

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gefitinib Mylan 250 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 250 mg gefitynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jedna tabletki zawiera 161,0 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Brązowe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki o wymiarach około 11,1 mm × 5,6 mm z wytłoczonym napisem „250” na jednej stronie tabletki i drugą stroną gładką.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Gefitinib Mylan jest wskazany w monoterapii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywną mutacją EGFR-TK (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Gefitinib Mylan powinno być rozpoczynane i prowadzone przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leczenia przeciwnowotworowego.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Gefitinib Mylan to 250 mg (jedna tabletki) raz na dobę. W przypadku pominięcia dawki, powinna ona zostać przyjęta tak szybko, jak pacjent sobie o tym przypomni. Jeśli czas do zastosowania następnej dawki jest krótszy niż 12 godzin, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki. Pacjent nie powinien przyjmować podwójnej dawki (dwie dawki w tym samym czasie) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Gefitinib Mylan u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat. Stosowanie gefitynibu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu NDRP.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością wątroby (stopień B lub C w skali Child-Pugh) z powodu marskości wątroby występuje zwiększone stężenie gefitynibu w osoczu. Należy dokładnie monitorować tych pacjentów ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych.

Stężenie w osoczu nie zwiększało się u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), fosfatazy alkalicznej czy bilirubiny z powodu przerzutów w wątrobie (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jeśli wartość klirensu kreatyniny >20 ml/min. Dane dotyczące pacjentów z klirensem kreatyniny ≤ 20 ml/min. są ograniczone i zaleca się zachowanie ostrożności u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od wieku pacjenta (patrz punkt 5.2).

Osoby z genotypem wolnego metabolizmu CYP2D6

Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób z genotypem odpowiedzialnym za wolny metabolizm CYP2D6, należy jednak ściśle monitorować tych pacjentów z uwagi na działania niepożądane (patrz punkt 5.2).

Dostosowanie dawki w zależności od toksyczności

U pacjentów źle tolerujących działania niepożądane leku, takie jak biegunka lub reakcje skórne, zaleca się krótką przerwę w leczeniu (do 14 dni) i ponowne rozpoczęcie leczenia w dawce 250 mg (patrz punkt 4.8). U pacjentów, którzy nie tolerują leczenia po przerwie w terapii, należy zaprzestać stosowania gefitynibu i rozważyć inny sposób leczenia.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki przyjmować codziennie, mniej więcej o tej samej porze dnia; tabletkę można przyjąć z posiłkiem lub bez posiłku.

Tabletkę można połknąć w całości popijając wodą lub, jeśli przyjęcie całej tabletki nie jest możliwe, tabletkę można podać po rozpuszczeniu jej w wodzie (niegazowanej). Nie należy używać innych płynów.

Niepokruszoną tabletkę należy wrzucić do szklanki w połowie wypełnionej wodą. Raz na jakiś czas zamieszać wodę w szklance, aż tabletkę się rozpuści (może to trwać do 20 minut). Zawiesinę należy wypić niezwłocznie po przygotowaniu (tj. w ciągu 60 minut). Szklankę należy ponownie napełnić do połowy wodą i roztwór wypić. Roztwór można podawać także przez sondę nosowo-żołądkową lub gastrostomię.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rozważając zastosowanie produktu leczniczego Gefitinib Mylan w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsianego NDRP, istotne jest, aby u wszystkich pacjentów podjąć próby badania w celu wykrycia obecności mutacji EGFR w tkance nowotworowej. Jeżeli materiał z guza nowotworowego jest niezdatny do oceny, można wtedy wykorzystać krążący DNA nowotworu (ang. *circulating tumour DNA*, ctDNA) uzyskany z krwi (osocza).

W celu uniknięcia fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich wyników oznaczeń do określenia statusu mutacji EGFR w guzie nowotworowym lub na podstawie badania ctDNA należy stosować wyłącznie solidne, wiarygodne i czułe testy o udowodnionej przydatności (patrz punkt 5.1).

Choroba śródmiąższowa płuc (ChŚP)

Choroba śródmiąższowa płuc (ChŚP), która może mieć nagły początek, została zaobserwowana u 1,3% pacjentów otrzymujących gefitynib i w niektórych przypadkach prowadziła do zgonu (patrz punkt 4.8). W razie nasilenia się u pacjenta takich objawów jak duszność, kaszel i gorączka, należy przerwać leczenie produktem Gefitinib Mylan i natychmiast rozpocząć postępowanie diagnostyczne. Jeśli rozpoznano ŚChP, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Gefitinib Mylan i zastosować odpowiednie leczenie.

W badaniu farmakoepidemiologicznym przeprowadzonym w Japonii u 3159 pacjentów z NDRP otrzymujących gefitynib lub chemioterapię, obserwowanych przez 12 tygodni, stwierdzono następujące czynniki ryzyka wystąpienia ChŚP niezależnie od tego, czy pacjent otrzymywał gefitynib, czy chemioterapię: palenie tytoniu, zły stan ogólny ($PS \geq 2$), potwierdzone w tomografii komputerowej (TK) zmniejszenie ilości prawidłowego miąższu płucnego ($\leq 50\%$), niedługi czas od rozpoznania NDRP (< 6 miesięcy), istniejąca wcześniej ChŚP, starszy wiek (≥ 55 lat) i współistniejąca choroba serca. Zwiększone ryzyko wystąpienia ChŚP po zastosowaniu gefitynibu, w porównaniu z chemioterapią, występowało głównie podczas pierwszych 4 tygodni leczenia (skorygowany OR 3,8; 95% CI od 1,9 do 7,7), w późniejszym okresie względne ryzyko było mniejsze (skorygowany OR 2,5; 95% CI od 1,1 do 5,8). Ryzyko zgonu u pacjentów leczonych gefitynibem lub chemioterapią, u których wystąpiła ChŚP, było większe w grupie z następującymi czynnikami ryzyka: palenie tytoniu, potwierdzone w tomografii komputerowej (TK) zmniejszenie ilości prawidłowego miąższu płucnego ($\leq 50\%$), istniejąca wcześniej ChŚP, starszy wiek (≥ 65 lat), znaczne obszary przyrośnięte do opłucnej ($\geq 50\%$).

Hepatotoksyczność i zaburzenia czynności wątroby

Obserwowano nieprawidłowe wyniki badań diagnostycznych oceniających czynność wątroby (w tym zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, stężenia bilirubiny); niezbyt często zmiany występowały jako zapalenie wątroby (patrz punkt 4.8).

Były pojedyncze zgłoszenia dotyczące występowania niewydolności wątroby prowadzącej w niektórych przypadkach do zgonu.

Dlatego zaleca się okresową kontrolę czynności wątroby. Gefitynib należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzonymi zmianami czynności wątroby o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu. W przypadku ciężkich zmian należy rozważyć zaprzestanie leczenia.

Wykazano, że zaburzenia czynności wątroby z powodu marskości wątroby prowadzą do zwiększenia stężenia gefitynibu w osoczu (patrz punkt 5.2).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Substancje zwiększające aktywność izoenzymu CYP3A4 mogą zwiększać metabolizm gefitynibu i zmniejszać jego stężenie w osoczu.

Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania substancji zwiększających aktywność izoenzymu CYP3A4 (np. fenytoiny, karbamazepiny, ryfampicyny, barbituranów i produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)), ponieważ mogą obniżyć skuteczność leczenia (patrz punkt 4.5).

U niektórych pacjentów z genotypem odpowiedzialnym za wolny metabolizm CYP2D6 leczenie silnym inhibitorem izoenzymu CYP3A4 może spowodować zwiększenie stężenia gefitynibu w osoczu. Podczas rozpoczynania leczenia inhibitorem izoenzymu CYP3A4 pacjenta należy ściśle monitorować pod kątem wystąpienia działań niepożądanych związanych z gefitynibem (patrz punkt 4.5).

W przypadku niektórych pacjentów przyjmujących jednocześnie warfarynę zgłaszano krwawienie i (lub) zwiększone wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *international normalised ratio*, INR) (patrz punkt 4.5). U pacjentów przyjmujących jednocześnie warfarynę i gefitynib należy systematycznie kontrolować wartość INR lub czasu protrombinowego (ang. *prothrombin time*, PT).

Produkty lecznicze powodujące znaczne i długotrwałe zwiększenie pH soku żołądkowego, takie jak inhibitory pompy protonowej i antagoniści receptora H₂, mogą zmniejszać biodostępność i stężenie gefitynibu w osoczu, a tym samym zmniejszać jego skuteczność. Leki zobojętniające podawane regularnie o tej samej porze dnia co gefitynib mogą mieć podobne działanie (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Wyniki badania klinicznego fazy II z jednoczesnym zastosowaniem gefitynibu i winorelbiny wskazują, że gefitynib może nasilać neutropenię występującą po zastosowaniu winorelbiny.

Laktoza

Produkt leczniczy Gefitinib Mylan zawiera laktozę. Nie należy stosować tego produktu leczniczego u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy ani zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkce, co oznacza, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

Dalsze środki ostrożności

Należy poinformować pacjenta o konieczności niezwłocznego skontaktowania się z lekarzem w razie wystąpienia ciężkiej lub utrzymującej się biegunki, nudności, wymiotów lub braku łaknienia ze względu na ryzyko odwodnienia. W razie wystąpienia powyższych objawów należy zastosować właściwe leczenie (patrz punkt 4.8).

Jeżeli u pacjenta wystąpią nagle lub nasilające się objawy charakterystyczne dla zapalenia rogówki, takie jak stan zapalny oka, łzawienie, nadwrażliwość na światło, niewyraźne widzenie, ból i (lub) zaczerwienienie oka, należy niezwłocznie skontaktować się z okulistą.

W przypadku rozpoznania wrzodziejącego zapalenia rogówki należy wstrzymać leczenie gefitynibem, a jeśli objawy nie ustąpią lub pojawią się ponownie po wznowieniu leczenia gefitynibem, trzeba rozważyć trwałe zaprzestanie tej terapii.

W fazach I/II badania z zastosowaniem gefitynibu i leczenia napromienianiem u dzieci i młodzieży z nowo rozpoznany glejakiem pnia mózgu lub po niecałkowitym usunięciu złośliwego glejaka nadnamiotowego, w grupie 45 pacjentów włączonych do badania stwierdzono 4 przypadki (1 zakończony zgonem) krwotoku do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Kolejny przypadek krwotoku do OUN zgłoszono u dziecka z wyściółczakiem, które brało udział w badaniu z zastosowaniem samego gefitynibu. Nie stwierdzono, aby u dorosłych pacjentów z NDRP otrzymujących gefitynib istniało zwiększone ryzyko krwotoku mózgowego.

U pacjentów przyjmujących gefitynib zgłaszano perforację przewodu pokarmowego. W większości przypadków jest to związane z innymi znanymi czynnikami ryzyka, np. jednoczesnym stosowaniem produktów leczniczych, takich jak steroidy lub NLPZ, owrzodzeniem przewodu pokarmowego w wywiadzie, wiekiem, paleniem tytoniu lub przerzutami do jelita w miejscu perforacji.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Gefitynib jest metabolizowany przez izoenzymy CYP3A4 (przede wszystkim) i CYP2D6 cytochromu P450.

Substancje czynne, które mogą zwiększać stężenie gefitynibu w osoczu

Wyniki badań *in vitro* wykazały, że gefitynib jest substratem glikoproteiny P (Pgp). Dostępne dane nie wskazują, aby obserwacje *in vitro* miały znaczenie kliniczne.

Substancje, które hamują działanie izoenzymu CYP3A4, mogą zmniejszać klirens gefitynibu. Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami aktywności izoenzymu CYP3A4 (np. ketokonazolem,

pozakonazolem, worykonazolem, inhibitorami proteaz, klarytromycyną, telitromycyną) może zwiększać stężenie gefitynibu w osoczu. Wzrost ten może być klinicznie znaczący, ponieważ działania niepożądane są zależne od dawki i ekspozycji. Wzrost ten może być jeszcze większy u pacjentów z genotypem odpowiedzialnym za wolny metabolizm przez izoenzym CYP2D6. Wcześniejsze leczenie itrakonazolem (silnym inhibitorem izoenzymu CYP3A4) powodowało u zdrowych ochotników zwiększenie średniej powierzchni pola pod krzywą (AUC) gefitynibu o 80%. W sytuacji jednoczesnego leczenia silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 należy ściśle obserwować pacjentów ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z gefitynibem.

Brak jest dostępnych danych dotyczących jednoczesnego stosowania z inhibitorami izoenzymu CYP2D6, ale silne inhibitory tego enzymu mogą powodować około 2-krotne zwiększenie stężenia gefitynibu w osoczu u osób z szybkim metabolizmem CYP2D6 (patrz punkt 5.2). Jeśli rozpoczyna się jednoczesne leczenie silnym inhibitorem izoenzymu CYP2D6, należy ściśle obserwować pacjenta pod kątem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Substancje czynne, które mogą zmniejszać stężenie gefitynibu w osoczu

Substancje, które indukują aktywność izoenzymu CYP3A4, mogą zwiększać metabolizm i zmniejszać stężenie gefitynibu w osoczu, zmniejszając tym samym skuteczność gefitynibu. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktów leczniczych indukujących izoenzym CYP3A4 (np. fenytoiny, karbamazepiny, ryfampicyny, barbituranów lub ziela dziurawca (*Hypericum perforatum*)). Wcześniejsze leczenie ryfampicyną (silnie indukującą izoenzym CYP3A4) powodowało u zdrowych ochotników zmniejszenie średniej powierzchni pola pod krzywą (AUC) gefitynibu o 83% (patrz punkt 4.4).

