilagođavanje doze na osnovu starosti pacijenata (videti odeljak *Farmakokinetički podaci* u Sažetku karakteristika leka).

Spori metabolizeri CYP2D6

Nema posebnih preporuka za prilagođavanje doze kod pacijenata koji su po genotipu spori metabolizeri izoenzima CYP2D6, ali ove pacijente treba pažljivo pratiti zbog mogućih neželjenih događaja (videti odeljak *Farmakokinetički podaci* u Sažetku karakteristika leka).

Prilagođavanje doze zbog toksičnosti:

Pacijentima koji teško podnose dijareju ili neželjene reakcije na koži, može se uspešno pomoći ako im se terapija na kratko (do 14 dana) prekine, a zatim ponovo započne davanje doze od 250 mg (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Kod pacijenata koji ne podnose terapiju ni nakon prekida, treba obustaviti primenu gefitiniba i razmotriti alternativnu terapiju.

Način primene:

Tableta se primenjuje oralno, uz obrok ili bez njega, u približno isto vreme svakog dana. Tableta se može progutati cela sa vodom ili ako uzimanje cele tablete nije moguće, tableta se može primeniti u obliku disperzije u vodi (negaziranoj). Ne sme se koristiti nijedna druga tečnost. Tabletu je potrebno ubaciti u pola čaše vode za piće, ne lomeći je. Čašu treba povremeno protresti, dok se tableta potpuno ne rastvori (ovo može potrajati do 20 minuta). Disperzija se mora popiti odmah nakon što je pripremljena (npr. u roku od 60 min). Ivica čaše treba isprati sa pola čaše vode, i to takođe popiti. Ova tečnost se može davati i kroz nazogastričnu sondu ili gastrostomu.

Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku *Lista pomoćnih supstanci*.

Dojenje (videti odeljak *Plodnost, trudnoća i dojenje*).

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kada se razmatra primena gefitiniba za terapiju lokalno uznapredovalog ili metastatskog NSCLC, važno je pokušati da se proceni status EGFR mutacije u tumorskom tkivu kod svih pacijenata. Ukoliko nije moguće proceniti uzorak tumora, može se koristiti cirkulišuća tumorska DNK (engl. *circulating tumour DNK*, ctDNK) dobijena iz uzorka krvi (plazme).

Kada se procenjuje status EGFR mutacije u tumorima ili ctDNK, treba koristiti samo robustne, pouzdane i osetljive testove koji su dokazano korisni, kako bi se izbegli lažno negativni ili lažno pozitivni rezultati (videti odeljak *Farmakodinamski podaci* u Sažetku karakteristika leka).

Intersticijalna bolest pluća (IBP)

Intersticijalna bolest pluća (IBP), koja može imati akutni početak, zabeležena je kod 1,3 % pacijenata koji su primali gefitinib, a neki od ovih slučajeva imali su fatalan ishod (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Ako se kod pacijenata javi pogoršanje respiratornih simptoma kao što su dispneja, kašalj i povišena telesna temperatura, terapiju lekom Gefitinib Alvogen treba obustaviti i pacijenta odmah pregledati. Ako se IBP potvrdi, lek Gefitinib Alvogen treba obustaviti i pacijenta lečiti na odgovarajući način.

U jednoj farmakoepidemiološkoj studiji slučajeva sa kontrolama sprovedenoj u Japanu kod 3159 pacijenata sa NSCLC lečenih gefitinibom ili hemioterapijom, koji su praćeni tokom 12 nedelja, prepoznati su sledeći faktori rizika za razvoj IBP (nezavisno od toga da li su pacijenti primali gefitinib ili hemioterapiju): pušenje, loše opšte stanje (PS (engl. *performans status*) ≥ 2), CT-om dokazano smanjenje normalnog plućnog tkiva

(≤50%), nedavno dijagnostikovani NSCLC (<6 meseci), već postojeća intersticijalna bolest pluća, starije životno doba (≥ 55 godina starosti) i istovremeno srčano oboljenje. Rizik od pojave IBP na terapiji gefitinibom u odnosu na hemioterapiju je bio povećan uglavnom tokom prve 4 nedelje terapije (prilagođeni OR (engl. *odds ratio*) 3,8; 95% CI 1,9 do 7,7); nakon toga je relativni rizik bio manji (prilagođeni OR 2,5; 95% CI 1,1 do 5,8). Rizik od mortaliteta među pacijentima koji su razvili IBP sa obe terapije bio je veći kod pacijenata sa sledećim faktorima rizika: pušenje, CT-om dokazano smanjenje normalnog plućnog tkiva (≤50%), već postojeća IBP, starije životno doba (≥ 65 godina starosti) i opsežne pleuralne priraslice (≥50%).

