

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Phrompo 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 monohidrata.

Ena tableta vsebuje 1,9 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tablete

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Phrompo je indicirano za samostojno zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC – *non-small cell lung cancer*) z aktivacijskimi mutacijami EGFR-TK (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

Priporočeno odmerjanje zdravila Phrompo je ena 250-miligramska tableta enkrat na dan. Če bolnik pozabi vzeti odmerek, ga mora vzeti takoj, ko 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 Phrompo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili 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 povečano koncentracijo gefitiniba v plazmi. Takšne bolnike je treba natančno spremljati glede pojava neželenih

učinkov. Koncentracija v plazmi ni bila povečana pri bolnikih z zvišano aspartat aminotransferazo (AST), alkalno fosfatazo ali bilirubinom zaradi jetrnih metastaz (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

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

Starejši bolniki

Odmerka ni potrebno prilagoditi glede na starost bolnika (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 spremljati glede pojava neželenih učinkov (glejte poglavje 5.2).

Prilagoditev odmerka zaradi toksičnih učinkov

Pri bolnikih, ki imajo diarejo 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 še vedno ne prenašajo, je treba gefitinib ukiniti in razmisliti o alternativnem zdravljenju.

Način uporabe

Tableto je mogoče vzeti peroralno s hrano ali brez nje, vsak dan ob približno istem času. Tableto lahko bolnik pogoltne celo, z nekaj vode. Če uporaba celih tablet ni mogoča, se jih lahko jemlje v obliki disperzije v (negazirani) vodi. Drugih tekočin se ne sme uporabiti. Tableto je treba dati v pol kozarca pitne vode, ne da bi se jo zdrobilo. 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 s pol kozarca vode in vsebino popiti. Disperzijo je mogoče dati tudi po nazogastrični sondi ali gastrostomi.

4.3 Kontraindikacije

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

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ko presoimate o uporabi zdravila Phrompo 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), pridobljena iz krvi (plazme).

Za določanje EGFR mutacije 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 opažali 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 Phrompo prekiniti in bolnika takoj preiskati. Če je potrjena IBP, morate terapijo z zdravilom Phrompo končati in bolnika ustrezno zdraviti.

Japonska farmakoepidemiološka študija primerov s kontrolami je zajela 3.159 bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki so dobivali gefitinib ali kemoterapijo. Bolnike so spremljali do 12 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 – *computed tomography*) znake zmanjšanja normalnih pljuč ($\leq 50\%$), nedavno postavljeno (< 6 mesecev) diagnozo nedrobnoceličnega pljučnega raka, 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 za umrljivost večje, če so imeli naslednje dejavnike tveganja: kajenje, računalniško-tomografske znake zmanjšanja normalnih pljuč ($\leq 50\%$), že prej obstoječo IBP, višjo starost (≥ 65 let) in obsežne predele adherentne pljučne plevre ($\geq 50\%$).

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 zveča 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 spremljati glede pojava 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 H_2 , lahko zmanjšajo biološko uporabnost gefitiniba in njegovo koncentracijo v plazmi in tako zmanjšajo učinkovitost. Redno jemanje antacidov, uporabljenih blizu časa jemanja gefitiniba, ima 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.

Dodatni previdnostni ukrepi

Bolnikom naročite, da morajo takoj poiskati zdravniško pomoč, če se jim pojavi huda ali dolgotrajna diareja, navzea, bruhanje ali anoreksija, ker lahko vse to posredno povzroči 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.

V primeru potrjene diagnoze ulceroznega keratitisa je treba prekiniti zdravljenje z gefitinibom in razmisliti o ukinitvi zdravljenja, če 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 smrten). V preskušanju gefitiniba samega so poročali o še enem primeru krvavitve v osrednje živčevje pri otroku z ependimomom. Pri odraslih bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki dobivajo gefitinib, niso ugotovili večjega tveganja za možgansko krvavitev.

Pri bolnikih, ki so jih zdravili z gefitinibom, so poročali o posameznih primerih perforacije prebavil. V večini primerov je to povezano z drugimi znanimi dejavniki tveganja, npr. sočasnim jemanjem zdravil, kot so steroidi ali nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), anamnezo gastrointestinalnih razjed, starostjo, kajenjem, metastazami na črevesju na mestih perforacije.