Substancje, które powodują znaczne, trwałe zwiększenie pH soku żołądkowego, mogą zmniejszać stężenie gefitynibu w osoczu, zmniejszając tym samym skuteczność gefitynibu. Duże dawki krótkodziałających leków zobojętniających mogą mieć podobne działanie, jeśli są stosowane regularnie w porze zbliżonej do czasu zażywania gefitynibu. Jednoczesne stosowanie gefitynibu i ranitydyny w dawkach powodujących trwałe zwiększenie pH soku żołądkowego ≥ 5 u zdrowych ochotników powodowało zmniejszenie średniej powierzchni pola pod krzywą (AUC) gefitynibu o 47% (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Substancje czynne, których stężenie w osoczu może być zmienione przez gefitynib

Badania *in vitro* wykazały, że gefitynib ma ograniczony wpływ hamujący na izoenzym CYP2D6. W badaniu klinicznym pacjentom podawano jednocześnie gefitynib i metoprolol (lek metabolizowany przez izoenzym CYP2D6). Spowodowało to wzrost o 35% ekspozycji na metoprolol. Taki wzrost może być istotny w przypadku substancji o wąskim indeksie terapeutycznym będących substratami izoenzymu CYP2D6. Kiedy rozważa się zastosowanie substratów izoenzymu CYP2D6 jednocześnie z gefitynibem, należy wziąć pod uwagę modyfikację dawki substratu izoenzymu CYP2D6 zwłaszcza w przypadku produktów o wąskim indeksie terapeutycznym.

Gefitynib *in vitro* hamuje białko transportujące BCRP, ale kliniczne znaczenie tego działania nie jest znane.

Inne możliwe interakcje

W przypadku niektórych pacjentów przyjmujących jednocześnie warfarynę zgłaszano krwawienie i (lub) zwiększone wartości współczynnika INR (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Pacjentki w wieku rozrodczym powinny być poinformowane o konieczności stosowania skutecznych metod antykoncepcji w trakcie leczenia.

Ciąża

Brak jest dostępnych danych dotyczących stosowania gefitynibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu leczniczego Gefitinib Mylan nie należy stosować w ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy gefitynib przenika do mleka kobiet karmiących. Gefitynib i jego metabolity kumulowały się w mleku karmiących samic szczura (patrz punkt 5.3). Gefitynib jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią i dlatego należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas stosowania gefitynibu zgłaszano występowanie osłabienia. Dlatego pacjenci, u których występuje ten objaw, powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Z łącznych danych pochodzących z badań klinicznych fazy III ISEL, INTEREST i IPASS (2462 pacjentów leczonych gefitynibem) wynika, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z lekiem, stwierdzanymi u ponad 20% pacjentów, są biegunka i objawy skórne (w tym wysypka, trądzik, suchość skóry i świąd). Działania niepożądane występują zazwyczaj podczas pierwszego miesiąca leczenia i najczęściej są odwracalne.

U około 8% pacjentów wystąpiły ciężkie działania niepożądane (3. lub 4. stopnia według wspólnej skali toksyczności (ang. *common toxicity criteria*, CTC)).

U około 3% pacjentów przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych.

U 1,3% pacjentów wystąpiła choroba śródmiąższowa płuc (ChŚP), często ciężka (3. do 4. stopnia CTC). Zgłoszono przypadki zgonu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa przedstawiony w tabeli 1 opiera się na danych z zastosowania gefitynibu w badaniach klinicznych i po dopuszczeniu go do obrotu. Działania niepożądane przedstawione w tabeli 1 zostały w miarę możliwości podzielone według częstości występowania na podstawie łącznej analizy zgłoszeń porównywalnych działań niepożądanych z badań ISEL, INTEREST i IPASS (badania fazy III, 2462 pacjentów leczonych gefitynibem).

Częstość występowania działań niepożądanych została określona następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie działania niepożądane zostały przedstawione w kolejności zmniejszającego się nasilenia ciężkości.

Tabela 1 - Działania niepożądane

Działania niepożądane podzielone według układów i narządów oraz częstości		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bardzo często	brak łaknienia, łagodny do umiarkowanego (1. lub 2. stopnia CTC)
Zaburzenia oka	często	zapalenie spojówek, zapalenie powiek, suchość oka*, zwykle łagodne (1. stopnia CTC)
	niezbyt często	nadżerka rogówki, odwracalna i niekiedy współistniejąca z nieprawidłowym wzrostem rzęs

		zapalenie rogówki (0,12%).
Zaburzenia naczyniowe	często	krwawienia, takie jak krwawienie z nosa i krwimocz
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	często	śródmiażdżowa choroba płuc (1,3%), często ciężka (3. do 4. stopnia CTC). Zgłoszono przypadki zgonu.
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	biegunka, głównie łagodna i umiarkowana (1. lub 2. stopnia CTC)
		wymioty, głównie łagodne i umiarkowane (1. lub 2. stopnia CTC)
		nudności, głównie łagodne (1. stopnia CTC)
		zapalenie jamy ustnej, głównie łagodne (1. stopnia CTC)
	często	odwodnienie w związku z biegunką, nudnościami, wymiotami lub brakiem łaknienia
		suchość w jamie ustnej*, przeważnie łagodna (1. stopnia CTC)
niezbyt często	zapalenie trzustki	
	perforacja przewodu pokarmowego	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	bardzo często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, głównie łagodne do umiarkowanej
	często	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, głównie łagodne do umiarkowanej
		zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, głównie łagodne do umiarkowanego
	niezbyt często	zapalenie wątroby**
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo często	reakcje skórne, głównie łagodne lub umiarkowane (1. lub 2. stopnia CTC), wysypka krostkowa, niekiedy swędząca z suchą skórą, w tym również pęknięcia skórne, na podłożu rumienia
	często	zmiany w obrębie paznokci
		łysienie
	rzadko	reakcje alergiczne (1,1%), w tym obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka
		zmiany pęcherzowe, w tym: martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy
		zapalenie naczyń skórnych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	często	beobjawowe zwiększenie stężenia kreatyniny w badaniach laboratoryjnych
		białkomocz
		zapalenie pęcherza moczowego
	rzadko	krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często	osłabienie, przeważnie łagodne (1. stopnia CTC)
	często	gorączka

Częstość działań niepożądanych, które dotyczą nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych, odnosi się do pacjentów ze zmianą względem poziomu podstawowego o co najmniej 2 stopnie w skali CTC w przypadku istotnych parametrów takich badań.

* To działanie niepożądane może występować łącznie z innymi schorzeniami związanymi z suchością (głównie reakcjami skórnymi) obserwowanymi w przypadku gefitynibu.

** W pojedynczych zgłoszeniach opisano niewydolność wątroby prowadzącą w niektórych przypadkach do zgonu.

Choroba śródmiąższowa płuc (ChŚP)

W badaniu INTEREST częstość występowania działań niepożądanych związanych z ChŚP wynosiła 1,4% (10 pacjentów) w grupie gefitynibu, a 1,1% (8 pacjentów) w grupie docetakselu. W jednym przypadku działania niepożądanego związanego z ChŚP u pacjenta otrzymującego gefitynib nastąpił zgon.

W całej populacji badania ISEL częstość występowania działań niepożądanych związanych z ChŚP wynosiła około 1%. Większość działań niepożądanych związanych z ChŚP wystąpiło u pacjentów pochodzących z Azji, a częstość występowania ChŚP u pacjentów pochodzących z Azji leczonych gefitynibem i placebo wynosiła odpowiednio 3% i 4%. W jednym przypadku działania niepożądanego związanego z ChŚP, u pacjenta otrzymującego placebo, nastąpił zgon.