Hepatotoksičnost i oštećenja jetre

Zabeleženi su poremećaji u testovima funkcije jetre (uključujući povišene vrednosti alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze, bilirubina), koji su se povremeno manifestovali kao hepatitis (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Bilo je izolovanih slučajeva insuficijencije jetre, koji su u nekim slučajevima imali smrtni ishod. Stoga se preporučuje periodična kontrola funkcionalnih testova jetre. Gefitinib se mora koristiti uz oprez u slučaju blagih do umerenih promena funkcije jetre. Ako su ove promene teške, treba razmotriti obustavljanje ovog leka.

Pokazalo se da oštećena funkcija jetre usled ciroze vodi povećanim koncentracijama gefitiniba u plazmi (videti odeljak *Farmakokinetički podaci* u Sažetku karakteristika leka).

Interakcije sa drugim lekovima

Induktori izoenzima CYP3A4 mogu da pojačaju metabolizam gefitiniba i smanje koncentracije gefitiniba u plazmi. Prema tome, istovremena primena induktora CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, rifampicin, barbiturati ili biljni preparati koji sadrže kantarion (*Hypericum perforatum*) može da smanji efikasnost lečenja i zato je treba izbegavati (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Kod pojedinih pacijenata koji su po genotipu spori metabolizeri CYP2D6, terapija snažnim inhibitorom CYP3A4 može dovesti do povišenih nivoa gefitiniba u plazmi. Na početku terapije inhibitorom CYP3A4, pacijente treba pažljivo pratiti zbog mogućih neželjenih reakcija gefitiniba (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Kod nekih pacijenata koji su primenjivali varfarin zajedno sa gefitinibom zabeleženo je povećanje vrednosti INR (engl. *international normalised ratio*, INR) i/ili pojava krvarenja (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*). Pacijente koji istovremeno uzimaju varfarin i gefitinib treba redovno kontrolisati, kako bi se uočile eventualne promene protrombinskog vremena ili vrednosti INR.

Lekovi koji izrokuju značajno neprekidno povećanje pH želuca, kao što su inhibitori protonske pumpe i antagonisti H₂-receptora, mogu da smanje biološku raspoloživost i koncentraciju gefitiniba u plazmi, pa tako i njegovu efikasnost. Antacidi mogu imati sličan efekat ako se uzimaju redovno u kratkom vremenskom periodu u odnosu na primenu gefitiniba (videti odeljke *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija* i *Farmakokinetički podaci* u Sažetku karakteristika leka).

Podaci iz faze II kliničkih ispitivanja, u kojoj su gefitinib i vinorelbin korišćeni istovremeno, ukazuju da gefitinib može pogoršati neutropenijsko dejstvo vinorelbina.

Laktoza

Lek Gefitinib Alvogen sadrži laktozu, monohidrat.

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Dodatne mere opreza pri primeni

Pacijentima treba savetovati da odmah potraže pomoć lekara u slučaju pojave teške ili uporne dijareje, mučnine, povraćanja ili anoreksije, jer to može indirektno dovesti do dehidracije. Ove simptome treba lečiti kako je klinički indikovano (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Pacijente kod kojih su prisutni znaci i simptomi koji ukazuju na keratitis, akutni ili pogoršani: inflamacije oka, suzenje, osetljivost na svetlost, zamućen vid, bol i/ili crvenilo oka, treba odmah uputiti specijalisti oftalmologu.

Ukoliko je potvrđena dijagnoza ulceroznog keratitisa, terapiju gefitinibom treba prekinuti, a ukoliko se simptomi ne povuku, ili ako se simptomi ponovo pojave nakon ponovnog uvođenja gefitiniba, treba razmotriti trajni prekid terapije gefitinibom.

U kliničkoj studiji faze I/II u kojoj se ispitivala primena gefitiniba i zračenja kod pedijatrijskih pacijenata sa novodijagnostikovanim gliomom moždanog stabla ili nepotpuno reseciranim supratentorijskim malignim gliomom, zabeležena su 4 slučaja (1 sa smrtnim ishodom) krvarenja CNS-a od 45 uključenih pacijenata. Zabeležen je još jedan slučaj krvarenja CNS-a kod deteta sa ependimomom iz ispitivanja u kome je primenjivan samo gefitinib. Nije potvrđen povećan rizik od moždanog krvarenja kod odraslih pacijenata sa NSCLC koji primaju gefitinib.

