

1.3.1	Gefitinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Gefitinib Krka 250 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 250 mg gefitiniba.

Pomožni snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 163,5 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Rjave, okrogle, izbočene obložene tablete (s premerom približno 11 mm) z vtisnjeno oznako G9FB 250 na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Gefitinib Krka je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredujočim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom z aktivacijskimi mutacijami EGFR-TK (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Gefitinib Krka mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Odmerjanje

Priporočeno odmerjanje zdravila Gefitinib Krka je ena 250 mg tableta enkrat na dan. Če bolnik pozabi vzeti odmerek, ga mora vzeti, čim se spomni. Če je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur, bolnik ne sme vzeti pozabljenega odmerka. Bolnik ne sme vzeti dvojnega odmerka (dveh odmerkov ob istem času), da bi nadomestil pozabljeni odmerek.

Pediatrična populacija

Učinkovitost in varnost zdravila Gefitinib Krka pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni. Uporaba gefitiniba za indikacijo nedrobnocelični pljučni rak v pediatrični populaciji ni primerna.

Okvara jeter

Bolniki z zmerno do hudo okvaro jeter (stopnja B ali C po Child-Pughu) imajo zaradi ciroze večjo koncentracijo gefitiniba v plazmi. Takšne bolnike je treba natančno kontrolirati glede neželenih učinkov. Koncentracija v plazmi ni bila povečana pri bolnikih z zvišano aspartat transaminazo (AST), alkalno fosfatazo ali bilirubinom zaradi jetrnih metastaz (glejte poglavje 5.2).

1.3.1	Gefitinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Okvara ledvic

Odmerka ni treba prilagoditi bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic, ki imajo očistek kreatinina > 20 ml/min. Za bolnike z očistkom kreatinina ≤ 20 ml/min je le malo podatkov, zato je pri njih potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Starejši

Odmerka ni treba prilagoditi glede na starost (glejte poglavje 5.2).

Slabi presnavljalci s CYP2D6

Bolniki, ki imajo genotip slabih presnavljalcev s CYP2D6, ne potrebujejo specifične prilagoditve odmerka, vendar jih je treba natančno kontrolirati glede neželenih učinkov (glejte poglavje 5.2).

Prilagoditev odmerka zaradi toksičnih učinkov

Pri bolnikih, ki imajo drisko in jo slabo prenašajo, ali imajo neželene učinke na koži, je stanje mogoče uspešno obvladati s kratko (do 14-dnevno) prekinitvijo zdravljenja, ki ji sledi ponovna uvedba odmerka 250 mg (glejte poglavje 4.8). Bolnikom, ki po prekinitvi zdravljenja zdravila ne prenesejo, je treba gefitinib ukiniti in razmisliti o drugačni terapiji.

Način uporabe

Tableto je mogoče vzeti peroralno s hrano ali brez nje, vsak dan ob približno istem času. Tableto je mogoče pogoltniti celo, z nekaj vode. Če uporaba celih tablet ni mogoča, se jih lahko da v obliki disperzije v (negazirani) vodi. Uporabljena ne sme biti nobena druga tekočina. Tableto je treba dati v pol kozarca vode za pitje, ne da bi jo zdrobili. Vsebino je treba občasno premešati, dokler se tableta ne razpusti (to lahko traja do 20 minut). Disperzijo je treba popiti takoj, ko se tableta razpusti (tj. v 60 minutah). Kozarec je treba splakniti z vodo in vsebino popiti. Disperzijo je mogoče dati po nazogastrični ali gastrostomijski sondi.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ko presoate o uporabi zdravila Gefitinib Krka za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka, je pomembno, da pri vseh bolnikih poskusite določiti mutacijo EGFR tumorskega tkiva. Če vzorca tumorja ni mogoče oceniti, se lahko uporabi tumorska DNK v obtoku (ctDNK – cirkulirajoča tumorska DNK), dobljena iz krvi (plazme).

Za določanje mutacije EGFR tumorjev ali ctDNK je treba uporabiti robustno, zanesljivo in občutljivo preiskavo/preiskave z dokazano uporabnostjo, da bi se izognili lažno negativnim ali lažno pozitivnim rezultatom (glejte poglavje 5.1).

Intersticijska bolezen pljuč (IBP)

Pri 1,3 % bolnikov, ki so dobivali gefitinib, so opazili intersticijsko bolezen pljuč (IBP). Ta se lahko pojavi akutno in je bila v nekaterih primerih smrtna (glejte poglavje 4.8). Če se bolniku poslabšajo dihalni simptomi, npr. dispneja, kašelj in zvišana telesna temperatura, morate zdravljenje z zdravilom Gefitinib Krka prekiniti in bolnika takoj preiskati. Če je potrjena IBP, morate terapijo z zdravilom Gefitinib Krka končati in bolnika ustrezno zdraviti.

Japonska farmakoepidemiološka študija primerov s kontrolami je zajela 3.159 bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki so dobivali gefitinib ali kemoterapijo. Bolnike so spremljali do 12

1.3.1	Gefitinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

tednov. Kot dejavnike tveganja za nastanek IBP (ne glede na to, ali je bolnik dobival gefitinib ali kemoterapijo) so ugotovili: kajenje, slab zmogljivostni status (zmogljivostni status ≥ 2), računalniško-tomografske (CT) znake zmanjšanja normalnih pljuč ($\leq 50\%$), nedavno postavljeno (< 6 mesecev) diagnozo nedrobnoceličnega raka pljuč, že prej obstoječo IBP, višjo starost (≥ 55 let) in sočasno bolezen srca. Večje tveganje za IBP so med uporabo gefitiniba v primerjavi s kemoterapijo ugotovili predvsem v prvih 4 tednih zdravljenja (korigirano razmerje obetov 3,8; 95 % IZ od 1,9 do 7,7); pozneje se je relativno tveganje zmanjšalo (korigirano razmerje obetov 2,5; 95 % IZ od 1,1 do 5,8). Med bolniki, ki se jim je med zdravljenjem z gefitinibom ali kemoterapijo pojavila IBP, je bilo tveganje umrljivosti večje, če so imeli naslednje dejavnike tveganja: kajenje, računalniškotomografske znake zmanjšanja normalnih pljuč ($\leq 50\%$), že prej obstoječo IBP, višjo starost (≥ 65 let) in obsežne predele, adherentne plevri ($\geq 50\%$).

Hepatotoksičnost in okvara jeter

Opažene so bile nepravilnosti testov jetrnih funkcij (vključno z zvišanjem alanin-aminotransferaze, aspartat-aminotransferaze, bilirubina), občasno zabeležene kot hepatitis (glejte poglavje 4.8). Opisani so bili posamezni primeri odpovedi jeter; nekateri so se končali s smrtjo.

