

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gefitinib Glenmark, 250 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 250 mg gefitynibu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 161 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Każda tabletki zawiera 0,1 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Brązowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z liczbą „250” na jednej stronie, a druga strona gładka.

Tabletki powlekane mają średnicę około 11,1 mm, a grubość około 5,6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Gefitinib Glenmark 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 leczniczym Gefitinib Glenmark powinno być rozpoczynane i prowadzone przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leczenia przeciwnowotworowego.

Dawkowanie

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

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Gefitinib Glenmark u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostały ustalone. Gefitynib nie ma zastosowania u dzieci i młodzieży 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 działania niepożądane u tych pacjentów. Stężenie w osoczu nie było zwiększone u pacjentów z podwyższoną aktywnością aminotransferazy asparaginowej (AspAT), fosfatazy zasadowej lub ze zwiększonym stężeniem bilirubiny z powodu przerzutów w wątrobie (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jeśli wartość klirensu kreatyniny wynosi > 20 ml/min. Dane dotyczące pacjentów z klirensem kreatyniny wynoszącym ≤ 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 przy udziale enzymu CYP2D6

Nie ma konieczności specjalnego dostosowania dawki u osób z genotypem odpowiedzialnym za wolny metabolizm przy udziale enzymu CYP2D6, jednak należy bardzo dokładnie monitorować działania niepożądane u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Dostosowanie dawki w zależności od toksyczności

U pacjentów źle tolerujących biegunkę lub reakcje skórne, można te działania niepożądane opanować poprzez zastosowanie krótkiej przerwy w leczeniu (do 14 dni) i ponowne rozpoczęcie leczenia z zastosowaniem dawki 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

Tabletkę można stosować doustnie z posiłkiem lub bez posiłku, codziennie, mniej więcej o tej samej porze dnia. Tabletkę można połknąć w całości popijając wodą, lub jeśli połknięcie tabletki w całości nie jest możliwe, można ją przyjąć po rozpuszczeniu w wodzie (niegazowanej). Nie należy używać innych płynów. Tabletkę, bez kruszenia, należy wrzucić do szklanki w połowie wypełnionej wodą. Co jakiś czas należy zamieszać, aż tabletkę się rozpuści (może to trwać do 20 minut). Zawiesinę należy wypić niezwłocznie po przygotowaniu (tj. w ciągu 60 minut). Szklankę należy ponownie napęlić do połowy wodą i 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 Gefitynib w leczeniu miejscowo zaawansowanego NDRP lub NDRP z przerzutami, istotne jest, aby u wszystkich pacjentów podjąć próby oznaczenia obecności mutacji EGFR w tkance nowotworowej. Jeśli nie jest możliwa ocena materiału z guza nowotworowego, wtedy można 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 tylko solidny, wiarygodny i czuły test(y) o udowodnionej przydatności (patrz punkt 5.1).

Choroba śródmiąższowa płuc (ChŚP)

U 1,3% pacjentów otrzymujących gefitynib zaobserwowano wystąpienie śródmiąższowej choroby płuc. Początek choroby może być nagły, a w niektórych przypadkach nastąpił zgon pacjentów (patrz punkt 4.8). W razie nasilenia się u pacjentów objawów ze strony układu oddechowego, takich jak

dusznosc, kaszel i goraczka, nalezy przerwac leczenie produktem Gefitinib Glenmark i natychmiast rozpoczac postepowanie diagnostyczne. Jesli rozpoznano srodmiąszową chorobę płuc, nalezy przerwac stosowanie produktu leczniczego Gefitinib Glenmark i zastosowac odpowiednie leczenie.