Zdravilo Phrompo vsebuje laktozo

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Phrompo vsebuje premreženi natrijev karmelozat in natrijev lavrilsulfat

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

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 spremljati glede pojava 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 spremljati glede pojava 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

prostovoljnih zmanjšalo povprečno AUC gefitiniba za 83 % (glejte poglavje 4.4).

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 na ≥ 5 , je pri zdravih prostovoljnih zmanjšala povprečno AUC gefitiniba za 47 % (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Učinkovine, pri katerih koncentracijo v plazmi lahko spremeni gefitinib

Študije *in vitro* so pokazale, da ima gefitinib omejeno sposobnost zaviranja 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 poročali o zvišanju INR in/ali krvavitvah (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem ne zanosijo.

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 ljudi ni znano. Zdravila Phrompo 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 so poročali o asteniji. Zato morajo biti bolniki, ki se jim pojavi ta simptom, previdni pri vožnji in upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kumulativnem naboru podatkov kliničnih preskušanj III. faze ISEL, INTEREST in IPASS (2.462 bolnikov, zdravljenih z gefitinibom) so bili najpogosteje opisani neželeni učinki, ki so se pojavili pri več kot 20 % bolnikov, diareja in kožne reakcije (vključno z izpuščajem, aknami, suho kožo in pruritusom). Neželeni učinki se ponavadi pojavijo v prvem mesecu zdravljenja in so praviloma reverzibilni. Približno 8 % bolnikov je imelo hude neželene učinke (3. ali 4. stopnje po Skupnih merilih toksičnosti [CTC – *common toxicity criteria*]). 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.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Varnostne značilnosti, prikazane v preglednici 1, temeljijo na programu kliničnega razvoja gefitiniba in izkušnjah po prihodu zdravila na trg. Kjer je mogoče, so neželeni učinki v preglednici 1 razvrščeni po kategorijah pogostnosti na podlagi incidence primerljivih poročil o neželenih učinkih v kumulativnem naboru podatkov kliničnih preskušanj III. faze ISEL, INTEREST in IPASS (2.462 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki

Neželeni učinki po organskih sistemih in pogostnosti		
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosti	Blaga ali zmerna anoreksija (1. ali 2. stopnja po CTC)
Očesne bolezni	Pogosti	Konjunktivitis, blefaritis in suho oko*, večinoma blago (1. stopnja po CTC)
	Občasni	Erozija roženice, reverzibilna in včasih povezana z nepravilno rastjo trepalnic Keratitis (0,12 %)
Žilne bolezni	Pogosti	Krvavitve, kot so 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	Diareja, večinoma blaga ali zmerna (1. ali 2. stopnja po CTC)
		Bruhanje, večinoma blago ali zmerno (1. ali 2. stopnja po CTC)
		Navzea, večinoma blaga (1. stopnja po CTC)
		Stomatitis, večinoma blag (1. stopnja po CTC)
Pogosti	Dehidracija, ki je posledica diareje, navzee, bruhanja ali anoreksije	
	Suha usta*, večinoma blago (1. stopnja po CTC)	
Občasni	Pankreatitis	
	Perforacija prebavil	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Zelo pogosti	Zvišanje alanin aminotransferaze, večinoma blago do zmerno
	Pogosti	Zvišanje aspartat aminotransferaze, večinoma blago do zmerno
		Zvišanje celokupnega bilirubina, večinoma blago do zmerno
Občasni	Hepatitis**	
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	Kožne reakcije, večinoma 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
	Občasni	Sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije
	Redki	Bulozne spremembe, vključno s toksično epidermalno nekrolizo, Stevens-Johnsonovim sindromom in multiformnim eritemom
		Kožni vaskulitis
Bolezni sečil	Pogosti	Asimptomatsko laboratorijsko zvišanje kreatinina v krvi
		Proteinurija
		Cistitis
	Redki	Hemoragični cistitis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	Astenija, večinoma 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 in se je pojavil pri bolniku, ki je prejel 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 in se je pojavil pri bolniku, ki je dobival placebo.