Zato so priporočljive redne kontrole delovanja jeter. V primeru blagih do zmernih sprememb v delovanju jeter je treba gefitinib uporabljati previdno. Če so spremembe hude, pride v poštev prekinitev zdravljenja.

Ugotovljeno je, da okvara delovanja jeter zaradi ciroze zviša koncentracijo gefitiniba v plazmi (glejte poglavje 5.2).

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Induktorji CYP3A4 lahko povečajo presnovo gefitiniba in zmanjšajo njegovo koncentracijo v plazmi. Zato lahko sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 (npr. fenitoina, karbamazepina, rifampicina, barbituratov ali zdravil rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko/*Hypericum perforatum*) zmanjša učinkovitost zdravljenja in se ji je treba izogniti (glejte poglavje 4.5).

Pri posameznih bolnikih, ki imajo genotip slabih presnavljalcev s CYP2D6, lahko zdravljenje z močnim zaviralcem CYP3A4 poveča koncentracijo gefitiniba v plazmi. Na začetku zdravljenja z zaviralcem CYP3A4 je treba bolnike natančno kontrolirati glede neželenih učinkov gefitiniba (glejte poglavje 4.5).

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali varfarin skupaj z gefitinibom, so se pojavili zvišanje internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) in/ali krvavitve (glejte poglavje 4.5). Bolnike, ki sočasno jemljejo varfarin in gefitinib, morate redno kontrolirati glede sprememb protrombinskega časa (PČ) ali INR.

Zdravila, ki občutno in dolgotrajno zvišajo pH v želodcu npr. zaviralci protonske črpalke in antagonisti H₂, lahko zmanjšajo biološko uporabnost gefitiniba in njegovo koncentracijo v plazmi in tako zmanjšajo učinkovitost. Redno jemanje antacidov, uporabljenih blizu časa jemanja gefitiniba, imajo lahko podoben učinek (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Podatki kliničnih preskušanj II. faze, v katerih so sočasno uporabljali gefitinib in vinorelbin, kažejo, da lahko gefitinib poslabša nevtropenični učinek vinorelbina.

Laktoza

Zdravilo Gefitinib Krka vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odstotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

1.3.1	Gefitinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Dodatni previdnostni ukrepi

Bolnikom naročite, da morajo takoj poiskati zdravniško pomoč, če se jim pojavijo huda ali dolgotrajna driska, navzea, bruhanje ali anoreksija, ker lahko vse te posredno povzročijo dehidracijo. Te simptome je treba obvladati, kot je klinično indicirano (glejte poglavje 4.8).

Bolnike z znaki in simptomi, ki kažejo na keratitis, kot so akutni simptomi ali poslabšanja: vnetje oči, solzenje, občutljivost na svetlobo, zamegljen vid, boleče in/ali rdeče oči, je treba takoj napotiti k oftalmologu.

Če je potrjena diagnoza ulcerozni keratitis je potrebno prekiniti zdravljenje z gefitinibom in razmisliti o ukinitvi zdravljenja, v primeru, da simptomi ne prenehajo ali če se simptomi po ponovni uporabi gefitiniba ponovijo.

V preskušanju I./II. faze so raziskovali uporabo gefitiniba in obsevanja pri pediatričnih bolnikih z novoodkritim gliomom možganskega debla ali nepopolno reseciranim supratentorijskim malignim gliomom. Med 45 vključenimi bolniki so zabeležili 4 primere krvavitve v osrednje živčevje (od teh je bil 1 smrt). V preskušanju gefitiniba samega so poročali o še enem primeru krvavitve v osrednje živčevje pri otroku z endimomom. Pri odraslih bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki dobivajo gefitinib, niso ugotovili večjega tveganja za možgansko krvavitev.

Opisani so bili posamezni primeri gastrointestinalne perforacije pri bolnikih, ki jemljejo gefitinib. V večini primerov je to povezano z obstoječimi dejavniki tveganja, npr. sočasnim jemanjem zdravil, kot so steroidi ali NSAID, anamnezo gastrointestinalnih razjed, starostjo, kajenjem, metastazami na črevesu na mestih perforacije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Gefitinib se pretežno presnovi prek izoencima CYP3A4 citokroma P450, pa tudi prek izoencima CYP2D6.

Učinkovine, ki lahko povečajo koncentracijo gefitiniba v plazmi

Študije *in vitro* so pokazale, da je gefitinib substrat p-glikoproteina (Pgp). Razpoložljivi podatki ne kažejo kliničnih posledic tega izsledka *in vitro*.

Snovi, ki zavirajo CYP3A4, lahko zmanjšajo očistek gefitiniba. Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ketokonazola, posakonazola, vorikonazola, zaviralcev proteaz, klaritromicina, telitromicina) lahko poveča koncentracijo gefitiniba v plazmi. Povečanje bi lahko bilo klinično pomembno, ker so neželeni učinki povezani z odmerkom in izpostavljenostjo. Povečanje je lahko izrazitejše pri bolnikih, ki imajo genotip slabih presnavljalcev s CYP2D6. Predhodno zdravljenje z itrakonazolom (močnim zaviralcem CYP3A4) je pri zdravih prostovoljcih povečalo povprečno AUC gefitiniba za 80 %. Med sočasnim zdravljenjem z močnimi zaviralci CYP3A4 je bolnike treba natančno kontrolirati glede neželenih učinkov gefitiniba.

Podatkov o sočasnem zdravljenju z zaviralci CYP2D6 ni, toda močni zaviralci tega encima lahko pri izrazitih presnavljalcih s CYP2D6 povečajo koncentracijo gefitiniba v plazmi za približno 2-krat (glejte poglavje 5.2). V primeru uvedbe sočasnega zdravljenja z močnim zaviralcem CYP2D6 je treba bolnike natančno kontrolirati glede neželenih učinkov.

Učinkovine, ki lahko zmanjšajo koncentracijo gefitiniba v plazmi

Snovi, ki inducirajo CYP3A4, lahko povečajo presnovo in zmanjšajo koncentracijo gefitiniba v plazmi ter tako zmanjšajo učinkovitost gefitiniba. Sočasni uporabi zdravil, ki inducirajo CYP3A4 (npr. fenitoina, karbamazepina, rifampicina, barbituratov ali šentjanževke (*Hypericum perforatum*)), se je treba izogniti. Predhodno zdravljenje z rifampicinom (močnim induktorjem CYP3A4) je pri zdravih prostovoljcih zmanjšalo povprečno AUC gefitiniba za 83 % (glejte poglavje 4.4).