W badaniu oceniającym bezpieczeństwo, wykonanym po wprowadzeniu produktu do obrotu w Japonii, częstość występowania ChŚP w grupie 3350 pacjentów otrzymujących gefitynib wynosiła 5,8%. Odsetek przypadków działań niepożądanych związanych z ChŚP, w których wystąpił zgon, wynosił 38,6%.

W otwartym badaniu klinicznym fazy III (IPASS) z udziałem 1217 pacjentów pochodzenia azjatyckiego, w którym porównywano gefitynib i chemioterapię skojarzoną - karboplatyna + paklitaksel w leczeniu pierwszego rzutu u wybranych pacjentów z zaawansowanym NDRP, częstość występowania działań niepożądanych związanych z ChŚP wynosiła 2,6% w grupie leczonej gefitynibem i 1,4% w grupie leczonej karboplatyną i paklitakselem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Nie ma specyficznego leczenia w przypadku przedawkowania gefitynibu. W badaniach klinicznych fazy I ograniczona liczba pacjentów otrzymywała jednak produkt w dawce dobowej do 1000 mg. Obserwowano zwiększenie częstości i ciężkości nasilenia niektórych działań niepożądanych, głównie biegunki i wysypki skórnej. Działania niepożądane występujące w związku z przedawkowaniem powinny być leczone objawowo, szczególnie w przypadku ciężkiej biegunki należy zapewnić leczenie objawowe. W jednym badaniu klinicznym określona liczba pacjentów była leczona co tydzień dawkami od 1500 mg do 3500 mg. W badaniu tym ekspozycja na gefitynib nie zwiększała się wraz ze zwiększaniem dawki, działania niepożądane były przeważnie łagodne do umiarkowanych i odpowiadały znanemu profilowi bezpieczeństwa gefitynibu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej;
kod ATC: L01XE02

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Naskórkowy czynnik wzrostu (ang. *epidermal growth factor*, EGF) i jego receptor (ang. *epidermal growth factor receptor*, EGFR [HER1; ErbB1]) zostały zidentyfikowane jako główne czynniki odpowiedzialne za proces wzrostu i podziału w komórkach prawidłowych i nowotworowych. Aktywująca mutacja EGFR w komórce nowotworowej jest ważnym czynnikiem pobudzającym wzrost komórki, blokującym apoptozę, zwiększającym produkcję czynników angiogenezy i ułatwiającym proces tworzenia przerzutów.

Gefitynib jest wybiórczym, małowczątkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu i jest skutecznym sposobem leczenia u pacjentów z nowotworem z obecnością mutacji aktywującej domenę kinazy tyrozynowej EGFR, niezależnie od rzutu leczenia. Nie stwierdzono istotnego klinicznie działania u pacjentów z potwierdzonym brakiem mutacji EGFR w guzie.

Uzyskano solidne dane wykazujące wrażliwość na gefitynib w przypadku częstych mutacji aktywujących EGFR (delecje w egzonie 19; mutacja L858R); na przykład w porównaniu gefitynibu ze schematem chemioterapii dwulekowej iloraz ryzyka w przypadku czasu wolnego od progresji — HR (95% CI) — wyniósł 0,489 (0,336; 0,710) [WJTOG3405]. Dane dotyczące odpowiedzi na leczenie gefitynibem u chorych, u których w tkance nowotworowej stwierdzono mniej częste mutacje, są rzadsze; dostępne dane wskazują, że mutacje G719X, L861Q oraz S7681 są mutacjami związanymi z wrażliwością na leczenie gefitynibem, natomiast mutacja punktowa T790M lub insercje w egzonie 20 związane są z mechanizmami oporności na gefitynib.

Oporność

W przypadku większości guzów w NDRP z uwrażliwiającymi mutacjami kinazy EGFR wytworzy się oporność na leczenie gefitynibem, z medianą czasu do progresji choroby wynoszącą 1 rok. W około 60% przypadków oporność jest związana z wtórną mutacją T790M, w której inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR skierowane przeciwko T790M mogą być stosowane jako leczenie kolejnego rzutu. Inne możliwe mechanizmy oporności, zgłoszone w związku z leczeniem produktami leczniczymi blokującymi przewodzenie sygnału dla EGFR, obejmują: przewodzenie sygnału innym szlakiem, np. poprzez amplifikację genów HER2 oraz MET oraz mutacje genu PIK3CA. Zmiana fenotypu na drobnokomórkowy rak płuca była zgłaszana w 5 - 10% przypadków.

Krążący DNA komórek nowotworowych (ctDNA)

W badaniu IFUM status mutacji był badany w materiale z guza nowotworowego oraz w próbkach ctDNA pozyskanych z osocza przy użyciu zestawu testowego Therascreen EGFR RGQ PCR (Qiagen). Spośród 1060 pacjentów poddanych badaniu ocena zarówno ctDNA, jak i próbek z guza nowotworowego możliwa była u 652 pacjentów. Odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR) u pacjentów, u których stwierdzono dodatni wynik analizy na obecność mutacji w guzie nowotworowym i w ocenie ctDNA wyniósł 77% (95% CI: od 66% do 86%), a u tych, u których stwierdzono dodatni wynik na obecność mutacji wyłącznie w guzie nowotworowym - 60% (95% CI: od 44% do 74%).

Tabela 2 - Zestawienie wyjściowego statusu mutacji w odniesieniu do analizy próbek z guza nowotworowego oraz ctDNA u wszystkich poddanych badaniu pacjentów, u których możliwa była ocena z obu próbek

Miara	Definicja	Odsetek IFUM % (CI)	IFUM N
Czułość	Odsetek dodatnich wyników analizy ctDNA (M+) w obrębie dodatnich wyników analizy materiału z guza (M+)	65,7 (55,8; 74,7)	105

Swoistość	Odsetek ujemnych wyników analizy ctDNA (M-) w obrębie ujemnych wyników analizy materiału z guza (M-)	99,8 (99,0; 100,0)	547
-----------	--	--------------------	-----

Dane te są spójne z wynikami zaplanowanej *a priori* analizy zwiadowczej obejmującej podgrupę chorych z Japonii włączonych do badania IPASS (Goto 2012). W tym badaniu do analizy mutacji EGFR przy użyciu zestawu EGFR Mutation Test Kit (DxS) wykorzystano ctDNA pozyskany z surowicy, a nie z osocza (N = 86). W badaniu tym czułość wyniosła 43,1%, a swoistość wyniosła 100%.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie pierwszego rzutu

Randomizowane badanie kliniczne fazy III IPASS, w leczeniu pierwszego rzutu, przeprowadzono z udziałem pacjentów pochodzących z Azji¹ z zaawansowanym (stadium IIIB lub IV) NDRP o utkaniu gruczolowym, którzy w przeszłości palili papierosy w niewielkiej ilości (rzucili palenie ≥ 15 lat temu i palili ≤ 10 paczko-lat) lub nigdy nie palili (patrz tabela 3).

¹Chiny, Hongkong, Indonezja, Japonia, Malezja, Filipiny, Singapur, Tajwan i Tajlandia.