V japonski postmarketinški spremljevalni študiji 3.350 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 izbire pri 1.217 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

Specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje gefitiniba ni. So pa v kliničnih preskušanjih I. faze manjše število bolnikov zdravili z dnevnimi odmerki do 1.000 mg. Opažali so večjo pogostnost in izrazitost nekaterih neželenih učinkov, predvsem diareje in kožnega izpuščaja. Neželene učinke, ki spremljajo preveliko odmerjanje, je treba zdraviti simptomatsko; zlasti hudo diarejo 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 farmakodinamični 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 EGFR v rakavi celici, je pomemben dejavnik, ki prispeva k rasti tumorskih celic, blokiranju apoptoze, povečanemu nastajanju angiogenetskih faktorjev in olajševanju metastaziranja.

Gefitinib je selektivni zaviralec majhnih molekul receptorja za epidermalni rastni dejavnik tirozin-kinaze. Je učinkovito zdravilo za bolnike, ki imajo tumorje z aktivacijskimi mutacijami tirozin-kinaze EGFR, ne glede na 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 zanesljivi podatki o odzivu, ki potrjujejo občutljivost za gefitinib; na primer razmerje ogroženosti (s 95-% IZ) za preživetje brez napredovanja bolezni je 0,489 (0,336; 0,710) za gefitinib v primerjavi s kemoterapijskim dvojčkom [WJTOG3405]. Podatki o odzivu na gefitinib so skromnejši 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 pljučnega raka, ki imajo senzitivirajoče mutacije kinaze EGFR, sčasoma razvije odpornost na gefitinib; mediani čas do napredovanja bolezni je 1 leto. V približno 60 % primerov je odpornost povezana s sekundarno mutacijo T790M, pri kateri pridejo kot naslednja izbira 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, kot je amplifikacija genov HER2 in MET, ter mutacije PIK3CA. Poleg tega je bila v 5 do 10 % primerov opisana fenotipska sprememba v drobnocelični pljučni rak.

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 1.060 presejanih bolnikov so bili za ocenjevanje primerni tako vzorci ctDNK kot vzorci tumorja. Objektivni delež odziva (ORR – *objective response rate*) 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: od 44 % do 74 %).

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

Merilo	Definicija	Delež v IFUM % (IZ)	IFUM N
Občutljivost	Delež tumorskih M+, ki so M+ na podlagi ctDNK	65,7 (55,8; 74,7)	105
Specifičnost	Delež tumorskih M-, ki so M- na podlagi 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 občutljivost 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 in so bili nekdanji blagi kadilci (kajenje so opustili pred ≥ 15 leti in so kadili ≤ 10 škatlic-let) ali pa 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 - <i>progression free survival</i>) ^{a,b}	Skupno preživetje ^{a,b}
Celotna	1.217	43,0 % v primerjavi z 32,2 % [5,3 %; 16,1 %]	ROG 0,74 [0,65; 0,85] 5,7 m v primerjavi s 5,8 m p < 0,0001	ROG 0,90 [0,79; 1,02] 18,8 m v primerjavi s 17,4 m p = 0,1087
Pozitiven status mutacije EGFR	261	71,2 % v primerjavi s 47,3 % [12,0 %; 34,9 %]	ROG 0,48 [0,36; 0,64] 9,5 m v primerjavi s 6,3 m p < 0,0001	ROG 1,00 [0,76; 1,33] 21,6 m v primerjavi z 21,9 m
Negativen status mutacije EGFR	176	1,1 % v primerjavi s 23,5 % [-32,5 %; -13,3 %]	ROG 2,85 [2,05; 3,98] 1,5 m v primerjavi s 5,5 m p < 0,0001	ROG 1,18 [0,86; 1,63] 11,2 m v primerjavi z 12,7 m
Neznan status mutacije EGFR	780	43,3 % v primerjavi z 29,2 % [7,3 %; 20,6 %]	ROG 0,68 [0,58; 0,81] 6,6 m v primerjavi	ROG 0,82 [0,70; 0,96] 18,9 m v primerjavi