1.3.1	Gefitinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Snovi, ki občutno in dolgotrajno zvišajo pH v želodcu, lahko zmanjšajo koncentracijo gefitiniba v plazmi in tako zmanjšajo učinkovitost gefitiniba. Veliki odmerki kratkodelujočih antacidov, uporabljenih blizu časa jemanja gefitiniba, imajo lahko podoben učinek. Sočasna uporaba gefitiniba z ranitidinom v odmerku, ki je dolgotrajno zvišal pH v želodcu ≥ 5 , je pri zdravih prostovoljcih zmanjšala povprečno AUC gefitiniba za 47 % (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Učinkovine, katerih koncentracijo v plazmi lahko spremeni gefitinib

Študije *in vitro* so pokazale omejen potencial gefitiniba za zaviranje CYP2D6. V enem kliničnem preskušanju pri bolnikih so gefitinib uporabljali hkrati z metoprololom (ki je substrat CYP2D6). To je povzročilo 35 % povečanje izpostavljenosti metoprololu. Takšno povečanje bi lahko bilo pomembno pri substratih CYP2D6, ki imajo ozek terapevtski indeks. Če razmišljate o sočasni uporabi substratov CYP2D6 v kombinaciji z gefitinibom, morate razmisliti tudi o prilagoditvi odmerka substrata CYP2D6, zlasti pri zdravilih, ki imajo ozko terapevtsko okno.

Gefitinib *in vitro* zavre transportno beljakovino BCRP, vendar klinični pomen tega ni znan.

Druge možne interakcije

Pri nekaterih bolnikih, ki so sočasno jemali varfarin, so se pojavili zvišanje INR in/ali krvavitve (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, da med zdravljenjem ne smejo zanositi.

Nosečnost

Podatkov o uporabi gefitiniba pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale toksične učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano. Zdravilo Gefitinib Krka se ne sme uporabljati med nosečnostjo, če ni zares nujno.

Dojenje

Ni znano, ali se gefitinib pri človeku izloča v materino mleko. Gefitinib in njegovi presnovki se kopičijo v mleku doječih podgan (glejte poglavje 5.3). Gefitinib je med obdobjem dojenja kontraindiciran, zato je treba med zdravljenjem z gefitinibom dojenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Med zdravljenjem z gefitinibom je bila opisana astenija. Zato morajo biti bolniki, ki se jim pojavi ta simptom, previdni, če vozijo ali upravljajo stroje.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kumulativnem naboru podatkov kliničnih preskušanj III. faze ISEL, INTEREST in IPASS (2462 bolnikov, zdravljenih z gefitinibom) so bili najpogosteje opisani neželeni učinki, ki so se pojavili pri več kot 20 % bolnikov, driska in kožne reakcije (vključno z izpuščajem, aknami, suho kožo in srbenjem). Neželeni učinki se ponavadi pojavijo prvi mesec zdravljenja in so praviloma reverzibilni. Približno 8 % bolnikov je imelo hude neželene učinke (3. ali 4. stopnja po Skupnih merilih toksičnosti [common toxicity criteria], CTC).

Približno 3 % bolnikov je zaradi neželenih učinkov prenehalo z zdravljenjem.

Intersticijska bolezen pljuč (IBP) se je pojavila pri 1,3 % bolnikov in je bila pogosto huda (3.–4. stopnja po CTC). Opisani so bili primeri s smrtnim izidom.

1.3.1	Gefitinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Varnostne značilnosti, prikazane v preglednici 1, temeljijo na programu kliničnega razvoja gefitiniba in pomarketinških izkušnjah. Neželeni učinki so v preglednici 1, kjer je mogoče, razvrščeni po kategorijah pogostnosti na podlagi incidence primerljivih poročil o neželenih učinkih v kumulativnem naboru podatkov kliničnih preskušanj III. faze ISEL, INTEREST in IPASS (2462 bolnikov, zdravljenih z gefitinibom).

Neželeni učinki so po pogostnosti opredeljeni kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki

Neželeni učinki po organskem sistemu in pogostnosti		
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosti	Anoreksija, blaga do zmerna (1. ali 2. stopnja po CTC)
Očesne bolezni	Pogosti	Konjunktivitis, blefaritis in suho oko*, v glavnem blagi (1. stopnja po CTC)
	Občasni	Erozija roženice, reverzibilna in včasih povezana z aberantno rastjo trepalnic Keratitis (0,12 %)
Žilne bolezni	Pogosti	Krvavitev, npr. epistaksa in hematurija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	Intersticijska bolezen pljuč (1,3 %), pogosto huda (3.–4. stopnja po CTC). Opisani so bili primeri s smrtnim izidom.
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	Driska, v glavnem blaga ali zmerna (1. ali 2. stopnja po CTC)
		Bruhanje, v glavnem blago ali zmerno (1. ali 2. stopnja po CTC)
		Navzea, v glavnem blaga (1. stopnja po CTC)
Stomatitis, pretežno blagi (1. stopnja po CTC)		
	Pogosti	Dehidracija zaradi driske, navzee, bruhanja ali anoreksije Suha usta*, pretežno blaga (1. stopnja po CTC)
	Občasni	Pankreatitis; gastrointestinalna perforacija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Zelo pogosti	Zvišanje alanin aminotransferaze, v glavnem blago do zmerno
	Pogosti	Zvišanje aspartataminotransferaze, v glavnem blago do zmerno
		Zvišanje celotnega bilirubina, v glavnem blago do zmerno
	Občasni	Hepatitis**
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	Kožne reakcije, v glavnem blage ali zmerne (1. ali 2. stopnja po CTC), pustulozen izpuščaj, včasih srbeč s suho kožo, vključno s fisurami na koži, na eritematozni podlagi
	Pogosti	Bolezni nohtov
		Alopecija
		Alergijske reakcije (1,1 %), vključno z angioedemom in urtikarijo

1.3.1	Gefitinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	Občasni	Sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije
	Redki	Bulozne spremembe, vključno s toksično epidermalno nekrolizo, Stevens-Johnsonovim sindromom in multiformnim eritemom Kutani vaskulitis
Bolezni sečil	Pogosti	Asimptomatično laboratorijsko zvišanje kreatinina v krvi Proteinurija Cistitis
	Redki	Hemoragični cistitis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	Astenija, pretežno blaga (1. stopnja po CTC)
	Pogosti	Pireksija

Pogostnost neželenih učinkov v zvezi z nenormalnimi laboratorijskimi vrednostmi temelji na bolnikih, ki so se jim ustrezni laboratorijski parametri v primerjavi z izhodiščem spremenili za 2 ali več stopenj po CTC.

* Ta neželeni učinek lahko spremlja druga suha stanja (predvsem kožne reakcije), opažene med uporabo gefitiniba.