W badaniu farmakoepidemiologicznym przeprowadzonym w Japonii, u 3159 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca otrzymujących gefitynib lub chemioterapię, obserwowanych przez 12 tygodni, stwierdzono następujące czynniki ryzyka wystąpienia choroby srodmiąszowej płuc (niezależnie od tego, czy pacjent otrzymywał gefitynib czy chemioterapię): palenie tytoniu, zły stan ogólny (ang. *performance status*, $PS \geq 2$), potwierdzone w tomografii komputerowej (CT) zmniejszenie ilości prawidłowego miąszu 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 1,9 do 7,7); w późniejszym okresie względne ryzyko było mniejsze (skorygowany OR 2,5; 95% CI 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 (CT) zmniejszenie ilości prawidłowego miąszu płucnego ($\leq 50\%$), istniejąca wcześniej choroba srodmiąszowa płuc, podeszły wiek (≥ 65 lat), znaczne obszary przyrośnięte do oplucnej ($\geq 50\%$).

Hepatotoksycznosc i zaburzenia czynności wątroby

Obserwowano nieprawidłowe wyniki badań diagnostycznych oceniających czynność wątroby (w tym zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginowej, stężenia bilirubiny), niezbyt często zmiany występowały jako objaw zapalenia wątroby (patrz punkt 4.8). Istnieją pojedyncze doniesienia dotyczące występowania niewydolności wątroby prowadzącej w niektórych przypadkach do zgonu. Dlatego zaleca się okresową kontrolę czynności wątroby. Gefitynib nalezy stosowac ostrożnie u pacjentów ze stwierdzonymi zmianami czynności wątroby o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu. W przypadku znacznego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych nalezy rozwazyc zaprzestanie leczenia gefitynibem.

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 enzymu CYP3A4, mogą zwiększacz metabolizm gefitynibu i zmniejszacz jego stężenie w osoczu. Dlatego nalezy unikac jednoczesnego stosowania substancji zwiększających aktywność enzymu CYP3A4 (np. fenytoiny, karbamazepiny, ryfampicyny, barbituranów i produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)), poniewaz mogą zmniejszacz skuteczność leczenia (patrz punkt 4.5).

U niektórych pacjentów z genotypem odpowiedzialnym za wolny metabolizm przy udziale enzymu CYP2D6, leczenie silnym inhibitorem enzymu CYP3A4 może spowodowacz wzrost stężenia gefitynibu w osoczu. Podczas rozpoczynania leczenia inhibitorem enzymu CYP3A4, pacjenta nalezy bardzo dokładnie monitorowacz pod kątem wystąpienia działacz niepożądanych związanych z gefitynibem (patrz punkt 4.5).

U niektórych pacjentów przyjmujących jednoczesnie warfarynę oraz gefitynib stwierdzano zwiększone wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) i (lub) krwawienia (patrz punkt 4.5). U pacjentów otrzymujących jednoczesnie warfarynę i gefitynib, nalezy regularnie kontrolowacz wartości czasu protrombinowego (PT) lub INR.

Produkty lecznicze powodujące znaczne i długotrwałe zwiększenie pH soku żołądkowego, takie jak inhibitory pompy protonowej i antagoniści receptora H_2 , mogą zmniejszacz biodostępność i stężenie gefitynibu w osoczu, a tym samym zmniejszacz jego skuteczność. Leki zobojętniające podawane regularnie w porze zbliżonej do podawania gefitynibu mogą mieć podobne działacz (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Wyniki badania klinicznego fazy II dotyczące jednoczesnego zastosowania gefitynibu i winorelbiny wskazują, że gefitynib może nasilać neutropenię występującą po zastosowaniu winorelbiny.

Laktoza

Produkt leczniczy Gefitinib Glenmark zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Produkt leczniczy Gefitinib Glenmark zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Inne środki ostrożności

Należy poinformować pacjenta o konieczności niezwłocznego skontaktowania się z lekarzem, jeśli wystąpi ciężka lub utrzymująca się biegunka, nudności, wymioty lub brak łaknienia, ze względu na możliwość odwodnienia. W razie wystąpienia powyższych objawów należy zastosować właściwe leczenie (patrz punkt 4.8).

