

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Gefitinib Alvogen[®], 250 mg, film tablete

INN: gefitinib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 250 mg gefitiniba.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Jedna film tableta sadrži 163,5 mg laktoza, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1. 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 4.4).

4.2. 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 5.2).

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 5.2).

Stariji pacijenti:

Nije potrebno prilagođavanje doze na osnovu starosti pacijenata (videti odeljak 5.2).

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 5.2).

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 4.8). 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.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1. Dojenje (videti odeljak 4.6).

4.4. 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 5.1).

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 4.8). 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 ($\leq 50\%$), 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 ($\leq 50\%$), već postojeća IBP, starije životno doba (≥ 65 godina starosti) i opsežne pleuralne priraslice ($\geq 50\%$).

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 4.8). 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 5.2).

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 4.5).

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 4.5).

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 4.5). 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 H_2 -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 4.5 i 5.2).

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 4.8).

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 supratentorijalnim 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.

4.5. 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 inibiraju 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 5.2). 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 4.4).

Supstance koje uzrokuju značajno neprekidno povećanje pH vrednosti želuca mogu smanjiti koncentraciju gefitiniba u plazmi i tako umanjiti efikasnost gefitiniba. Visoke doze kratkodjelujućih 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 4.4 i 5.2).

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 4.4).

4.6. 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 5.3). 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 5.3). Gefitinib je kontraindikovano tokom dojenja, stoga majke dojilje moraju prestati da doje tokom terapije gefitinibom (videti odeljak 4.3).

4.7. 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.

4.8. 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 prijavi 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

4.9. Predoziranje

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.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici, inhibitori protein kinaze

ATC šifra: L01XE02

Mehanizam dejstva i farmakodinamska dejstva

Utvrđeno je da su epidermalni faktor rasta (EGF) i njegov receptor (EGFR [HER1; ErbB1]) ključni faktori u procesu rasta i proliferacije normalnih ćelija i kancerskih ćelija. Mutacija koja aktivira EGFR u kancerskim ćelijama je značajan faktor rasta tumorske ćelije, blokade apoptoze, porasta stvaranja angiogenih faktora i omogućavanja procesa metastaziranja.

Gefitinib je selektivni mali molekularni inhibitor tirozin-kinaznog domena receptora za epidermalni faktor rasta i efektivna je terapija za pacijente koji imaju tumore sa aktiviranim mutacijama na tirozin-kinaznom domenu EGFR-a, bez obzira koja je linija terapije. Nije pokazana klinički značajna aktivnost kod pacijenata sa tumorima za koje je poznato da nemaju mutaciju na EGFR.

Najčešća mutacija koja aktivira EGFR (Egzon 19 delecija; L858R) daje robustne rezultate koji podržavaju osetljivost na gefitinib; na primer preživljavanje bez progresije HR (engl. *hazard ratio*) (95% CI) od 0,489 (0,336; 0,710) za gefitinib u odnosu na dvostruku hemioterapiju [WJTOG3405]. Podaci u vezi odgovora na gefitinib su više rasejani kod pacijenata čiji tumori sadrže ređe mutacije; dostupni podaci ukazuju da su G719X, L861Q i S7681 senzibilizirajuće mutacije, dok samo mutacija T790M ili samo insercije u egzonu 20 predstavljaju mehanizme rezistencije.

Rezistencija

Većina NSCLC-a sa senzibilizirajućim mutacijama EGFR kinaze na kraju razvije rezistenciju na terapiju gefitinibom, pri čemu medijana vremena do progresije bolesti iznosi godinu dana. U oko 60% slučajeva rezistencija je povezana sa sekundarnom T790M mutacijom za koju bi se T790M ciljani inhibitori tirozin-kinaze EGFR-a mogli razmotriti kao opcija sledeće linije terapije. Drugi potencijalni mehanizmi rezistencije koji su prijavljivani nakon terapije blokatorima signala EGFR uključuju: zaobilaznu signalizaciju kao što je amplifikacija HER2 i MET gena i PIK3CA mutacija. Takođe, u 5-10% slučajeva zabeležena je fenotipska promena u mikrocelularni karcinom pluća.