** To vključuje posamezne primere odpovedi jeter, od katerih so se nekateri končali s smrtjo.

Intersticijska bolezen pljuč (IBP)

V preskušanju INTEREST je bila incidenca učinkov tipa IBP 1,4 % (10 bolnikov) v skupini z gefitinibom in 1,1 % (8 bolnikov) v skupini z docetakselom. En dogodek tipa IBP je bil smrten; pojavil se je pri bolniku, ki je dobival gefitinib.

V preskušanju ISEL je incidenca učinkov tipa IBP v celotni populaciji, v obeh terapevtskih krakih znašala približno 1 %. Večina učinkov tipa IBP je bila zabeležena pri bolnikih azijske etnične pripadnosti. Incidenca IBP je bila med bolniki azijske etnične pripadnosti, ki so dobivali gefitinib približno 3 %, in pri tistih, ki so dobivali placebo približno 4 %. En dogodek tipa IBP je bil smrten; pojavil se je pri bolniku, ki je dobival placebo.

V japonski pomarketiški spremljevalni študiji 3350 bolnikov je bil delež učinkov tipa IBP med prejemniki gefitiniba 5,8 %. Delež dogodkov tipa IBP s smrtnim izidom je bil 38,6 %.

Odprto klinično preskušanje III. faze (IPASS) je primerjalo zdravljenje z gefitinibom in dvotirno kemoterapijo s karboplatinom/paklitakselom kot zdravljenje prve linije pri 1217 izbranih bolnikih z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom v Aziji. Incidenca učinkov tipa IBP je bila 2,6 % v terapevtskem kraku z gefitinibom in 1,4 % v terapevtskem kraku s karboplatinom/paklitakselom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

PI_Text008006_2	- Updated:	Page 7 of 17
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Gefitinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje gefitiniba ni. So pa v kliničnih preskušanjih I. faze manjše število bolnikov zdravili z dnevnimi odmerki do 1000 mg. Opažali so večjo pogostnost in izrazitost nekaterih neželenih učinkov, predvsem driske in kožnega izpuščaja. Neželene učinke, ki spremljajo preveliko odmerjanje, je treba zdraviti simptomatsko; zlasti hudo drisko je treba zdraviti, kot je klinično indicirano. V eni študiji so manjše število bolnikov vsak teden zdravili z odmerki od 1500 mg do 3500 mg. V tej študiji se izpostavljenost gefitinibu z naraščajočim odmerkom ni povečala, neželeni učinki so bili večinoma blagi do zmerni in skladni z znanimi varnostnimi značilnostmi gefitiniba.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci protein kinaz, oznaka ATC: L01EB01.

Mehanizem delovanja in farmakodinamski učinki

Epidermalni rastni dejavnik (EGF, *epidermal growth factor*) in njegov receptor (EGFR [HER1; ErbB1]) sta bila ugotovljena kot glavna dejavnika celične rasti in proliferacije normalnih in rakavih celic. Mutacija, ki aktivira EGRF v rakavi celici je pomemben dejavnik, ki prispeva k rasti tumorskih celic, blokiranju apoptoze, povečanemu nastajanju angiogenetskih faktorjev in olajševanju metastaziranja.

Gefitinib je selektiven malomolekulski zaviralec receptorja za epidermalni rastni dejavnik tirozin-kinaze. Je učinkovito zdravilo za bolnike, ki imajo tumorje z aktivacijskimi mutacijami EGFR tirozin-kinaze, ne glede na linijo (izbiro) zdravljenja. Pri bolnikih s tumorji brez mutacije EGFR (negativen status mutacije EGFR) niso ugotovili klinično pomembnega delovanja.

Za pogoste aktivacijske mutacije EGFR (delecije v eksonu 19, L858R) obstajajo trdni podatki o odzivu, ki potrjujejo občutljivost za gefitinib, na primer razmerje ogroženosti (s 95 % IZ) za preživetje brez napredovanja bolezn je 0,489 (0,336, 0,710) za gefitinib v primerjavi s kemoterapijskim dvojčkom [WJTOG3405]. Podatki o odzivu na gefitinib so bolj skromni pri bolnikih, ki imajo tumorje z manj pogostimi mutacijami; podatki, ki so na voljo, kažejo, da mutacije G719X, L861Q in S7681 povečujejo občutljivost, sama mutacija T790M ali same insercije v eksonu 20 pa so mehanizmi odpornosti.

Odpornost

Večina tumorjev nedrobnoceličnega raka pljuč, ki imajo aktivacijske mutacije kinaze EGFR, sčasoma razvije odpornost na gefitinib; mediani čas do napredovanja bolezn je 1 leto. V približno 60 % primerov je odpornost povezana s sekundarno mutacijo T790M, pri kateri pridejo kot naslednja linija zdravljenja v poštev proti T790M usmerjeni zaviralci tirozin-kinaze EGFR. Med drugimi možnimi mehanizmi odpornosti, opisanimi po zdravljenju z zaviralci signaliziranja EGFR, so obvodi signaliziranja, npr. amplifikacija genov HER2 in MET ter mutacije PIK3CA. Poleg tega je bila v 5 do 10 % primerov opisana fenotipska sprememba v drobnocelični rak pljuč.

Tumorska DNK v obtoku (ctDNK – cirkulirajoča tumorska DNK)

V preskušanju IFUM so mutacijsko stanje v vzorcih tumorja in iz plazme dobljenih vzorcih ctDNK testirali s kompletom Therascreen EGFR RGQ PCR (Qiagen). Pri 652 od 1060 presejanih bolnikov so bili za ocenjevanje primerni tako vzorci ctDNK kot vzorci tumorja. Objektivni delež odziva (*Objective response rate* – ORR) pri bolnikih s pozitivno tumorsko in ctDNK mutacijo je bil 77 % (95 % IZ: od 66 % do 86 %), pri bolnikih, ki so imeli pozitivno mutacijo le na tumorju pa 60 % (95 % IZ: 44 % do 74 %).