Jeśli u pacjenta wystąpią nagle lub nasilą się objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na zapalenie rogówki, takie jak zapalenie oka, łzawienie, nadwrażliwość na światło, niewyraźne widzenie, ból i (lub) zaczerwienienie oka, należy niezwłocznie skontaktować się z okulistą.

Jeśli u pacjenta zostanie zdiagnozowane wrzodziejące zapalenie rogówki, należy wstrzymać podawanie gefitynibu, a jeśli objawy nie ustąpią lub pojawią się ponownie po wznowieniu leczenia gefitynibem, należy rozważyć całkowite zaprzestanie leczenia gefitynibem.

W badaniu fazy I/II 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 krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego (w jednym przypadku nastąpił zgon). Kolejny przypadek krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego stwierdzono u dziecka z wyściółczakiem, które brało udział w badaniu z zastosowaniem samego gefitynibu. Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego u dorosłych pacjentów z NDRP otrzymujących gefitynib.

U pacjentów stosujących gefitynib obserwowano perforacje przewodu pokarmowego. W większości przypadków jest to związane z innymi znanymi czynnikami ryzyka, takimi jak jednoczesne stosowanie steroidów lub produktów z grupy NLPZ, owrzodzenie przewodu pokarmowego w wywiadzie, wiek, palenie tytoniu lub przerzuty do jelita w miejscu perforacji.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Gefitynib jest metabolizowany przy udziale enzymu CYP3A4 (przede wszystkim) i enzymu CYP2D6 układu cytochromu P450.

Substancje czynne, które mogą zwiększać stężenie gefitynibu w osoczu

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

Substancje, które hamują CYP3A4 mogą zmniejszać klirens gefitynibu. Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami aktywności CYP3A4 (np. ketokonazolem, pozakonazolem, worykonazolem, inhibitorami proteaz, klarytromycyną, telitromycyną) może zwiększać stężenie gefitynibu w osoczu. Wzrost stężenia może mieć znaczenie kliniczne, ponieważ działania niepożądane są zależne od dawki i ekspozycji. Wzrost stężenia może być większy u osób z genotypem odpowiedzialnym za wolny metabolizm przy udziale enzymu CYP2D6. Wcześniejsze leczenie itrakonazolem (silnym inhibitorem CYP3A4) powodowało u zdrowych ochotników zwiększenie średniej powierzchni pola pod krzywą

AUC o 80%. Podczas jednoczesnego leczenia silnymi inhibitorami CYP3A4 należy bardzo dokładnie monitorować pacjentów ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych po gefitynibie.

Brak danych klinicznych dotyczących jednoczesnego stosowania z inhibitorami CYP2D6, jednak silne inhibitory tego enzymu mogą powodować około 2 razy większe stężenie gefitynibu u osób z szybkim metabolizmem przy udziale CYP2D6 (patrz punkt 5.2). Jeśli rozpoczyna się jednoczesne leczenie silnym inhibitorem CYP2D6, należy bardzo dokładnie monitorować pacjenta pod kątem możliwości wystąpienia działań niepożądanych.

Substancje czynne, które mogą zmniejszać stężenie gefitynibu w osoczu

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

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

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

Wyniki badań *in vitro* wykazały, że gefitynib w niewielkim stopniu hamuje enzym CYP2D6. W badaniu klinicznym pacjentom podawano jednocześnie gefitynib i metoprolol (lek metabolizowany przez enzym CYP2D6). Zaobserwowano zwiększenie ekspozycji na metoprolol o 35%. Wzrost stężenia może mieć znaczenie w przypadku substratów enzymu CYP2D6 o wąskim indeksie terapeutycznym. Kiedy rozważa się zastosowanie substratów enzymu CYP2D6 jednocześnie z gefitynibem, należy wziąć pod uwagę dostosowanie dawki substratu enzymu CYP2D6, szczególnie produktów o wąskim indeksie terapeutycznym.

W badaniach *in vitro* gefitynib hamuje białko transportujące BCRP, jednak znaczenie kliniczne tego działania jest nieznane.