Cirkulišuća tumorska DNK (ctDNK)

U ispitivanju IFUM, status mutacije se određivao na uzorcima tumora i uzorcima ctDNK dobijenim iz plazme, korišćenjem kompleta testnih reagenasa *Therascreen EGFR RGQ PCR Kit* (Qiagen). I uzorak ctDNK i uzorak tumora bilo je moguće oceniti kod 652 pacijenta od njih 1060 koji su obuhvaćeni skriningom. Stopa objektivnog odgovora (engl. *Objective response rate*, ORR) kod pacijenata koji su bili pozitivni i na mutacije tumora i ctDNK bio je 77% (95% CI: 66% do 86%), a kod onih koji su bili pozitivni samo na mutacije tumora 60% (95% CI: 44% to 74%).

Tabela 2 Sažetak početnog statusa mutacije u uzorcima tumora i ctDNK kod svih ispitivanih pacijenata i kod kojih su se mogla proceniti oba uzorka

Mera	Definicija	IFUM odgovor % (CI)	IFUM N
Osetljivost	Procenat M+ tumora kod kojih je ctDNK bio M+	65,7 (55,8, 74,7)	105
Specifičnost	Procenat M- tumora kod kojih je ctDNK bio M-	99,8 (99,0, 100,0)	547

Ovi podaci su u skladu sa unapred planiranom eksploratornom analizom podgrupe japanskih pacijenata iz kliničkog ispitivanja IPASS (Goto 2012).

U tom ispitivanju se za analizu mutacije EGFR-a koristila ctDNK iz seruma, a ne iz plazme, a sprovedena je uz pomoć kompleta testnih reagenasa EGFR *Mutation Test Kit* (DxS) (N= 86). U tom ispitivanju osetljivost je iznosila 43,1%, a specifičnost 100%.

Klinička efikasnost i bezbednost

Prva linija terapije

Randomizovano kliničko ispitivanje faze III prve linije lečenja (IPASS) sprovedeno u Aziji¹ kod pacijenata sa uznapredovalim NSCLC (stadijum IIIB ili IV) sa histološkom slikom adenokarcinoma, a koji su bili bivši laki pušači (prestali su sa pušenjem pre 15 ili više godina, a pušili su ≤ 10 kutija godišnje) ili nikada nisu pušili (videti Tabelu 3).

¹Kina, Hong Kong, Indonezija, Japan, Malezija, Filipini, Singapur, Tajvan i Tajland.

Tabela 3 Rezultati efikasnosti za gefitinib u poređenju sa karboplatinom/paklitakselom u IPASS studiji

Populacija	N	Stope objektivnog odgovora i 95% CI za razliku između lečenja ^a	Primarna parametar praćenja ishoda Preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) ^{ab}	Ukupno preživljavanje ^{ab}
Ukupno	1217	43,0% nasuprot 32,2% [5,3%, 16,1%]	HR 0,74 [0,65, 0,85] 5,7 m nasuprot 5,8 m p<0,0001	HR 0,90 [0,79, 1,02] 18,8 m nasuprot 17,4 m p<0,1087

Pozitivni na mutaciju EGFR	261	71,2% nasuprot 47,3% [12,0%, 34,9%]	HR 0,48 [0,36, 0,64] 9,5 m nasuprot 6,3 m p<0,0001	HR 1,00 [0,76, 1,33] 21,6 m nasuprot 21,9 m
Negativni na mutaciju EGFR	176	1,1% nasuprot 23,5% [-32,5%, -13,3%]	HR 2,85 [2,05, 3,98] 1,5 m nasuprot 5,5 m p<0,0001	HR 1,18 [0,86, 1,63] 11,2 m nasuprot 12,7 m
Mutacija EGFR nepoznata	780	43,3% nasuprot 29,2% [7,3%, 20,6%]	HR 0,68 [0,58- 0,81] 6,6 m nasuprot 5,8 m p<0,0001	HR 0,82 [0,70-0,96] 18,9 m nasuprot 17,2 m

^a Prikazane vrednosti su za gefitinib u poređenju sa karboplatinom/paklitakselom.

^b „m” predstavlja medijanu u mesecima. Brojevi u uglastim zagradama predstavljaju 95%-tni interval pouzdanosti za odnos rizik (HR)

N Broj randomiziranih pacijenata.

HR *Hazard ratio* (odnos rizika < 1 u korist gefitiniba)

Kvalitet života se razlikovao s obzirom na status mutacija EGFR. Kod pacijenata koji su pozitivni na mutaciju EGFR, kod značajno većeg broja pacijenata lečenih gefitinibom zabeleženo je poboljšanje kvaliteta života i simptoma karcinoma pluća u odnosu na pacijente lečene karboplatinom/paklitakselom (videti Tabelu 4).