1.3.1	Gefitinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Preglednica 2: Povzetek izhodiščnega stanja mutacije na tumorju in v vzorcih ctDNK pri vseh presejanih bolnikih, ki so imeli za oceno primerna oba vzorca

Mera	Definicija	Delež v IFUM % (IZ)	IFUM N
Senzitivnost	Delež tumorskih M+, ki so M+ po ctDNK	65,7 (55,8, 74,7)	105
Specifičnost	Delež tumorskih M-, ki so M- po ctDNK	99,8 (99,0, 100,0)	547

Ti podatki se skladajo z vnaprej načrtovano eksplorativno analizo japonske podskupine v IPASS (Goto 2012). V tisti študiji so za analizo mutacije EGFR uporabili ctDNK iz seruma, ne iz plazme, določitev pa so opravili s kompletom EGFR Mutation Test (DxS) (N = 86). V tisti študiji je bila senzitivnost 43,1 % in specifičnost 100 %.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravljenje prve izbire

Randomizirana študija III. faze IPASS v zdravljenju prve izbire je bila opravljena pri bolnikih v Aziji¹; bolniki so imeli napredovalega (stadij IIIB ali IV) nedrobnoceličnega pljučnega raka s histološko sliko adenokarcinoma ter so bili nekdanji blagi kadilci (kajenje so opustili pred ≥ 15 let in so kadili ≤ 10 škatlic-let) ali niso nikoli kadili (glejte preglednico 3).

¹Kitajska, Hong Kong, Indonezija, Japonska, Malezija, Filipini, Singapur, Tajvan in Tajska.

Preglednica 3: Izidi učinkovitosti gefitiniba v primerjavi s karboplatinom/paklitakselom v študiji IPASS

Populacija	N	Objektivni delež odziva in 95 % IZ za razlike med zdravljenji ^a	Primarni opazovani dogodek Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) ^{ab}	Skupno preživetje ^{ab}
Celotna	1217	43,0 % v prim. z 32,2 % [5,3 %, 16,1 %]	ROG 0,74 [0,65;0,85] 5,7 m v prim. s 5,8 m p < 0,0001	ROG 0,90 [0,79;1,02] 18,8 m v prim. s 17,4m p = 0,1087
Pozitiven status mutacije EGFR	261	71,2 % v prim. s 47,3 % [12,0 %, 34,9 %]	ROG 0,48 [0,36;0,64] 9,5 m v prim. s 6,3 m p < 0,0001	ROG 1,00 [0,76;1,33] 21,6 m v prim. z 21,9 m
Negativen status mutacije EGFR	176	1,1 % v prim. s 23,5 % [-32,5 %, -13,3 %]	ROG 2,85 [2,05;3,98] 1,5 m v prim. s 5,5 m p < 0,0001	ROG 1,18 [0,86;1,63] 11,2 m v prim. z 12,7 m
Neznan status mutacije EGFR	780	43,3 % v prim. z 29,2 % [7,3 %, 20,6 %]	ROG 0,68 [0,58;0,81] 6,6 m v prim. s 5,8 m p < 0,0001	ROG 0,82 [0,70;0,96] 18,9 m v prim. s 17,2 m

a Prikazane so vrednosti za gefitinib v primerjavi s karboplatinom/paklitakselom.

1.3.1	Gefitinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- b "m" predstavlja mediane v mesecih. Številke v oglatih oklepajih so 95 % intervali zaupanja za razmerje ogroženosti.
- N število randomiziranih bolnikov
- ROG razmerje ogroženosti (razmerja ogroženosti < 1 so v korist gefitiniba)

Izidi kakovosti življenja so se razlikovali glede na stanje mutacije EGFR. Med bolniki s pozitivno mutacijo EGFR so se kakovost življenja in simptomi pljučnega raka izboljšali značilno več bolnikom, zdravljenim z gefitinibom, kot bolnikom, zdravljenim s karboplatinom/paklitakselom (glejte preglednico 4).

Preglednica 4: Izidi kakovosti življenja z gefitinibom v primerjavi s karboplatinom/paklitakselom v študiji IPASS

Populacija	N	Delež izboljšanja kakovosti življenja po FACT-L ^a %	Delež izboljšanja simptomov po LCS ^a %
Celotna	1151	(48,0 % v prim. s 40,8 %) p = 0,0148	(51,5 % v prim. z 48,5 %) p = 0,3037
Pozitiven status mutacije EGFR	259	(70,2 % v prim. s 44,5 %) p < 0,0001	(75,6 % v prim. s 53,9 %) p = 0,0003
Negativen status mutacije EGFR	169	(14,6 % v prim. s 36,3 %) p = 0,0021	(20,2 % v prim. s 47,5 %) p = 0,0002

Trial outcome index rezultati (indeks rezultatov preskušanja) so potrdili rezultate FACT-L in LCS

a Prikazane so vrednosti za gefitinib v primerjavi s karboplatinom/paklitakselom

N število bolnikov, primernih za analize kakovosti življenja

KŽ kakovost življenja

FACT-L Functional assessment of cancer therapy-lung (končna ocena zdravljenja pljučnega raka)

LCS Lung cancer subscale (podlestvica pljučnega raka)

V preskušanju IPASS je bil gefitinib boljši glede preživetja brez napredovanja bolezni (PFS), objektivnega deleža odziva (ORR), kakovosti življenja in olajšanja simptomov, brez pomembnih razlik v skupnem preživetju v primerjavi z zdravljenjem s karboplatinom/paklitakselom pri predhodno nezdravljenih bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki imajo tumorje z aktivacijskimi mutacijami tirozin-kinaze EGFR.

Predhodno zdravljeni bolniki

Randomizirana študija III. faze INTEREST je bila opravljena pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki so predhodno dobivali kemoterapijo na podlagi platine. V celotni populaciji ni bilo opaziti statistično značilne razlike med gefitinibom in docetakselom (75 mg/m²), kar zadeva skupno preživetje, preživetje brez napredovanja bolezni in objektivni delež odziva (glejte preglednico 5).

Preglednica 5: Izidi učinkovitosti gefitiniba v primerjavi z docetakselom v študiji INTEREST

Populacija	N	Objektivni delež odziva in 95 % IZ za razlike med zdravljenji ^a	Preživetje brez napredovanja bolezni ^{ab}	Primarni opazovani dogodek Skupno preživetje ^{ab}
------------	---	--	--	---

1.3.1	Gefitinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Celotna	1466	9,1 % v prim. s 7,6 % [-1,5 %, 4,5 %]	ROG 1,04 [0,93;1,18] 2,2 m v prim. z 2,7 m p = 0,4658	ROG 1,020 [0,905;1,150] ^c 7,6 m v prim. z 8,0 m p = 0,7332
Pozitiven status mutacije EGFR	44	42,1 % v prim. z 21,1 % [-8,2 %, 46,0 %]	ROG 0,16 [0,05;0,49] 7,0 m v prim. s 4,1 m p = 0,0012	ROG 0,83 [0,41;1,67] 14,2 m v prim. s 16,6 m p = 0,6043
Negativen status mutacije EGFR	253	6,6 % v prim. z 9,8 % [-10,5 %, 4,4 %]	ROG 1,24 [0,94;1,64] 1,7 m v prim. z 2,6 m p = 0,1353	ROG 1,02 [0,78;1,33] 6,4 m v prim. s 6,0 m p = 0,9131
Azijci ^c	323	19,7 % v prim. z 8,7 % [3,1 %, 19,2 %]	ROG 0,83 [0,64;1,08] 2,9 m v prim. z 2,8 m p = 0,1746	ROG 1,04 [0,80;1,35] 10,4 m v prim. z 12,2 m p = 0,7711
Neazijci	1143	6,2 % v prim. z 7,3 % [-4,3 %, 2,0 %]	ROG 1,12 [0,98;1,28] 2,0 m v prim. z 2,7 m p = 0,1041	ROG 1,01 [0,89;1,14] 6,9 m v prim. s 6,9 m p = 0,9259

a Prikazane so vrednosti za gefitinib v primerjavi z docetakselom.