	s 5,8 m	s 17,2 m
	p < 0,0001	

- ^a Prikazane so vrednosti za gefitinib v primerjavi s karboplatinom/paklitakselom.
- ^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 pozitivnim statusom mutacije 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 (KŽ) po FACT-L ^a %	Delež izboljšanja simptomov po LCS ^a %
Celotna	1.151	(48,0 % v primerjavi s 40,8 %) p = 0,0148	(51,5 % v primerjavi z 48,5 %) p = 0,3037
Pozitiven status mutacije EGFR	259	(70,2 % v primerjavi s 44,5 %) p < 0,0001	(75,6 % v primerjavi s 53,9 %) p = 0,0003
Negativen status mutacije EGFR	169	(14,6 % v primerjavi s 36,3 %) p = 0,0021	(20,2 % v primerjavi s 47,5 %) p = 0,0002

Rezultati indeksa izida 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 funkcionalna ocena zdravljenja pljučnega raka (FACT-L – *functional assessment of cancer therapy-lung*)
- LCS podlestvica pljučnega raka (LCD – *lung cancer subscale*)

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 pljučnim rakom, 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 pljučnim rakom, 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 ^{a,b}	Primarni opazovani dogodek Skupno preživetje ^{a,b}
Celotna	1.466	9,1 % v primerjavi s 7,6 % [-1,5 %; 4,5 %]	ROG 1,04 [0,93; 1,18] 2,2 m v primerjavi	ROG 1,020 [0,905; 1,150] ^c 7,6 m v primerjavi

			z 2,7 m p = 0,4658	z 8,0 m p = 0,7332
Pozitiven status mutacije EGFR	44	42,1 % v primerjavi z 21,1 % [-8,2 %; 46,0 %]	ROG 0,16 [0,05; 0,49] 7,0 m v primerjavi s 4,1 m p = 0,0012	ROG 0,83 [0,41; 1,67] 14,2 m v primerjavi s 16,6 m p = 0,6043
Negativen status mutacije EGFR	253	6,6 % v primerjavi z 9,8 % [-10,5 %; 4,4 %]	ROG 1,24 [0,94; 1,64] 1,7 m v primerjavi z 2,6 m p = 0,1353	ROG 1,02 [0,78; 1,33] 6,4 m v primerjavi s 6,0 m p = 0,9131
Azijci ^c	323	19,7 % v primerjavi z 8,7 % [3,1 %; 19,2 %]	ROG 0,83 [0,64; 1,08] 2,9 m v primerjavi z 2,8 m p = 0,1746	ROG 1,04 [0,80; 1,35] 10,4 m v primerjavi z 12,2 m p = 0,7711
Neazijci	1.143	6,2 % v primerjavi s 7,3 % [-4,3 %; 2,0 %]	ROG 1,12 [0,98; 1,28] 2,0 m v primerjavi z 2,7 m p = 0,1041	ROG 1,01 [0,89; 1,14] 6,9 m v primerjavi s 6,9 m p = 0,9259

^a Prikazane so vrednosti za gefitinib v primerjavi z docetakselom.