Inne możliwe interakcje

U niektórych pacjentów przyjmujących jednocześnie warfarynę stwierdzano zwiększone wartości współczynnika INR i (lub) krwawienia (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

Brak 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 Glenmark nie należy stosować w ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas stosowania gefitynibu obserwowano osłabienie. Pacjenci, u których wystąpi ten objaw, powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Z łącznych danych pochodzących z badań klinicznych III fazy ISEL, INTEREST i IPASS (2462 pacjentów leczonych gefitynibem) wynika, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, 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, często o ciężkim przebiegu (3. do 4. stopnia w skali CTC). Stwierdzono przypadki zgonu z powodu śródmiąższowej choroby płuc.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa przedstawiony w tabeli 1 został opracowany na podstawie danych stosowania 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 klinicznych III fazy ISEL, INTEREST i IPASS (2462 pacjentów leczonych gefitynibem).

Częstości występowania działań niepożądanych została określona w następujący sposób: bardzo często $\geq 1/10$, często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie, działania niepożądane zostały przedstawione w kolejności malejącej ciężkości.

Tabela 1 Działania niepożądane

Działania niepożądane podzielone według układów i narządów oraz częstości występowania		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Brak łaknienia łagodny do umiarkowanego (1. lub 2. stopnia toksyczności w skali CTC).
Zaburzenia oka	Często	Zapalenie spojówek, zapalenie powiek, suchość oka*, zwykle łagodne (1. stopnia toksyczności w skali CTC).
	Niezbyt często	Nadżerka rogówki, odwracalna i czasami 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	Często	Śródmiąższowa choroba płuc (1,3%), często o ciężkim przebiegu (3.-4. stopnia toksyczności w skali CTC). Zgłaszano przypadki zgonu.
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, głównie łagodna lub umiarkowana (1. lub 2. stopnia toksyczności w skali CTC).
		Wymioty, głównie łagodne lub umiarkowane (1. lub 2. stopnia toksyczności w skali CTC).

		Nudności, głównie łagodne (1. stopnia toksyczności w skali CTC).
		Zapalenie jamy ustnej, głównie łagodne (1. stopnia toksyczności w skali CTC).
	Często	Odwodnienie, wtórne związane z biegunką, nudnościami, wymiotami lub brakiem łaknienia.
		Suchość w jamie ustnej*, przeważnie łagodna (1. stopnia toksyczności w skali CTC).
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki. Perforacje przewodu pokarmowego.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, głównie łagodne do umiarkowanego.
	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, głównie łagodne do umiarkowanego.
		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 toksyczności w skali CTC), wysypka krostkowa, czasami swędząca z suchą skórą, w tym pęknięcia skórne, o podłożu rumieniowym.
	Często	Zmiany w obrębie paznokci
		Łysienie
		Reakcje alergiczne (1,1%), w tym obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka.
	Niezbyt często	Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej
	Rzadko	Zmiany pęcherzowe, w tym martwicze toksyczne oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy.
Zapalenie naczyń krwionośnych skórnych		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Bezobjawowe 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 toksyczności w skali CTC).
	Często	Gorączka

Częstość działań niepożądanych związanych z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych dotyczy pacjentów, u których nastąpiła zmiana o 2 lub więcej stopni toksyczności w skali CTC dla poszczególnych badań.

*To działanie niepożądane może występować jednocześnie z suchością w innych miejscach (głównie skóry) po zastosowaniu gefitynibu.

**Dotyczy pojedynczych zgłoszeń niewydolności wątroby, prowadzącej w niektórych przypadkach do zgonu.

Choroba śródmiąższowa płuc (ChŚP ang. Interstitial Lung Disease, ILD)

W badaniu INTEREST częstość występowania zdarzeń zaliczanych do ChŚP wynosiła 1,4% (10 pacjentów) w grupie gefitynibu w porównaniu do 1,1% (8 pacjentów) w grupie docetakselu. W jednym przypadku zdarzenia zaliczanego do ChŚP wystąpił zgon u pacjenta otrzymującego gefitynib.