b "m" predstavlja mediane v mesecih. Številke v oglatih oklepajih so 96 % intervali zaupanja za razmerje ogroženosti za skupno preživetje ROG v celotni populaciji, sicer pa 95 % intervali zaupanja za ROG.

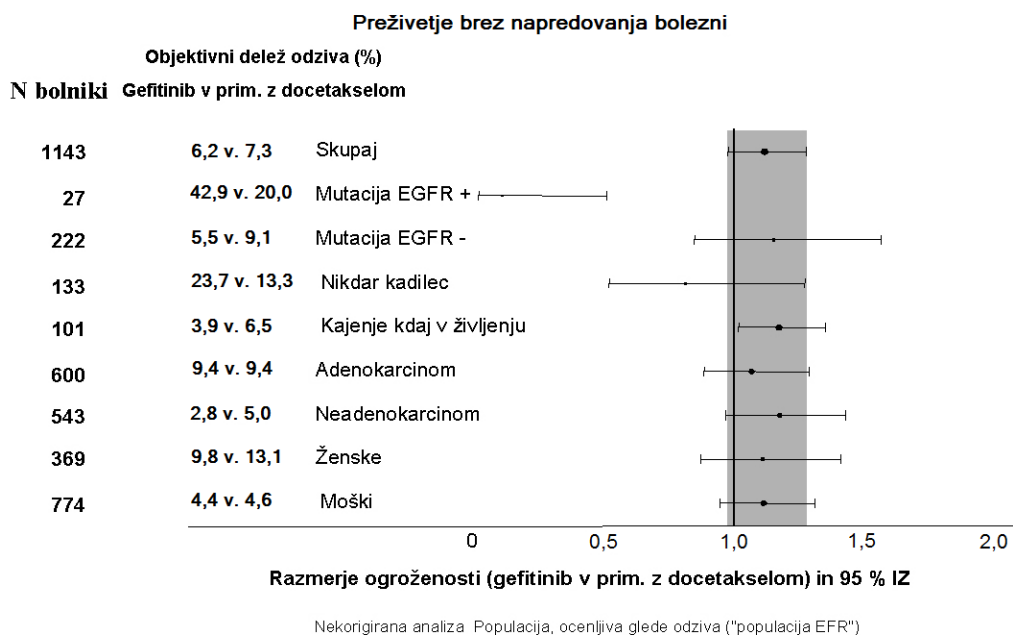
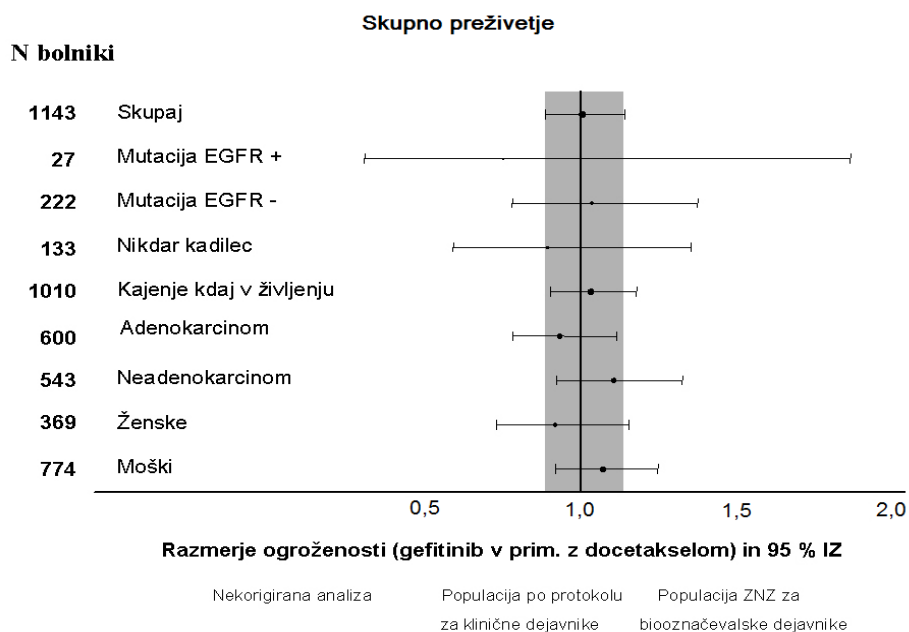
c Interval zaupanja je v celoti pod mejo neinferiornosti 1,154.

N število randomiziranih bolnikov

ROG razmerje ogroženosti (razmerja ogroženosti < 1 so v korist gefitiniba)

1.3.1	Gefitinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Sliki 1 in 2: Izidi učinkovitosti v podskupinah bolnikov Neazijcev v študiji INTEREST (N bolnikov = število randomiziranih bolnikov)



Randomizirana študija III. faze ISEL je bila opravljena pri bolnikih z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki so dobili 1 ali 2 predhodni kemoterapiji in so bili odporni proti zadnji uporabljeni shemi ali je niso prenesli. Gefitinib in najboljšo podporno oskrbo so primerjali s placebom in najboljšo podporno oskrbo. Gefitinib ni podaljšal preživetja v skupni populaciji. Izidi preživetja se razlikujejo glede na kadilski status in etnično pripadnost (glejte preglednico 6).