Tabela 4 Ishodi kvaliteta života za gefitinib u poređenju sa karboplatinom/paklitakselom u IPASS studiji

Populacija	N	Stopa poboljšanja kvaliteta života prema FACT-L ^a %	Stopa poboljšanja simptoma prema LCS ^a %
Ukupno	1151	(48,0% nasuprot 40,8%) p=0,0148	(51,5% nasuprot 48,5%) p=0,3037
Pozitivni na mutaciju EGFR	259	(70,2% nasuprot 44,5%) p<0,0001	(75,6% nasuprot 53,9%) p=0,0003
Negativni na mutaciju EGFR	169	(14,6% nasuprot 36,3%) p=0,0021	(20,2% nasuprot 47,5%) p=0,0002

Indeksirani ishodi ispitivanja podržali su FACT-L i LCS rezultate

^a Prikazane su vrednosti za gefitinib u poređenju sa karboplatinom/paklitakselom.

N Broj pacijenata pogodnih za analizu kvaliteta života

FACT-L Funkcionalna procena terapije karcinoma pluća (engl. *Functional assessment of cancer therapy-lung*)

LCS Podskala za karcinom pluća (engl. *Lung cancer subscale*)

U ispitivanju IPASS, gefitinib se pokazao boljim što se tiče preživljavanja bez progresije bolesti, stope objektivnog odgovora, kvaliteta života i olakšanja simptoma, dok nije bilo značajne razlike u ukupnom preživljavanju u poređenju sa lečenjem karboplatinom/paklitakselom kod prethodno nelečenih pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim mikrocelularnim karcinomom pluća, koji imaju tumor sa aktivirajućom mutacijom tirozin-kinaze EGFR.

Pacijenti koji su prethodno lečeni

Randomizirana klinička studija faze III INTEREST je sprovedena kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC koji su prethodno lečeni hemioterapijom baziranoj na platini. U ukupnoj populaciji nije uočena statistički značajna razlika između gefitiniba i docetaksela (75 mg/m²) u ukupnom preživljavanju, preživljavanju bez progresije bolesti i stopi objektivnog odgovora (videti Tabelu 5).

Tabela 5 Rezultati efikasnosti za gefitinib u poređenju sa docetakselom u INTEREST studiji

Populacija	N	Stopa objektivnog odgovora i 95% CI za razliku između terapija ^a	Preživljavanje bez progresije bolesti ^{ab}	Primarna mera ishoda ukupnog preživljavanja ^{ab}
Ukupno	1466	9,1% nasuprot 7,6% [-1,5%, 4,5%]	HR 1,04 [0,93, 1,18] 2,2 m nasuprot 2,7 m p=0,4658	HR 1,020 [0,905, 1,150] ^c 7,6 m nasuprot 8,0 m p=0,7332
Pozitivni na mutaciju EGFR	44	42,1% nasuprot 21,1% [-8,2%, 46,0%]	HR 0,16 [0,05, 0,49] 7,0 m nasuprot 4,1 m p=0,0012	HR 0,83 [0,41, 1,67] 14,2 m nasuprot 16,6 m p=0,6043
Negativni na mutaciju EGFR	253	6,6% nasuprot 9,8% [-10,5%, 4,4%]	HR 1,24 [0,94, 1,64] 1,7 m nasuprot 2,6 m p=0,1353	HR 1,02 [0,78, 1,33] 6,4 m nasuprot 6,0 m p=0,9131
Azijati ^c	323	19,7% nasuprot 8,7% [3,1%, 19,2%]	HR 0,83 [0,64, 1,08] 2,9 m nasuprot 2,8 m p=0,1746	HR 1,04 [0,80, 1,35] 10,4 m nasuprot 12,2 m p=0,7711
Neazijati	1143	6,2% nasuprot 7,3% [-4,3%, 2,0%]	HR 1,12 [0,98, 1,28] 2,0 m nasuprot 2,7 m p=0,1041	HR 1,01 [0,89, 1,14] 6,9 m nasuprot 6,9 m p=0,9259

^a Prikazane su vrednosti za gefitinib u poređenju sa docetakselom.