Tabela 3 - Ocena skuteczności gefitynibu w porównaniu z karboplatiną i paklitakselem w badaniu IPASS

Populacja	N	Odsetek odpowiedzi obiektywnych i przedział ufności 95% w przypadku różnicy między sposobami leczenia ^a	Pierwszorzędowy punkt końcowy czasu przeżycia wolnego od progresji ^{a,b}	Ogólny czas przeżycia ^{a,b}
Ogółem	1217	43,0% vs 32,2% [5,3%; 16,1%]	HR 0,74 [0,65; 0,85] 5,7 m vs 5,8 m p < 0,0001	HR 0,90 [0,79; 1,02] 18,8 m vs 17,4 m p = 0,1087
Z mutacją EGFR	261	71,2% vs 47,3% [12,0%; 34,9%]	HR 0,48 [0,36; 0,64] 9,5 m vs 6,3 m p < 0,0001	HR 1,00 [0,76; 1,33] 21,6 m vs 21,9 m
Bez mutacji EGFR	176	1,1% vs 23,5% [-32,5%; -13,3%]	HR 2,85 [2,05; 3,98] 1,5 m vs 5,5 m p < 0,0001	HR 1,18 [0,86; 1,63] 11,2 m vs 12,7 m
Mutacja EGFR nieznana	780	43,3% vs 29,2% [7,3%; 20,6%]	HR 0,68 [od 0,58 do 0,81] 6,6 m vs 5,8 m p < 0,0001	HR 0,82 [od 0,70 do 0,96] 18,9 m vs 17,2 m

a przedstawiono wartości porównania gefitynib vs karboplatyna + paklitaksel

b mediana w miesiącach „m”. Liczby w nawiasach kwadratowych to przedział ufności 95% dla współczynnika ryzyka

N liczba zrandomizowanych pacjentów

HR współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); współczynnik ryzyka < 1 oznacza, że gefitynib jest lepszy

Wyniki oceny jakości życia różniły się w zależności od statusu mutacji EGFR. W grupie pacjentów z mutacją EGFR leczonych gefitynibem u znacząco większej grupy pacjentów poprawiła się jakość życia i objawy raka płuca w porównaniu z grupą leczoną karboplatiną i paklitakselem (patrz tabela 4).

Tabela 4 - Wyniki badania jakości życia w przypadku gefitynibu w porównaniu z karboplatiną i paklitaksem w badaniu IPASS

Populacja	N	Odsetek poprawy w skali FACT-L QoL ^a %	Odsetek poprawy objawów w skali LCS ^a %
Ogółem	1151	(48,0% vs 40,8%) p = 0,0148	(51,5% vs 48,5%) p = 0,3037
Z mutacją EGFR	259	(70,2% vs 44,5%) p < 0,0001	(75,6% vs 53,9%) p = 0,0003
Bez mutacji EGFR	169	(14,6% vs 36,3%) p = 0,0021	(20,2% vs 47,5%) p = 0,0002

Wyniki wskaźnika wyniku badania potwierdzały wyniki uzyskane w skalach FACT-L i LCS.

a przedstawiono wartości porównania gefitynib vs karboplatyna + paklitaksel

N liczba pacjentów, u których możliwe było przeprowadzenie analizy jakości życia

QoL jakość życia (ang. *Quality of life*)

FACT-L czynnościowa ocena leczenia przeciwnowotworowego (ang. *Functional Assessment Cancer Therapy Lung*)

LCS podskala oceny raka płuca (ang. *Lung Cancer Subscale*)

W badaniu IPASS — u nieleczonych wcześniej pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z obecnością aktywującej mutacji kinazy tyrozynowej EGFR — wykazano, że zastosowanie gefitynibu przynosi większe korzyści w zakresie wskaźników, takich jak PFS, ORR, QoL czy szybkość ustępowania objawów choroby z nieistotną różnicą w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu z karboplatiną i paklitaksem.

Pacjenci uprzednio leczeni

Przeprowadzono randomizowane badanie kliniczne fazy III INTEREST u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami NDRP, którzy otrzymywali wcześniej chemioterapię na bazie platyny. W ogólnej populacji nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy między gefitynibem i docetaksem (75 mg/m²), jeśli chodzi o przeżycie całkowite, czas przeżycia wolny od progresji i odsetek odpowiedzi obiektywnych (patrz tabela 5).

Tabela 5 - Wyniki badania skuteczności gefitynibu w porównaniu z docetaksem w badaniu INTEREST

Populacja	N	Odsetek odpowiedzi obiektywnych i przedział ufności 95% w przypadku różnicy między sposobami leczenia ^a	Czas przeżycia wolny od progresji ^{a,b}	Pierwszorzędowy punkt końcowy ogólnego czasu przeżycia ^{a,b}
Ogółem	1466	9,1% vs 7,6% [-1,5%; 4,5%]	HR 1,04 [0,93; 1,18] 2,2 m vs 2,7 m p = 0,4658	HR 1,020 [0,905; 1,150] 7,6 m vs 8,0 m p = 0,7332
Z mutacją EGFR	44	42,1% vs 21,1% [-8,2%; 46,0%]	HR 0,16 [0,05; 0,49] 7,0 m vs 4,1 m p = 0,0012	HR 0,83 [0,41; 1,67] 14,2 m vs 16,6 m p = 0,6043
Bez mutacji EGFR	253	6,6% vs 9,8% [-10,5%; 4,4%]	HR 1,24 [0,94; 1,64] 1,7 m vs 2,6 m p = 0,1353	HR 1,02 [0,78; 1,33] 6,4 m vs 6,0 m p = 0,9131
Azjaci ^c	323	19,7% vs 8,7% [3,1%; 19,2%]	HR 0,83 [0,64; 1,08] 2,9 m vs 2,8 m	HR 1,04 [0,80; 1,35] 10,4 m vs 12,2 m

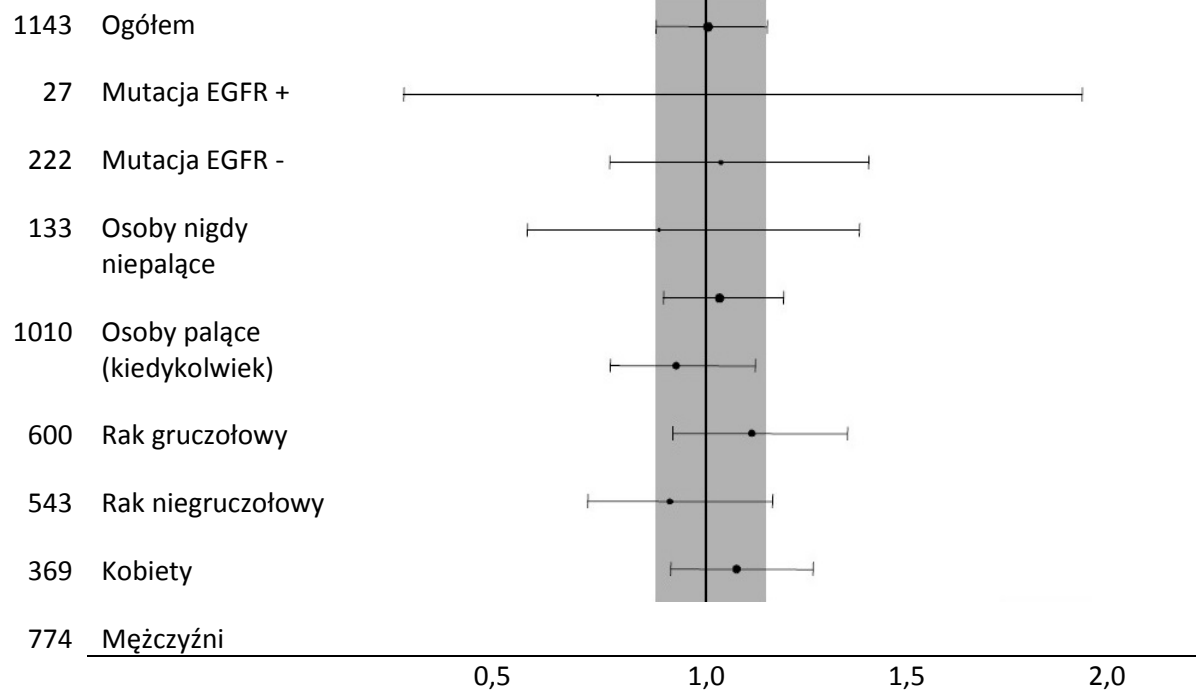
			p = 0,1746	p = 0,7711
Nie-Azjaci	1143	6,2% vs 7,3% [-4,3%; 2,0%]	HR 1,12 [0,98; 1,28]	HR 1,01 [0,89; 1,14]
			2,0 m vs 2,7 m	6,9 m vs 6,9 m
			p = 0,1041	p = 0,9259