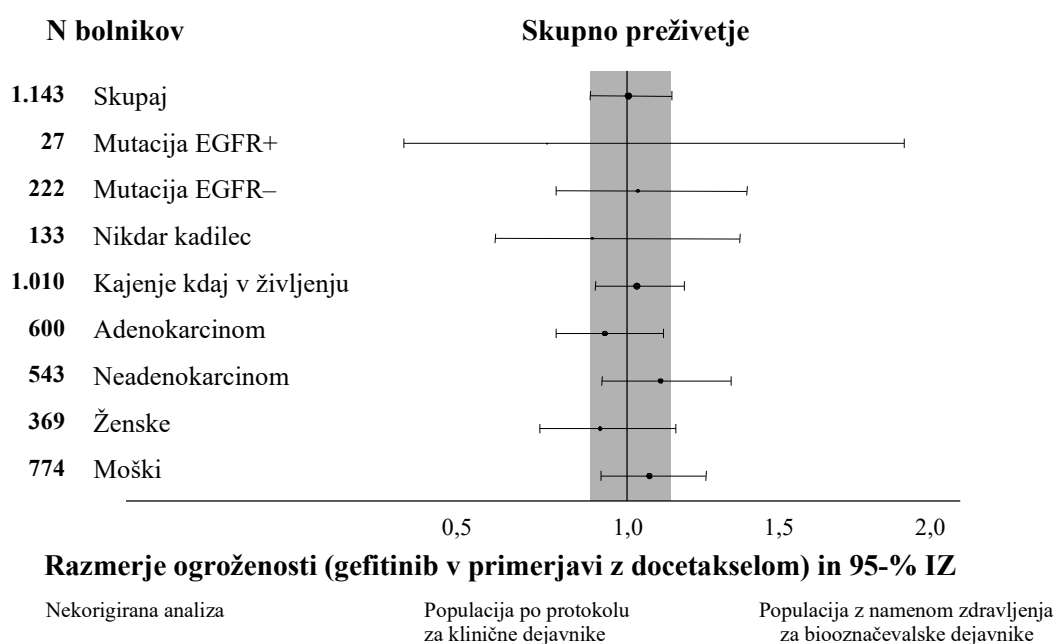
^b »m« predstavlja mediane v mesecih. Številke v oglatih oklepajih so 96-% intervali zaupanja za razmerje ogroženosti za skupno preživetje ROG v celotni populaciji, sicer pa 95-% intervali zaupanja za ROG.

^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)

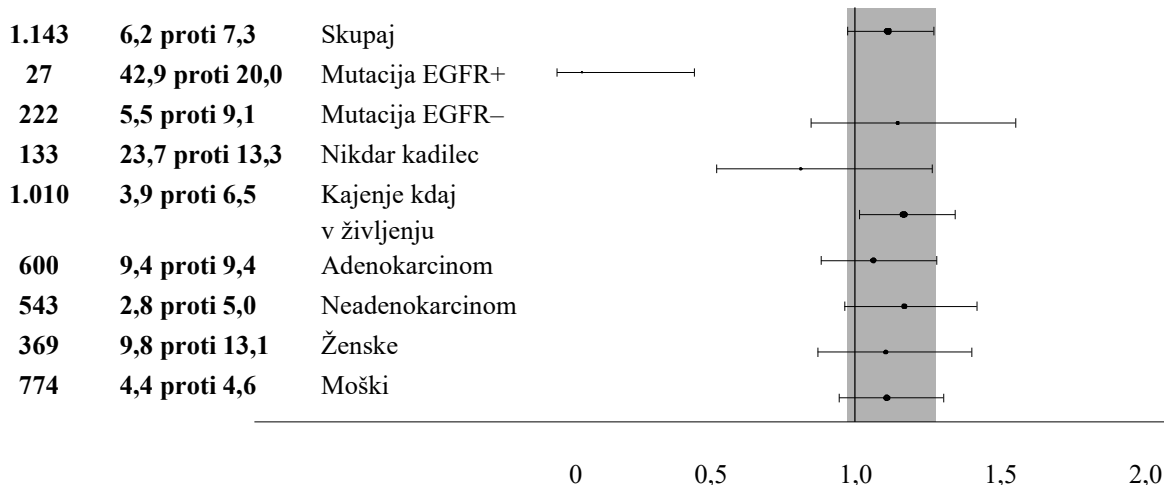
Sliki 1 in 2: Izidi učinkovitosti v podskupinah neazijskih bolnikov v študiji INTEREST (N bolnikov = število randomiziranih bolnikov)



Preživetje brez napredovanja bolezni

Objektivni delež odziva (%)

N bolnikov gefitinib v primerjavi z docetakselom



Razmerje ogroženosti (gefitinib v primerjavi z docetakselom) in 95-% IZ

Nekorrigirana analiza

Populacija, ocenjena glede odziva (»populacija EFR«)

Randomizirana študija III. faze ISEL je bila opravljena pri bolnikih z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, 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).