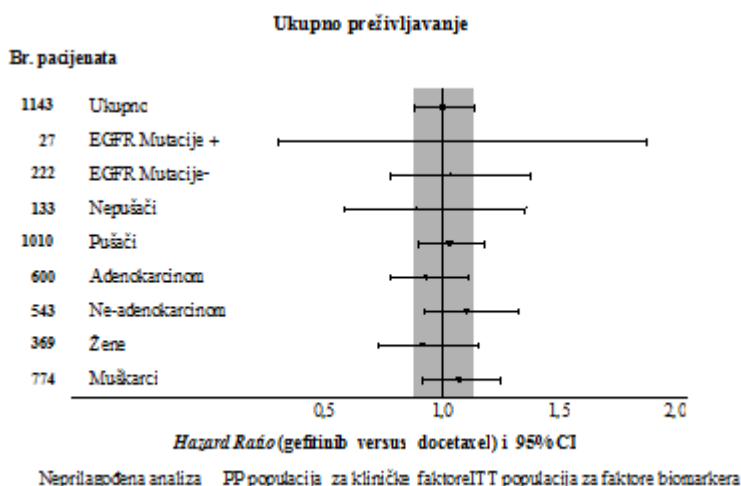
^b „m” predstavlja medijanu u mesecima. Brojevi u uglastim zagradama predstavljaju 96%-tni interval pouzdanosti za HR ukupnog preživljavanja u ukupnoj populaciji, odnosno 95%-tni interval pouzdanosti za HR

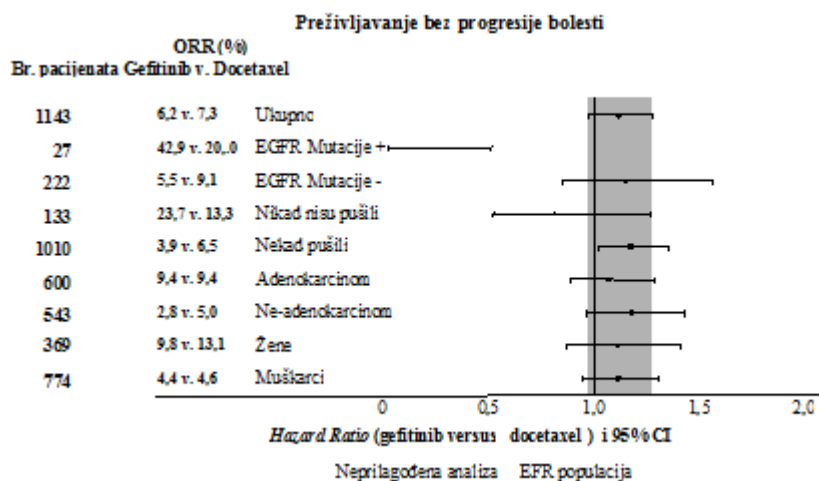
^c Interval pouzdanosti je u celini ispod granice neinferiornosti koja iznosi 1,154

N Broj randomiziranih pacijenata

HR Hazard ratio (odnos rizika < 1 u korist gefitiniba)

Dijagrami 1 i 2 Rezultati efikasnosti u podgrupama pacijenata koji nisu Azijati u INTEREST studiji (N pacijenata = broj randomizovanih pacijenata)





Randomizovano kliničko ispitivanje faze III ISEL sprovedeno je kod pacijenata sa uznapredovalim NSCLC koji su prethodno primili 1 ili 2 hemioterapijska režima i nisu odreagovali na poslednju hemioterapiju ili je nisu podnosili. Gefitinib zajedno sa palijativnom terapijom se poredio sa placebom uz najbolju palijativnu terapiju. Gefitinib nije produžio preživljavanje u ukupnoj populaciji. Ishodi preživljavanja su se razlikovali prema pušačkom statusu i etničkoj pripadnosti (videti Tabelu 6).

Tabela 6 Rezultati efikasnosti za gefitinib u poređenju sa placebom u ISEL studiji