Kod pacijenata koji su uzimali gefitinib prijavljeni su slučajevi gastrointestinalne perforacije. U većini slučajeva je ovo udruženo sa drugim poznatim faktorima rizika, uključujući istovremenu primenu drugih lekova kao što su steroidi ili NSAID, postojeću anamnezu gastrointestinalne ulceracije, životna dob, pušenje ili metastaze u crevima na mestima perforacije.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Metabolizam gefitiniba se odvija putem izoenzima CYP3A4 citohroma P450 (uglavnom) i putem izoenzima CYP2D6.

Aktivne supstance koje mogu da povećaju koncentraciju gefitiniba u plazmi

In vitro studije su pokazale da je gefitinib supstrat p-glikoproteina (Pgp). Dostupni podaci ne ukazuju na bilo kakve kliničke posledice ovog *in vitro* nalaza.

Supstance koje inhibiraju CYP3A4 mogu smanjiti klirens gefitiniba. Istovremena primena sa snažnim inhibitorima aktivnosti CYP3A4 (npr. ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, inhibitori proteaze, klaritromicin, telitromicin) može da poveća koncentraciju gefitiniba u plazmi. Povećanje može biti klinički značajno jer su neželjene reakcije povezane sa dozom i izloženošću leku. Povećanje može biti izraženije kod pacijenata koji su po genotipu spori metabolizeri izoenzima CYP2D6. Prethodna terapija itrakonazolom (snažan inhibitor CYP3A4) kod zdravih dobrovoljaca dovela je do porasta prosečne vrednosti PIK gefitiniba za 80%. U slučaju istovremenog lečenja snažnim inhibitorima CYP3A4, pacijenti treba da budu pažljivo praćeni zbog mogućih neželjenih reakcija gefitiniba.

Nema podataka o istovremenom lečenju sa inhibitorom CYP2D6, ali snažni inhibitori ovog enzima mogu uzrokovati približno dvostruko povećanje koncentracije gefitiniba u plazmi kod pacijenata koji su brzi metabolizeri CYP2D6 (videti odeljak *Farmakokinetički podaci* u Sažetku karakteristika leka). Ako se započne istovremena terapija sa snažnim inhibitorom CYP2D6, pacijenta treba pažljivo pratiti zbog mogućih neželjenih reakcija.

Aktivne supstance koje mogu da smanje koncentraciju gefitiniba u plazmi

Supstance koje su induktori aktivnosti CYP3A4 mogu da pojačaju metabolizam i smanje koncentraciju gefitiniba u plazmi i stoga smanje efikasnost gefitiniba. Treba izbegavati istovremenu primenu supstanci koje indukuju CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, rifampicin, barbiturati ili kantaron (*Hypericum perforatum*)). Prethodna terapija rifampicinom (snažan induktor CYP3A4) kod zdravih dobrovoljaca smanjila je srednju vrednost PIK gefitiniba za 83% (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Supstance koje uzrokuju značajno neprekidno povećanje pH vrednosti želuca mogu smanjiti koncentraciju gefitiniba u plazmi i tako umanjiti efikasnost gefitiniba. Visoke doze kratkodelujućih antacida mogu imati sličan efekat ako se redovno uzimaju u približno isto vreme kad i gefitinib. Istovremena primena gefitiniba sa ranitidinom u dozi koja uzrokuje trajno povećanje želudačne pH vrednosti ≥ 5 , uzrokovala je kod zdravih

dobrovoljaca smanjenje srednje vrednosti PIK gefitiniba za 47% (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i *Farmakokinetički podaci* u Sažetku karakteristika leka).

Aktivne supstance čija se koncentracija u plazmi može promeniti delovanjem gefitiniba

In vitro studije su pokazale da gefitinib ima ograničenu mogućnost inhibicije CYP2D6. U jednoj kliničkoj studiji pacijentima je davan gefitinib istovremeno sa metoprololom (supstratom za CYP2D6). To je dovelo do porasta u izloženosti metoprololu od 35%. Takav porast bi potencijalno mogao biti značajan za CYP2D6 supstrate sa uskim terapijskim indeksom. Kada se razmatra primena supstrata za CYP2D6 zajedno sa gefitinibom, trebalo bi razmotriti prilagođavanje doze supstrata za CYP2D6, posebno za lekove sa uskim terapijskim opsegom.

Gefitinib *in vitro* inhibira transportni protein BCRP (engl. *breast cancer resistance protein*), ali klinički značaj ovog nalaza nije poznat.