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 ^{a,b}	Primarni opazovani dogodek Skupno preživetje ^{a,b,c}
Celotna	1.692	8,0 % v primerjavi z 1,3 % [4,7 %; 8,8 %]	ROG 0,82 [0,73; 0,92] 3,0 m v primerjavi z 2,6 m p = 0,0006	ROG 0,89 [0,77; 1,02] 5,6 m v primerjavi s 5,1 m p = 0,0871
Pozitiven status mutacije EGFR	26	37,5 % v primerjavi z 0 % [-15,1 %; 61,4 %]	ROG 0,79 [0,20; 3,12] 10,8 m v primerjavi s 3,8 m p = 0,7382	ROG NI ND v primerjavi s 4,3 m
Negativen status mutacije EGFR	189	2,6 % v primerjavi z 0 % [-5,6 %; 7,3 %]	ROG 1,10 [0,78; 1,56] 2,0 m v primerjavi z 2,6 m p = 0,5771	ROG 1,16 [0,79; 1,72] 3,7 m v primerjavi s 5,9 m p = 0,4449
Nikdar kadilec	375	18,1 % v primerjavi z 0 % [12,3 %; 24,0 %]	ROG 0,55 [0,42; 0,72] 5,6 m v primerjavi z 2,8 m p < 0,0001	ROG 0,67 [0,49; 0,92] 8,9 m v primerjavi s 6,1 m p = 0,0124

Kajenje kdaj v življenju	1.317	5,3 % v primerjavi z 1,6 % [1,4 %; 5,7 %]	ROG 0,89 [0,78; 1,01] 2,7 m v primerjavi z 2,6 m p = 0,0707	ROG 0,92 [0,79; 1,06] 5,0 m v primerjavi s 4,9 m p = 0,2420
Azijci ^d	342	12,4 % v primerjavi z 2,1 % [4,0 %; 15,8 %]	ROG 0,69 [0,52; 0,91] 4,4 m v primerjavi z 2,2 m p = 0,0084	ROG 0,66 [0,48; 0,91] 9,5 m v primerjavi s 5,5 m p = 0,0100
Neazijci	1.350	6,8 % v primerjavi z 1,0 % [3,5 %; 7,9 %]	ROG 0,86 [0,76; 0,98] 2,9 m v primerjavi z 2,7 m p = 0,0197	ROG 0,92 [0,80; 1,07] 5,2 m v primerjavi 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 Stratificirani log-rang test za celotno; sicer Coxov model sorazmernih ogroženosti.

^d Azijska etnična pripadnost izključuje bolnike indijskega porekla in se nanaša na rasno poreklo skupine bolnikov in 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. Glede na pregled preiskovalcev je bil ORR 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

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 multivariantni 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 multivariantne 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 napovedna 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 in 2, IDEAL 1 in 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 ne vpliva bistveno na izpostavljenost gefitinibu. Zdravim prostovoljcem, ki so jim v preskušanju vzdrževali pH v želodcu nad 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 1.400 litrov, kar kaže na izdatno porazdelitev v tkiva. Vežava na beljakovine v plazmi je približno 90 %. Gefitinib se veže na serumski albumin in alfa-1-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 izločkih so povsem identificirali 5 presnovkov, v plazmi pa 8. Glavni identificirani presnovek je O-desmetil gefitinib. Ta zavre prek EGFR 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-desmetil gefitinib nastaja z delovanjem CYP2D6. Vlogo CYP2D6 v presnovnem očistku gefitiniba so ocenili v kliničnem preskušanju pri zdravih prostovoljcih, genotipiziranih glede statusa CYP2D6. Pri slabih presnavljalcih niso ugotovili merljive koncentracije O-desmetil gefitiniba. 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 preskušanjih, 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.

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.

2-letna 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 samcih in samicah, ki so dobivali visoki odmerek. Ti učinki so dosegli statistično značilnost pri mišjih samicah, ne pa tudi 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 ima gefitinib lahko 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 4000

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete zdravila Phrompo so pakirane v perforirani ali neperforirani pretisni omot iz oPA/Al/PVC-Al. Na voljo so škatle s 30 tabletami v pretisnih omotih ali s 30 x 1 tableto v pretisnih omotih za enkratni odmerek.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALKALOID-INT d.o.o.

Šlandrova ulica 4

1231 Ljubljana-Črnuče

Slovenija

tel.: +386 (0)1 300 42 90
faks: +386 (0)1 300 42 91
e-pošta: info@alkaloid.si

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

H/21/02816/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. 05. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4. 7. 2022