Populacija	N	Stope objektivnog odgovora i 95% CI za razliku između terapija ^a	Vreme do prestanka odgovora na terapiju ^{ab}	Primarni parametar praćenja ishoda ukupnog preživljavanja ^{abc}
Ukupno	1692	8,0% nasuprot 1,3% [4,7%, 8,8%]	HR 0,82 [0,73, 0,92] 3,0 m nasuprot 2,6 m p=0,0006	HR 0,89 [0,77, 1,02] 5,6 m nasuprot 5,1 m p=0,0871
Pozitivni na mutaciju EGFR	26	37,5% nasuprot 0% [-15,1%, 61,4%]	HR 0,79 [0,20, 3,12] 10,8 m nasuprot 3,8 m p=0,7382	HR NI ND nasuprot 4,3 m
Negativni na mutaciju EGFR	189	2,6% nasuprot 0% [-5,6%, 7,3%]	HR 1,10 [0,78, 1,56] 2,0 m nasuprot 2,6 m p=0,5771	HR 1,16 [0,79, 1,72] 3,7 m nasuprot 5,9 m p=0,4449
Nikad nisu pušili	375	18,1% nasuprot 0% [12,3%, 24,0%]	HR 0,55 [0,42, 0,72] 5,6 m nasuprot 2,8 m p<0,0001	HR 0,67 [0,49, 0,92] 8,9 m nasuprot 6,1 m p=0,0124
Nekad pušili	1317	5,3% nasuprot 1,6% [1,4%, 5,7%]	HR 0,89 [0,78, 1,01] 2,7 m nasuprot 2,6 m p=0,0707	HR 0,92 [0,79, 1,06] 5,0 m nasuprot 4,9 m p=0,2420
Azijati ^d	342	12,4% nasuprot 2,1% [4,0%, 15,8%]	HR 0,69 [0,52, 0,91] 4,4 m nasuprot 2,2 m p=0,0084	HR 0,66 [0,48, 0,91] 9,5 m nasuprot 5,5 m p=0,0100
Neazijati	1350	6,8% nasuprot 1,0% [3,5%, 7,9%]	HR 0,86 [0,76, 0,98] 2,9 m nasuprot 2,7 m p=0,0197	HR 0,92 [0,80, 1,07] 5,2 m nasuprot 5,1 m p=0,2942

- ^a Prikazane su vrednosti su za gefitinib u poređenju sa placebom.
- ^b „m” predstavlja medijanu u mesecima. Brojevi u uglastim zagradama predstavljaju 95%-tni interval pouzdanosti za HR
- ^c Sveukupni stratifikovani *log-rank* test; drugačije rečeno *cox* model proporcionalnih rizika
- ^d Azijatsko poreklo ne obuhvata pacijente indijskog porekla i odnosi se na rasno poreklo grupe pacijenata, a ne obavezno na njihovo mesto rođenja
- N Broj randomiziranih pacijenata
- NI Nije izračunato za odnos rizika za ukupno preživljavanje jer je premali broj događaja
- ND Nije dostignuto
- HR *Hazard ratio* (odnos rizika < 1 u korist gefitiniba)

Studija IFUM je multicentrična studija sprovedena sa jednom grupom pacijenata bele rase (n=106) sa nemikrocelularnim karcinomom pluća i aktivirajućom, senzibilizirajućom EGFR mutacijom, kako bi se potvrdilo da je aktivnost gefitiniba ista kod pacijenata bele i žute rase. Prema oceni istraživača stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) je bila 70%, a medijana vremena do progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) je iznosila 9,7 meseci. Ovi podaci odgovaraju rezultatima dobijenim u IPASS studiji.

Status EGFR mutacije i kliničke karakteristike

U multivarijantnoj analizi 786 pacijenata bele rase u okviru studija sa gefitinibom*, pokazano je da su kliničke karakteristike da osoba nikada nije pušila, da ima histologiju adenokarcinoma i da je ženskog pola nezavisni predskazatelji pozitivnog statusa EGFR mutacije (videti Tabelu 7). Pacijenti azijskog porekla takođe imaju povećanu učestalost tumora pozitivnih na mutaciju EGFR.

Tabela 7 Sažetak multivarijantne logističke regresione analize u kojoj se identifikuju faktori koji su nezavisno predvideli prisustvo mutacija na EGFR kod 786 pacijenata bele rase*

Faktori koji su predvideli prisustvo mutacija na EGFR	p-vrednost	Verovatnoća mutacije na EGFR	Pozitivna prediktivna vrednost (9,5% ukupne populacije je pozitivno na mutaciju EGFR (M+))
Pušački status	<0,0001	6,5 puta veća kod osoba koje nikada nisu pušile u odnosu na osobe koje su nekada pušile	28/70 (40%) osoba koje nikada nisu pušile su M+ 47/716 (7%) osoba koje su nekada pušile su M+
Histologija	<0,0001	4,4 puta veća kod adenokarcinoma u odnosu na neadenokarcinome	63/396 (16%) pacijenata sa histologijom adenokarcinoma su M+ 12/390 (3%) pacijenata bez histologije adenokarcinoma su M+
Pol	0,0397	1,7 puta veća kod žena nego kod muškaraca	40/235 (17%) žena su M+ 35/551 (6%) muškaraca su M+