Druge moguće interakcije

Kod nekih pacijenata koji su istovremeno uzimali varfarin prijavljeni su porast vrednosti INR i/ili krvarenja (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu moraju biti upozorene da tokom lečenja ne smeju zatrudneti.

Trudnoća

Nema podataka o upotrebi gefitiniba kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak *Pretklinički podaci o bezbednosti leka* u Sažetku karakteristika leka). Nije poznat moguć rizik za ljude. Lek Gefitinib Alvogen se ne sme koristiti tokom trudnoće, osim ukoliko to nije neophodno.

Dojenje

Nije poznato da li se gefitinib izlučuje u majčino mleko kod ljudi. Gefitinib i njegovi metaboliti se izlučuju u mleko ženki pacova tokom laktacije (videti odeljak *Pretklinički podaci o bezbednosti leka* u Sažetku karakteristika leka). Gefitinib je kontraindikovano tokom dojenja, stoga majke dojilje moraju prestati da doje tokom terapije gefitinibom (videti odeljak *Kontraindikacije*).

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Tokom terapije gefitinibom zabeležena je pojava astenije. Stoga pacijenti kod kojih se javi ovaj simptom treba da budu oprezni ako upravljaju vozilima ili rukuju mašinama.

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Na osnovu zbirnih podataka iz kliničkih studija faze III ISEL, INTEREST i IPASS (2462 pacijenta lečenih gefitinibom), najčešće zabeležene neželjene reakcije na lek, koje se javljaju kod više od 20% pacijenata su dijareja i reakcije na koži (uključujući osip, akne, suhu kožu i svrab). Neželjene reakcije se obično javljaju tokom prvog meseca terapije i obično su reverzibilne prirode. Približno 8% pacijenata je imalo teške neželjene reakcije (gradusa 3 ili 4 prema zajedničkim kriterijumima toksičnosti (engl. *common toxicity criteria*, CTC)). Približno 3% pacijenata je zbog neželjenih reakcija prekinulo terapiju.

Kod 1,3% pacijenata se javila intersticijalna bolest pluća (IBP), često teška (CTC gradus 3-4). Bilo je i slučajeva sa fatalnim ishodom.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Bezbednosni profil prikazan u Tabeli 1 se zasniva na programu kliničkog razvoja gefitiniba i postmarketinškom iskustvu za gefitinib. U Tabeli 1 neželjene reakcije na lek su gde je to moguće podeljene u

kategorije po učestalosti na osnovu incidence uporedivih prijava neželjenih događaja u zbirnim podacima iz kliničkih studija faze III ISEL, INTEREST i IPASS (kod 2462 pacijenta koji su primali gefitinib).

Klasifikacija neželjenih dejstava prema stepenu učestalosti:

veoma često ($\geq 1/10$); često ($>1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U okviru svake kategorije učestalosti, neželjena dejstva su prikazana u opadajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tabela 1 Neželjene reakcije

Neželjene reakcije prema klasama sistema organa i učestalosti javljanja		
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma često	Anoreksija, blaga ili umerena (CTC gradus 1 ili 2)
Poremećaji oka	Često	Konjunktivitis, blefaritis i suvo oko*, uglavnom blage prirode (CTC gradus 1)
	Povremeno	Erozija rožnjače, reverzibilna i ponekad povezana sa aberantnim rastom trepavica Keratitis (0,12%)
Vaskularni poremećaji	Često	Hemoragija, kao što su epistaksa i hematurija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Često	Intersticijalna bolest pluća (1,3%), često teška (CTC gradus 3-4). Zabeleženi su i slučajevi sa smrtnim ishodom.
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	Dijareja, uglavnom blaga ili umerena (CTC gradus 1 ili 2). Povraćanje, uglavnom blago ili umereno (CTC gradus 1 ili 2). Mučnina, uglavnom blaga (CTC gradus 1). Stomatitis, predominantno blage prirode (CTC gradus 1).
	Često	Dehidracija, kao posledica dijareje, mučnine, povraćanja ili anoreksije. Suva usta*, predominantno blage prirode (CTC gradus 1)
	Povremeno	Pankreatitis Gastrointestinalna perforacija
Hepatobilijarni poremećaji	Veoma često	Povećanje vrednosti alanin aminotransferaze, uglavnom blago do umereno.
	Često	Povećanje vrednosti aspartat aminotransferaze, uglavnom blago do umereno. Povećanje vrednosti ukupnog bilirubina, uglavnom blago do umereno.