1.3.1	Gefitinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Preglednica 6: Izidi učinkovitosti gefitiniba v primerjavi s placebom v študiji ISEL

Populacija	N	Objektivni delež odziva in 95 % IZ za razlike med zdravljenji ^a	Čas do odpovedi zdravljenja ^{ab}	Primarni opazovani dogodek skupno preživetje ^{abc}
Celotna	1692	8,0 % v prim. z 1,3 % [4,7 %, 8,8 %]	ROG 0,82 [0,73;0,92] 3,0 m v prim. z 2,6 m p = 0,0006	ROG 0,89 [0,77;1,02] 5,6 m v prim. s 5,1 m p = 0,0871
Pozitiven status mutacije EGFR	26	37,5 % v prim. z 0 % [-15,1 %, 61,4 %]	ROG 0,79 [0,20;3,12] 10,8 m v prim. s 3,8m p = 0,7382	ROG NI ND v prim. s 4,3 m
Negativen status mutacije EGFR	189	2,6 % v prim. z 0 % [-5,6 %, 7,3 %]	ROG 1,10 [0,78;1,56] 2,0 m v prim. z 2,6 m p = 0,5771	ROG 1,16 [0,79;1,72] 3,7 m v prim. s 5,9 m p = 0,4449
Nikdar kadilec	375	18,1 % v prim. z 0 % [12,3 %, 24,0 %]	ROG 0,55 [0,42;0,72] 5,6 m v prim. z 2,8 m p < 0,0001	ROG 0,67 [0,49;0,92] 8,9 m v prim. s 6,1 m p = 0,0124
Kajenje kdaj v življenju	1317	5,3 % v prim. z 1,6 % [1,4 %, 5,7 %]	ROG 0,89 [0,78;1,01] 2,7 m v prim. z 2,6 m p = 0,0707	ROG 0,92 [0,79;1,06] 5,0 m v prim. s 4,9 m p = 0,2420
Azijci ^d	342	12,4 % v prim. z 2,1 % [4,0 %, 15,8 %]	ROG 0,69 [0,52;0,91] 4,4 m v prim. z 2,2 m p = 0,0084	ROG 0,66 [0,48;0,91] 9,5 m v prim. s 5,5 m p = 0,0100
Neazijci	1350	6,8 % v prim. z 1,0 % [3,5 %, 7,9 %]	ROG 0,86 [0,76;0,98] 2,9 m v prim. z 2,7 m p = 0,0197	ROG 0,92 [0,80;1,07] 5,2 m v prim. s 5,1 m p = 0,2942

a Prikazane so vrednosti za gefitinib v primerjavi s placebom.

b "m" predstavlja mediane v mesecih. Številke v oglatih oklepajih so 95 % intervali zaupanja za ROG.

c stratificiran test log-rang za celotno; sicer Coxov model sorazmernih ogroženosti

d Azijska etnična pripadnost izključuje bolnike indijskega porekla in se nanaša na rasno poreklo skupine bolnikov, ne nujno na rojstni kraj.

N število randomiziranih bolnikov

NI Ni izračunano za razmerje ogroženosti pri skupnem preživetju, ker je število dogodkov premajhno.

ND ni doseženo

ROG razmerje ogroženosti (razmerja ogroženosti < 1 so v korist gefitiniba)

Študija IFUM je bila multicentrična, z enim krakom in je bila izvedena na kavkazijskih bolnikih (n = 106) z nedrobnoceličnim pljučnim rakom s pozitivnim statusom aktivacijskih, senzitivirajočih mutacij EGFR, s katero so potrdili, da je aktivnost gefitiniba podobna pri kavkazijski in azijski populaciji. ORR je bil, glede na pregled preiskovalcev, 70 %, mediana PFS pa je bila 9,7 mesecev. Ti podatki so podobni tistim, ki so bili poročani v študiji IPASS.

Stanje mutacije EGFR in klinične značilnosti

1.3.1	Gefitinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Klinične značilnosti, da oseba ni nikdar kadila, da ima histologijo adenokarcinoma in da je ženskega spola, so bile neodvisni napovedniki pozitivnega statusa mutacije EGFR v multivariatni analizi 786 bolnikov-belcev v študijah gefitiniba* (glejte preglednico 7). Tudi azijski bolniki imajo večjo incidenco tumorjev s pozitivnim statusom mutacije EGFR.

Preglednica 7: Povzetek multivariatne logistične regresijske analize za ugotovitev dejavnikov, ki neodvisno napovejo prisotnost mutacije EGFR, pri 786 bolnikih-belcih*

Dejavniki, ki napovejo prisotnost mutacije EGFR	Vrednost P	Obeti za mutacijo EGFR	Pozitivna napovedana vrednost (9,5 % celotne populacije ima mutacijo EGFR (M+))
Kajenje	< 0,0001	6,5-krat večji pri tistih, ki niso nikoli kadili, kot pri tistih, ki so kdaj kadili	28/70 (40 %) tistih, ki niso nikoli kadili, je M+ 47/716 (7 %) tistih, ki so kdaj kadili, je M+
Histologija	< 0,0001	4,4-krat večji pri adenokarcinomu kot pri neadenokarcinomu	63/396 (16 %) bolnikov s histologijo adenokarcinoma je M+ 12/390 (3 %) bolnikov s histologijo neadenokarcinoma je M+
Spol	0,0397	1,7-krat večji pri ženskah kot pri moških	40/235 (17 %) žensk je M+ 35/551 (6 %) moških je M+

*iz študij INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi je absorpcija zmerno počasna in največja koncentracija gefitiniba v plazmi se praviloma pojavi od 3 do 7 ur po uporabi. Povprečna absolutna biološka uporabnost pri onkoloških bolnikih je 59 %. Hrana izpostavljenosti gefitinibu ne spremeni bistveno. Zdravim prostovoljcem, ki so jim v preskušanju vzdrževali pH v želodcu nad pH 5, se je izpostavljenost gefitinibu zmanjšala za 47 %, verjetno zaradi slabše topnosti gefitiniba v želodcu (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve gefitiniba v stanju dinamičnega ravnovesja je 1400 litrov, kar kaže na izdatno porazdelitev v tkiva. Vezava na beljakovine v plazmi je približno 90 %. Gefitinib se veže na serumski albumin in alfa1-kisli glikoprotein.

Podatki *in vitro* kažejo, da je gefitinib substrat membranske transportne beljakovine Pgp.

Biotransformacija

Podatki *in vitro* kažejo, da sta CYP3A4 in CYP2D6 glavna izoencima P450, vključena v oksidativno presnovo gefitiniba.

Študije *in vitro* so pokazale omejen potencial gefitiniba za zaviranje CYP2D6. Gefitinib v študijah na živalih ne kaže učinkov na indukcijo encimov in (*in vitro*) ne zavira pomembno nobenega drugega encima citokroma P450.

Gefitinib se pri človeku izdatno presnovi. V iztrebkih so povsem identificirali 5, v plazmi pa 8 presnovkov. Glavni identificirani presnovek je O-desmetilgefitinib. Ta zavre prek EGRF stimulirano rast celic 14-krat manj močno kot gefitinib in pri miših ne zavira rasti tumorskih celic. Zato ni verjetno, da bi prispeval h kliničnemu delovanju gefitiniba.