* na osnovu podataka iz sledećih studija: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne primene, resorpcija gefitiniba je umereno spora pa se maksimalne koncentracije gefitiniba u plazmi obično postižu 3 do 7 sati nakon primene. Srednja apsolutna biološka raspoloživost iznosi 59% kod onkoloških pacijenata. Hrana ne menja značajno izloženost gefitinibu. U jednoj studiji kod zdravih dobrovoljaca kod kojih je vrednost želudačnog pH bio održavan iznad pH 5, izloženost gefitinibu smanjena je za 47%, verovatno usled slabije rastvorljivosti gefitiniba u želucu (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Distribucija

Srednji volumen distribucije gefitiniba u stanju ravnoteže iznosi 1400 L što ukazuje na obimnu distribuciju u tkivima. Vezivanje za proteine plazme iznosi približno 90%. Gefitinib se vezuje za albumin u serumu i za α 1-kiseli glikoprotein.

In vitro podaci ukazuju da je gefitinib supstrat membranskog transportnog proteina Pgp.

Biotransformacija

In vitro podaci ukazuju da su CYP3A4 i CYP2D6 glavni izoenzimi citohroma P450 uključeni u oksidativni metabolizam gefitiniba.

In vitro studije su pokazale da gefitinib ima ograničeni potencijal da inhibira CYP2D6. Gefitinib ne pokazuje efekte indukcije enzima u studijama na životinjama, niti značajnu inhibiciju (*in vitro*) bilo kog drugog enzima citohroma P450.

Gefitinib se obimno metaboliše kod ljudi. Identifikovano je 5 metabolita u izlučevinama i 8 metabolita u plazmi. Glavni identifikovani metabolit je O-desmetil gefitinib, koji je 14 puta slabiji od gefitiniba kada se radi o inhibiciji ćelijskog rasta stimulisanog EGFR-om i nema inhibitornog delovanja na rast tumorskih ćelija kod miševa. Stoga se smatra da nije verovatno da on doprinosi kliničkoj aktivnosti gefitiniba.

In vitro je pokazano da se stvaranje O-desmetil gefitiniba odvija preko CYP2D6. Uloga CYP2D6 u metaboličkom klirensu gefitiniba ispitivana je u kliničkoj studiji kod zdravih dobrovoljaca kod kojih je genotipski utvrđen CYP2D6 status. Kod sporih metabolizera nije bilo stvaranja merljivih nivoa O-desmetil gefitiniba. Raspon izloženosti gefitinibu koji je postignut i kod brzih i kod sporih metabolizera bio je širok i sa preklapanjima, ali je srednja izloženost gefitinibu bila dvostruko veća u grupi sporih metabolizera. Veće prosečne izloženosti koje su se mogle postići kod pojedinaca sa neaktivnim CYP2D6 mogu biti klinički značajne, jer su neželjena dejstva povezana sa dozom i izloženošću.

Eliminacija

Gefitinib se uglavnom izlučuje u obliku metabolita putem stolice, a eliminacija gefitiniba i njegovih metabolita putem bubrega iznosi manje od 4% primenjene doze.

Ukupni klirens gefitiniba iz plazme iznosi približno 500 mL/min, a srednje poluvreme eliminacije je 41 sat kod pacijenata sa kancerom. Primena gefitiniba jednom dnevno rezultira kumulacijom od 2 do 8 puta, a izloženost u stanju ravnoteže se postiže posle 7 do 10 doza. U stanju ravnoteže, koncentracije u plazmi se obično održavaju u okviru 2 do 3 puta većeg opsega tokom 24-satnog doznog intervala.

Posebne populacije

U populacionim analizama podataka kod obolelih od kancera, nije utvrđena povezanost između predviđene najniže koncentracije u stanju ravnoteže i pacijentovih godina starosti, telesne mase, pola, etničkog porekla ili klirensa kreatinina (preko 20 mL/min).