- a przedstawiono wartości porównania gefitynib vs docetaksel
b mediana w miesiącach „m”. Liczby w nawiasach kwadratowych to przedział ufności 96% w przypadku ogólnego czasu przeżycia, HR w ogólnej populacji, a jeśli nie to przedział ufności 95% dla HR.
c przedział ufności całkowicie poniżej zakładanego limitu non inferiority 1,154
N liczba zrandomizowanych pacjentów
HR współczynnik ryzyka; współczynnik ryzyka < 1 oznacza, że gefitynib jest lepszy

Rysunek 1 i 2 — Wyniki badań skuteczności w podgrupach pacjentów nie-Azjatów w badaniu INTEREST (N = liczba pacjentów)

Ogólny czas przeżycia

N — liczba pacjentów



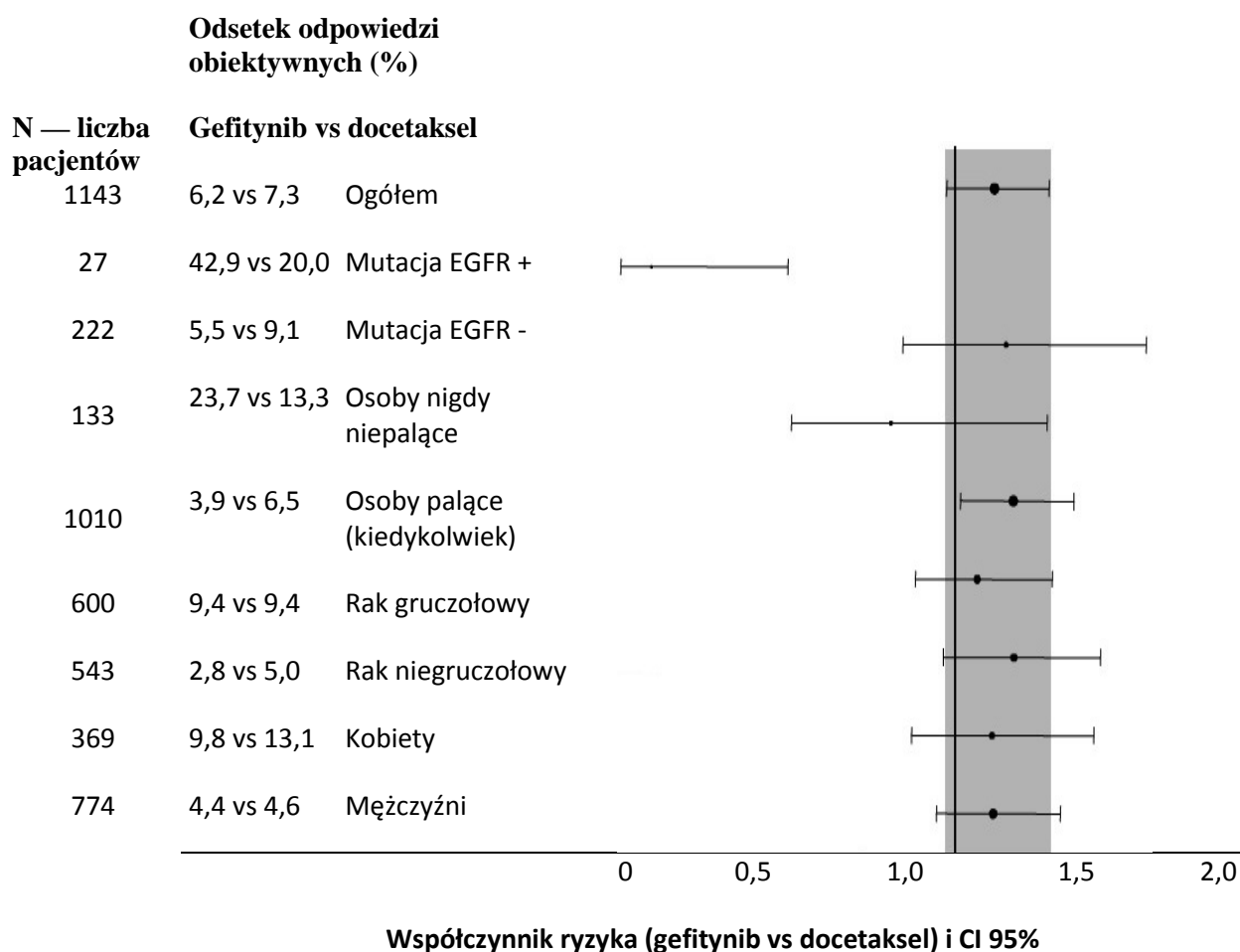
Współczynnik ryzyka (gefitynib vs docetaksel) i CI 95%

Analiza wyników nieskorygowanych

Populacja zgodna z protokołem dla czynników klinicznych

Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem dla biomarkerów

Czas przeżycia wolny od progresji



Analiza wyników nieskorygowanych

Populacja z odpowiedzią możliwą do oceny

Randomizowane badanie kliniczne fazy III ISEL było przeprowadzone u pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy otrzymywali wcześniej 1 lub 2 kursy chemioterapii i nie tolerowali ostatniego kursu leczenia lub nie zareagowali na niego. Gefitynib i najlepsze leczenie objawowe było porównywane z placebo i najlepszym leczeniem objawowym. W ogólnej populacji gefitynib nie wydłużał czasu przeżycia. Wyniki dotyczące czasu przeżycia były różne w zależności od palenia tytoniu i rasy (patrz tabela 6).