In vitro je ugotovljeno, da O-dezmetilgefitinib nastaja z delovanjem CYP2D6. Vlogo CYP2D6 v presnovnem očistku gefitiniba so ocenili v kliničnem preskušanju pri zdravih prostovoljcih,

1.3.1	Gefitinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

genotipiziranih glede statusa CYP2D6. Pri slabih presnavljalcih niso ugotovili merljive koncentracije O-dezmetilgefitiniba. Ravni izpostavljenosti gefitinibu, dosežene v skupini izrazitih in slabih presnavljalcev so bile široke in so se prekrivale, a povprečna izpostavljenost gefitinibu je bila v skupini slabih presnavljalcev 2-krat večja. Večja povprečna izpostavljenost, ki jo lahko dosežejo posamezniki brez aktivnega CYP2D6, bi lahko bila klinično pomembna, ker so neželeni učinki povezani z odmerkom in izpostavljenostjo.

Izločanje

Gefitinib se izloči predvsem v obliki presnovkov v blatu; na račun odstranjevanja gefitiniba in presnovkov skozi ledvice gre manj kot 4 % uporabljenega odmerka.

Celotni plazemski očistek gefitiniba je približno 500 ml/min in povprečni terminalni razpolovni čas je pri onkoloških bolnikih 41 ur. Uporaba gefitiniba enkrat na dan povzroči od 2- do 8-kratno kopičenje; izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena po 7 do 10 odmerkih. V stanju dinamičnega ravnovesja se koncentracija v krožeči plazmi v 24-urnem odmernem intervalu praviloma ohrani znotraj 2- do 3-kratnega območja.

Posebne populacije

Analize populacijskih farmakokinetičnih podatkov onkoloških bolnikov niso pokazale povezanosti med napovedano najnižjo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja ter bolnikovo starostjo, telesno maso, spolom, etnično pripadnostjo ali očistkom kreatinina (nad 20 ml/min).

Okvara jeter

V odprti študiji I. faze z enkratnim odmerkom 250 mg gefitiniba pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter zaradi ciroze (razvrstitev po Child-Pughu) so v vseh skupinah ugotovili večjo izpostavljenost v primerjavi z zdravimi primerjalnimi osebami. Pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro jeter so ugotovili v povprečju 3,1-krat večjo izpostavljenost gefitinibu. Noben bolnik ni imel raka, vsi so imeli cirozo in nekateri so imeli hepatitis. To povečanje izpostavljenosti bi lahko bilo klinično pomembno, ker so neželeni učinki povezani z odmerkom in izpostavljenostjo gefitinibu.

Gefitinib so ocenili v kliničnem preskušanju 41 bolnikov s čvrstimi tumorji in normalnim delovanjem jeter ali zmerno do hudo okvaro jeter (razvrščeno po izhodiščnih stopnjah Skupnih meril toksičnosti [Common Toxicity Criteria] za AST, alkalno fosfatazo in bilirubin) zaradi metastaz na jetrih. Ugotovili so, da so bili po uporabi 250 mg gefitiniba na dan čas do stanja dinamičnega ravnovesja, celotni plazemski očistek (C_{maxSS}) in izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja (AUC_{24SS}) podobni v skupinah z normalnim in zmerno okvarjenim delovanjem jeter. Podatki 4 bolnikov s hudo okvaro jeter zaradi metastaz na jetrih kažejo, da je izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja tudi pri teh bolnikih podobna kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neželeni učinki, ki jih niso opazili v kliničnih študijah, opaženi pa so bili pri kliničnih stopnjah izpostavljenosti v študijah na živalih in bi lahko bili pomembni za klinično uporabo, so:

- atrofija roženičnega epitelija in translucence roženice
- renalna papilarna nekroza
- hepatocelularna nekroza in eozinofilna sinusoidalna infiltracija z makrofagi

Podatki iz predkliničnih (*in vitro*) študij kažejo, da lahko gefitinib zavre akcijski potencial repolarizacijskega procesa srca (npr. interval QT). Klinične izkušnje ne kažejo vzročne povezave med podaljšanjem intervala QT in gefitinibom.

Pri podganah je bilo pri odmerku 20 mg/kg/dan opaženo zmanjšanje plodnosti.

1.3.1	Gefitinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Objavljene študije kažejo, da se pri genetsko spremenjenih miših, ki nimajo izraženega EGFR, pojavljajo razvojne hibe, povezane z nedozorelostjo epitelija v številnih organih, vključno s kožo, prebavili in pljuči. Če je bil gefitinib pri podganah uporabljen med obdobjem organogeneze, tudi z največjim odmerkom (30 mg/kg/dan) niso ugotovili učinkov na embrio-fetalni razvoj, pri kuncih pa se je pri odmerkih 20 mg/kg/dan in več pojavilo zmanjšanje telesne mase plodov. Pri drugih živalskih vrstah spojina ni izzvala malformacij. Če je bil uporabljen pri podganah med celotno gestacijo in kotenjem, se je pri odmerku 20 mg/kg/dan skrajšalo preživetje mladičev.

Po peroralni uporabi s C-14 označenega gefitiniba pri doječih podganah 14 dni po skotitvi je bila koncentracija radioaktivnosti v mleku od 11- do 19-krat večja kot v krvi.

Gefitinib ni pokazal genotoksičnega potenciala.

Dveletna študija kancerogenosti pri podganah je pokazala majhno, toda statistično značilno povečanje incidence hepatocelularnih adenomov pri podganjih samcih in samicah ter hemangiosarkomov mezenteričnih bezgavk pri podganjih samicah samo pri največjem odmerku (10 mg/kg/dan). Hepatocelularne adenome so ugotovili tudi v 2-letni študiji kancerogenosti pri miših. Pokazala je majhno povečanje incidence tega izsledka pri mišjih samcih, ki so dobivali srednji odmerek in pri mišjih samicah in samicah, ki so dobivali visoki odmerek. Ti učinki so dosegli statistično značilnost pri mišjih samicah, ne pa pri samcih. Na ravni brez učinka pri miših in podganah ni bilo meje klinične izpostavljenosti. Klinični pomen teh izsledkov ni znan.

Rezultati študije fototoksičnosti *in vitro* so pokazali, da gefitinib morda ima fototoksičen potencial.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

natrijev lavrilsulfat
laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
povidon
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat

Obloga tablete

polivinilalkohol
makrogol
smukec
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

PI_Text008006_2	- Updated:	Page 16 of 17
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Gefitinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Perforiran ali neperforiran pretisni omot iz OPA/Alu/PVC-Alu
Škatle s 30 in 90 tabletami ter s 30 x 1 in 90 x 1 tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/18/02502/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve: 14. 11. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23. 10. 2021