Oštećenje funkcije jetre

U jednoj otvorenoj studiji faze I u kojoj se ispitivala primena pojedinačne doze gefitiniba od 250 mg kod pacijenata sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre usled ciroze (prema *Child-Pugh* klasifikaciji), zabeležena je povećana izloženost u svim grupama, u poređenju sa zdravim ispitanicima u kontrolnoj grupi. Kod pacijenata sa umerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre zabeleženo je povećanje izloženosti gefitinibu za prosečno 3,1 puta. Nijedan od ovih pacijenata nije imao kancer, svi su imali cirozu, a neki hepatitis. Ovo povećanje izloženosti može da bude klinički značajno, jer su neželjeni događaji povezani sa dozom i izloženošću gefitinibu.

Gefitinib je procenjivan i u jednom kliničkom ispitivanju sprovedenom kod 41 pacijenata sa solidnim tumorima i normalnom funkcijom jetre, ili umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre zbog metastaza na jetri (klasifikacija prema *Common Toxicity Criteria* (CTC) skali za AST, alkalnu fosfatazu i bilirubin). Pokazano je da nakon primene dnevne doze od 250 mg gefitiniba, vreme do postizanja stanja ravnoteže, ukupni klirens iz plazme ($C_{max,ss}$) i izloženost u stanju ravnoteže (PIK_{24ss}) su bili slični za grupe sa normalnom i umereno oštećenom funkcijom jetre. Podaci o 4 pacijenta sa teškim oštećenjem funkcije jetre zbog metastaza u jetri ukazuju da je kod ovih pacijenata izloženost u stanju ravnoteže slična kao kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Neželjene reakcije koje nisu primećene u kliničkim studijama, ali koje su zapažene kod životinja pri nivoima izloženosti sličnim kliničkim, i sa mogućim značajem za kliničku upotrebu, bile su sledeće:

- Atrofija epitela rožnjače i providnost rožnjače
- Renalna papilarna nekroza
- Hepatocelularna nekroza i eozinofilna sinusoidalna infiltracija makrofagima.

Podaci iz nekliničkih (*in vitro*) studija ukazuju da gefitinib ima potencijal da inhibira proces repolarizacije srčanog akcionog potencijala (npr. QT intervala). Kliničko iskustvo nije pokazalo uzročnu povezanost između QT produženja i primene gefitiniba.

Primećeno je smanjenje plodnosti ženki pacova pri dozi od 20 mg/kg/dan.

Objavljene studije su pokazale da kod genetski modifikovanih miševa, koji nemaju ekspresiju EGFR, postoje poremećaji u razvoju povezani sa nezrelošću epitela u različitim organima, uključujući kožu, gastrointestinalni trakt i pluća. Kada je gefitinib primenjen pacovima tokom organogeneze, nije bilo efekata na razvoj embriona i fetusa pri najvišoj dozi (30 mg/kg/dan). Međutim, kod kunića je došlo do smanjenja težine fetusa pri dozama od 20 mg/kg/dan i višim. U drugim vrstama nisu zabeležene malformacije izazvane ovim jedinjenjem. Kada je ženka pacova lek davan tokom celokupnog trajanja gestacije i porođaja, došlo je do smanjenog preživljavanja mladunaca pri dozi od 20 mg/kg/dan.

Nakon oralne primene radioaktivno obeleženog gefitiniba (C-14) pacovima u laktaciji 14 dana po okotu, koncentracije radioaktivnosti u mleku bile su 11-19 puta veće nego u krvi.

Gefitinib nije pokazao genotoksični potencijal.

Jedna dvogodišnja studija karcinogenosti kod pacova pokazala je mali, ali statistički značajan porast učestalosti hepatocelularnog adenoma kod pacova oba pola, i hemangiosarkoma mezenterijalnih limfnih čvorova kod ženki pacova samo pri najvećoj dozi (10 mg/kg/dan). Hepatocelularni adenomi su zabeleženi i u jednoj dvogodišnjoj studiji karcinogenosti kod miševa, u kojoj je ustanovljena malo povećana učestalost ovog nalaza kod mužjaka pri srednjoj dozi, a pri najvišoj dozi i kod mužjaka i kod ženki. Efekti su dostigli statističku značajnost kod ženki miševa, ali ne i kod mužjaka. Pri nivoima bez efekta i kod miševa i kod pacova nije bilo granica kliničke izloženosti. Klinički značaj tih nalaza nije poznat.

Rezultati *in vitro* studije fototoksičnosti su pokazali da je moguće da gefitinib ima fototoksični potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. 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).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. 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.

6.6. 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.

7. NOSILAC DOZVOLE

ALVOGEN PHARMA D.O.O.
Pašnjačka bb, Barice, Plandište

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole: 515-01-04109-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 24.06.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2019.