Tabela 6 - Wyniki skuteczności gefitynibu w porównaniu z placebo w badaniu ISEL

Populacja	N	Odsetek odpowiedzi obiektywnych i przedział ufności 95% w przypadku różnicy między sposobami leczenia ^a	Czas do niepowodzenia leczenia ^{a,b}	Pierwszorzędowy punkt końcowy ogólnego czasu przeżycia ^{a,b,c}
Ogółem	1692	8,0% vs 1,3% [4,7%; 8,8%]	HR 0,82 [0,73; 0,92] 3,0 m vs 2,6 m p = 0,0006	HR 0,89 [0,77; 1,02] 5,6 m vs 5,1 m p = 0,0871

Obecna mutacja EGFR	26	37,5% vs 0% [-15,1%; 61,4%]	HR 0,79 [0,20; 3,12] 10,8 m vs 3,8 m p = 0,7382	HR NC NR vs 4,3 m
Bez mutacji EGFR	189	2,6% vs 0% [-5,6%; 7,3%]	HR 1,10 [0,78; 1,56] 2,0 m vs 2,6 m p = 0,5771	HR 1,16 [0,79; 1,72] 3,7 m vs 5,9 m p = 0,4449
Osoby nigdy niepalące	375	18,1% vs 0% [12,3%; 24,0%]	HR 0,55 [0,42; 0,72] 5,6 m vs 2,8 m p < 0,0001	HR 0,67 [0,49; 0,92] 8,9 m vs 6,1 m p = 0,0124
Osoby palące (kiedykolwiek)	1317	5,3% vs 1,6% [1,4%; 5,7%]	HR 0,89 [0,78; 1,01] 2,7 m vs 2,6 m p = 0,0707	HR 0,92 [0,79; 1,06] 5,0 m vs 4,9 m p = 0,2420
Azjaci ^d	342	12,4% vs 2,1% [4,0%; 15,8%]	HR 0,69 [0,52; 0,91] 4,4 m vs 2,2 m p = 0,0084	HR 0,66 [0,48; 0,91] 9,5 m vs 5,5 m p = 0,0100
Nie-Azjaci	1350	6,8% vs 1,0% [3,5%; 7,9%]	HR 0,86 [0,76; 0,98] 2,9 m vs 2,7 m p = 0,0197	HR 0,92 [0,80; 1,07] 5,2 m vs 5,1 m p = 0,2942

a przedstawiono wartości porównania gefitynib vs placebo

b mediana w miesiącach „m”. Liczby w nawiasach kwadratowych to przedział ufności 95% dla współczynnika ryzyka.

c dla populacji ogólnej stratyfikowany test logarytmiczny rang, w innym wypadku model proporcjonalnego ryzyka Coxa

d w grupie pacjentów pochodzenia azjatyckiego nie uwzględniono pacjentów pochodzących z Indii i odnoszono się do rasy, a nie do miejsca urodzenia

N liczba zrandomizowanych pacjentów

NC nieliczony w przypadku współczynnika ryzyka dotyczącego ogólnego czasu przeżycia z powodu zbyt małej liczby zdarzeń

NR nie osiągnięto

HR współczynnik ryzyka; współczynnik ryzyka < 1 oznacza, że gefitynib jest lepszy

Badanie IFUM było nieporównawczą, jednoramienną próbą wielośrodkową przeprowadzoną na pacjentach rasy białej (n = 106) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z aktywującą mutacją w genie dla EGFR. Celem badania było potwierdzenie, że skuteczność gefitynibu jest taka sama dla rasy białej i żółtej. Odsetek odpowiedzi obiektywnych w ocenie badaczy wyniósł 70%, a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 9,7 miesiąca. Wyniki te są podobne do uzyskanych w badaniu IPASS.

Status mutacji EGFR i charakterystyka kliniczna

W analizie badań klinicznych nad gefitynibem* przeprowadzonej u 786 pacjentów rasy białej i uwzględniającej różne czynniki niezależnym czynnikiem klinicznym wskazującym na obecność mutacji EGFR okazały się być brak palenia tytoniu w wywiadzie, rak gruczołowy i płeć żeńska (patrz tabela 7). Guzy z mutacją EGFR częściej występują u pacjentów pochodzenia azjatyckiego.

Tabela 7 - Podsumowanie wieloczynnikowej analizy regresji logistycznej w celu identyfikacji niezależnych czynników klinicznych wskazujących na obecność mutacji EGFR u 786 pacjentów rasy białej*

Czynniki wskazujące na obecność mutacji EGFR	Wartość p	Szansa mutacji EGFR	Wartość pozytywnie predestynująca (u 9,5% ogólnej populacji występuje mutacja EGFR (M+))
Palenie tytoniu	< 0,0001	6,5 razy większa u osób nigdy niepalących niż u osób kiedykolwiek palących	U 28/70 (40%) osób nigdy niepalących M+. U 47/716 (7%) osób kiedykolwiek palących M+.
Histologia	< 0,0001	4,4 raza większa u osób z rakiem gruczołowym niż niegruczołowym	U 63/396 (16%) pacjentów z rakiem gruczołowym występuje M+. U 12/390 (3%) pacjentów z rakiem niegruczołowym występuje M+.
Płeć	0,0397	1,7 raza większa u kobiet niż u mężczyzn	U 40/235 (17%) kobiet M+. U 35/551 (6%) mężczyzn M+.

* Badania kliniczne: INTEREST, ISEL, INTACT 1 i 2, IDEAL 1 i 2, INVITE.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym gefitynib jest umiarkowanie wolno wchłaniany, a maksymalne stężenie gefitynibu w osoczu występuje zazwyczaj po 3–7 godzinach od zażycia. Średnia bezwzględna biodostępność u pacjentów z nowotworem wynosi 59%. Pokarm nie wpływa istotnie na ekspozycję na gefitynib. W badaniu przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników, gdy utrzymywano pH soku żołądkowego powyżej pH 5, ekspozycja na gefitynib zmniejszyła się o 47% prawdopodobnie ze względu na zaburzoną rozpuszczalność gefitynibu w żołądku (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji gefitynibu w stanie stacjonarnym wynosi 1400 l, co wskazuje na znaczną dystrybucję do tkanek. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 90%. Gefitynib wiąże się z albuminami osocza i kwaśną alfa1-glikoproteiną.

Dane z badań *in vitro* wskazują, że gefitynib jest substratem dla białka Pgp odpowiedzialnego za transport przez błonowy.

Metabolizm

Dane z badań *in vitro* wskazują, że izoenzymy CYP3A4 i CYP2D6 są głównymi izoenzymami układu cytochromu P450 biorącymi udział w metabolizmie tlenowym gefitynibu.

Badania *in vitro* wykazały, że gefitynib ma ograniczony wpływ hamujący na izoenzym CYP2D6. W badaniach na zwierzętach gefitynib nie wykazuje działania pobudzającego enzymy ani istotnego działania hamującego (badania *in vitro*) na jakikolwiek inny enzym układu cytochromu P450.

U ludzi gefitynib jest intensywnie metabolizowany. W pełni określono 5 metabolitów znajdujących się w wydzielinach i 8 występujących w osoczu. Głównym zidentyfikowanym metabolitem jest O-desmetylogefitynib. Ma on 14-krotnie słabsze działanie hamujące wzrost komórki powodowany przez pobudzenie EGFR, jak również nie wykazuje działania hamującego wzrost komórek guza u myszy. Dlatego wydaje się, że nie bierze on udziału w istotnym klinicznie działaniu gefitynibu.