	Povremeno	Hepatitis**
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma često	Reakcije na koži, uglavnom blage ili umerene (CTC gradus 1 ili 2) pustularni osip na eritematoznoj površini, ponekad sa svrabom i suvom kožom, uključujući fisure kože.
	Često	Promene na noktima Alopecija
	Povremeno	Alergijske reakcije (1,1%), uključujući angioedem i urtikariju
	Retko	Bulozna stanja uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu, <i>Stevens-Johnson</i> sindrom i multififormni eritem. Kožni vaskulitis.
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Često	Asimptomatsko povišenje laboratorijskih vrednosti kreatinina u krvi. Proteinurija. Cistitis.
	Retko	Hemoragijski cistitis
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često	Astenija, uglavnom blaga (CTC gradus 1).
	Često	Pireksija

Učestalost neželjenih reakcija koje se odnose na odstupanja laboratorijskih vrednosti zasniva se na pacijentima koji su imali promene relevantnih laboratorijskih parametara za 2 ili više CTC gradusa u odnosu na početne vrednosti.

*Ovo neželjeno dejstvo može biti udruženo sa drugim stanjima u kojima je prisutna suvoća (uglavnom kožnim reakcijama) zapaženim tokom primene gefitiniba.

** Ovo uključuje izolovane slučajeve insuficijencije jetre, koji su u nekim slučajevima imali letalan ishod.

Intersticijalna bolest pluća (IBP)

U okviru kliničke studije INTEREST, učestalost neželjenih dejstava tipa IBP bila je 1,4% (10) pacijenata u grupi koja je uzimala gefitinib nasuprot 1,1% (8) pacijenata u grupi koja je uzimala docetaksel. Jedan slučaj tipa IBP je bio letalan, a radilo se o pacijentu koji je uzimao gefitinib.

U okviru ISEL studije, učestalost neželjenih dejstava tipa IBP u ukupnoj populaciji je bila približno 1% u obe lečene grupe. Većina prijavljenih neželjenih dejstava tipa IBP javljala se kod pacijenata azijskog etničkog porekla, pri čemu je učestalost IBP među pacijentima azijskog porekla koji su bili na terapiji gefitinibom iznosila oko 3%, a kod onih koji su primali placebo oko 4%. Jedan slučaj tipa IBP je bio letalan, a radilo se o pacijentu koji je primao placebo.

U jednom postmarketinškom ispitivanju u Japanu (3350 pacijenata) zabeležena je stopa neželjenih dejstava tipa IBP od 5,8% kod pacijenata koji su primali gefitinib. Procenat događaja tipa IBP sa fatalnim ishodom je bio 38,6%.

U otvorenoj kliničkoj studiji faze III (IPASS) sprovedenoj kod 1217 pacijenata radi poređenja gefitiniba sa hemioterapijskom kombinacijom karboplatin/paklitaksel kao prve linije terapije kod odabranih pacijenata sa uznapredovalim NSCLC u Aziji, incidenca neželjenih dejstava tipa IBP iznosila je 2,6% u grupi lečenih gefitinibom, u poređenju sa 1,4% u grupi koja je primala karboplatin/paklitaksel.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Preдозiranje

Nema specifične terapije u slučaju predoziranja gefitinibom. Međutim, u kliničkim ispitivanjima faze I, ograničen broj pacijenata lečen je dnevnim dozama do 1000 mg. Zabeležena je povećana učestalost i težina nekih neželjenih reakcija, uglavnom dijareje i osipa na koži. Neželjene reakcije povezane sa predoziranjem treba lečiti simptomatski. Posebno je važno da se u slučajevima teške dijareje reaguje kako je klinički indikovano. U jednoj studiji ograničen broj pacijenata je lečen jednom nedeljno dozama od 1500 mg do 3500 mg. U ovoj studiji izloženost gefitinibu se nije povećavala sa povećanjem doze, a neželjeni događaji su bili uglavnom blage do umerene težine i u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom gefitiniba.

Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Laktoza, monohidrat;
Celuloza, mikrokristalna (E460);
Kroskarmeloza-natrijum (E466);
Povidon K 30 (E1201);
Natrijum-laurilsulfat;
Magnezijum-stearat.

Film obloga tablete:

Polivinilalkohol (E1203);
Makrogol 3350 (E1521);
Talk (E553b);
Titan-dioksid (E171);
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172).

Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

Rok upotrebe

2 godine

Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PE/PVdC-Al blister koji sadrži 10 film tableta. Tri blistera su upakovana u PET/Al/PE vrećicu.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.