W badaniach *in vitro* wykazano, że O-desmetylogefitynib powstaje z udziałem izoenzymu CYP2D6. Rola izoenzymu CYP2D6 w przemianach metabolicznych gefitynibu była określona w badaniu

klinicznym z udziałem zdrowych ochotników genotypowanych pod względem statusu tego izoenzymu. U osób wolno metabolizujących nie stwierdzono wykrywalnych stężeń O-desmetylogefitynibu. Zakresy ekspozycji stwierdzone u osób wolno i szybko metabolizujących były szerokie i częściowo pokrywały się, ale średnia ekspozycja na gefitynib była 2-krotnie większa u osób wolno metabolizujących. Większa średnia ekspozycja u osób z nieaktywnym izoenzymem CYP2D6 może mieć znaczenie kliniczne, ponieważ działania niepożądane są zależne od dawki i ekspozycji.

Eliminacja

Gefitynib jest wydalany głównie w postaci zmetabolizowanej z kałem, a mniej niż 4% podanej dawki jest wydalane przez nerki w postaci gefitynibu i jego metabolitów.

Całkowity klirens osoczowy gefitynibu wynosi mniej więcej 500 ml/min., a średni okres półtrwania u pacjentów z nowotworem wynosi 41 godzin. Podawanie gefitynibu raz na dobę powodowało 2–8-krotną kumulację, a typowa dla stanu stacjonarnej ekspozycja została osiągnięta po podaniu 7–10 dawek. W stanie stacjonarnym stężenie w osoczu jest 2–3-krotnie większe przez 24 godziny między kolejnymi dawkami.

Specjalne grupy pacjentów

W analizach uwzględniających dane farmakokinetyczne populacji pacjentów z nowotworem nie stwierdzono zależności między przewidywanym minimalnym stężeniem produktu leczniczego w stanie stacjonarnym a wiekiem, masą ciała, płcią, rasą czy wartością klirensu kreatyniny (powyżej 20 ml/min.).

Zaburzenia czynności wątroby

W otwartym badaniu fazy I przeprowadzonym z udziałem pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby z powodu marskości (zgodnie z klasyfikacją Child-Pugh), po podaniu pojedynczej dawki gefitynibu 250 mg obserwowano zwiększenie ekspozycji we wszystkich grupach w porównaniu z ekspozycją w grupie kontrolnej osób zdrowych. U osób z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby obserwowano średnio 3,1-krotne zwiększenie ekspozycji na gefitynib. U żadnego z pacjentów nie występował nowotwór, u wszystkich stwierdzano marskość, a u niektórych zapalenie wątroby. Zwiększenie ekspozycji może mieć znaczenie kliniczne, ponieważ działania niepożądane są zależne od dawki i ekspozycji na gefitynib.

Gefitynib był badany w grupie 41 pacjentów z litymi guzami nowotworowymi, którzy mieli prawidłową czynność wątroby albo umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (sklasyfikowane zgodnie z CTC w oparciu o stwierdzone na początku badania wartości AspAT, fosfatazy alkalicznej i bilirubiny) z powodu przerzutów do wątroby. Wykazano, że gdy podawano gefitynib w dawce 250 mg na dobę, czas do osiągnięcia stanu stacjonarnej, całkowity klirens osoczowy ($C_{max,ss}$) i ekspozycja na lek w stanie stacjonarnym ($AUC_{24,ss}$) były porównywalne w przypadku pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dane uzyskane od 4 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby z powodu przerzutów sugerują, że ekspozycja w stanie stacjonarnym u tych pacjentów jest zbliżona do ekspozycji u osób z prawidłową czynnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane, które nie występowały w badaniach klinicznych, natomiast były obserwowane u zwierząt po ekspozycji porównywalnej z ekspozycją kliniczną, i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej były następujące:

- zanik nabłonka rogówki i ścięczenie rogówki,
- martwica brodawek nerkowych,
- martwica komórek wątroby i nacieki eozynofilowe makrofagów w zatokach wątrobowych.

Dane z badań nieklinicznych (*in vitro*) wskazują, że gefitynib ma potencjalne działanie hamujące potencjału czynnościowego procesu repolaryzacji mięśnia serca (np. odstępu QT). Doświadczenie kliniczne nie wykazuje związku przyczynowego między wydłużeniem odstępu QT a gefitynibem.

U szczurów przy dawce 20 mg/kg/dobę obserwowano zmniejszenie płodności samic.

Wyniki opublikowanych badań wskazują, że genetycznie modyfikowane myszy, u których brak jest ekspresji EGFR, wykazują zaburzenia rozwojowe związane z niedojrzałością nabłonka w wielu narządach, w tym skórze, przewodzie pokarmowym i płucach. Gefitynib podawany szczurom w okresie organogenezy w największej dawce (30 mg/kg/dobę) nie wpływał na rozwój zarodków ani płodów. U królików otrzymujących dawki 20 mg/kg na dobę i większe stwierdzono jednak zmniejszoną masę ciała płodów. U żadnego z tych gatunków nie obserwowano występowania wad rozwojowych wywołanych przez podawany produkt leczniczy. Stosowany u szczurów w dawce 20 mg/kg na dobę w okresie ciąży i podczas porodu zmniejsza przeżycie nowo narodzonych szczurów.

Po doustnym podaniu, 14 dni po porodzie, karmiącym samicom szczura, znakowanego ¹⁴C gefitynibu stwierdzano, że radioaktywność mleka była 11–19 razy większa niż krwi.

Gefitynib nie wykazuje działania genotoksycznego.

W trwającym 2 lata badaniu nad potencjalnym działaniem rakotwórczym przeprowadzonym na szczurach obserwowano małe, ale statystycznie znaczące zwiększenie częstości występowania gruczolaka wątrobowokomórkowego u szczurów obu płci oraz naczyniakomięsaka krwionośnego węzłów chłonnych krezkowych u samic szczura tylko po największej zastosowanej dawce (10 mg/kg/dobę). W trwającym 2 lata badaniu rakotwórczości u myszy obserwowano także występowanie gruczolaka wątrobowokomórkowego, stwierdzając niewielkie zwiększenie częstości jego występowania u samców myszy po zastosowaniu średniej dawki i u myszy obu płci po zastosowaniu największej dawki. Poziom istotności statystycznej osiągnięto w grupie samic myszy, natomiast nie w grupie samców.

Dawki niewywołujące zmian u szczurów ani myszy były poza zakresem ekspozycji klinicznej. Znaczenie kliniczne tych działań nie jest znane.

Wyniki przeprowadzonego *in vitro* badania nad fototoksycznością wskazują, że gefitynib może mieć działanie fototoksyczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna (101)
Krospowidon (typu A)
Powidon (K30)
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

Powłoka tabletki

Alkohol poliwinylowy (E 1203)
Makrogol 4000 (E 1521)
Talk (E 553b)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek, czerwony (E 172)
Żelaza tlenek, żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PVC/PVDC/aluminium pakowane w tekturowe pudełka zawierające 30 tabletek powlekanych.

Perforowane blistry z PVC/PVDC/aluminium podzielone na pojedyncze dawki, pakowane w tekturowe pudełka zawierające 30×1 tabletek powlekanych.

Blistry mogą być pakowane w aluminiowe torebki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint Priest
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1321/001

EU/1/18/1321/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

27 września 2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27 września 2018 r.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.