W całej populacji badania ISEL częstość występowania zdarzeń zaliczanych do ChŚP wynosiła około 1% w obu grupach. Większość zdarzeń zgłaszanych jako ChŚP wystąpiło u pacjentów pochodzących z Azji. Częstość występowania ChŚP u pacjentów pochodzących z Azji otrzymujących gefitynib i placebo wynosiła odpowiednio 3% i 4%. W jednym przypadku zdarzenia zaliczanego do ChŚP nastąpił zgon u pacjenta otrzymującego placebo.

W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym po wprowadzeniu produktu do obrotu w Japonii (3350 pacjentów), częstość występowania ChŚP w grupie pacjentów otrzymujących gefitynib wynosiła 5,8%. Odsetek przypadków zdarzeń zaliczonych do ChŚP, w których wystąpił zgon wynosił 38,6%.

W otwartym badaniu klinicznym III fazy (IPASS) z udziałem 1217 pacjentów pochodzenia azjatyckiego, w którym porównywano gefitynib i dwulekowej chemioterapii karboplatyną/paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu u wybranych pacjentów z zaawansowanym NDRP, częstość występowania zdarzeń zaliczonych do ChŚP wynosiła 2,6% w grupie leczonej produktem gefitynibem i 1,4% w grupie leczonej karboplatyną/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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma specyficznego leczenia w przypadku przedawkowania gefitynibu. Jednak w badaniach klinicznych I fazy ograniczona liczba pacjentów otrzymywała gefitynib w dawce dobowej do 1000 mg. Obserwowano zwiększenie częstości i ciężkości nasilenia niektórych działań niepożądanych, głównie biegunki i wysypek skórnych. Działania niepożądane występujące po przedawkowaniu należy leczyć objawowo; szczególnie w przypadku ciężkiej biegunki należy zapewnić leczenie. W jednym badaniu określona liczba pacjentów była leczona co tydzień dawkami od 1500 mg do 3500 mg. W tym badaniu ekspozycja na gefitynib nie zwiększała się wraz ze zwiększaniem dawki, działania niepożądane były przeważnie łagodne do umiarkowanych i były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa gefitynibu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania i aktywność farmakodynamiczna

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. Mutacja aktywująca EGFR w komórce nowotworowej jest ważnym czynnikiem pobudzającym wzrost komórki, blokującym apoptozę, zwiększającym produkcję czynników angiogenezy i ułatwiającym proces powstawania przerzutów.

Gefitynib jest wybiórczym, małowcząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora dla 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.

Istnieją solidne dane wykazujące wrażliwość na gefitynib w przypadku częstych mutacji aktywujących EGFR (delecje w egzonie 19; mutacja L858R); na przykład w porównaniu gefitynibu do schematu chemioterapii dwulekowej [WJTOG3405] iloraz ryzyk dla czasu wolnego od progresji - HR (95% CI) wyniósł 0,489 (0,336, 0,710). 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 S768L 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 ostatecznie pojawia 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, potencjalne mechanizmy oporności, zgłoszone w związku z leczeniem produktami leczniczymi blokującymi przewodzenie sygnału dla EGFR, obejmują: przewodzenie sygnału innym szlakiem, takim jak poprzez amplifikację genów HER2 oraz MET oraz mutacje genu PIK3CA. Zmianę fenotypu na drobnokomórkowy rak płuca również zgłaszano w 5-10% przypadków.

Krzążący 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 (ORR) u tych pacjentów, u których stwierdzono dodatni wynik analizy na obecność mutacji w guzie nowotworowym i w ocenie ctDNA wyniósł 77% (95% CI: 66% do 86%), a u tych, u których stwierdzono tylko dodatni wynik na obecność mutacji w guzie nowotworowym wyniósł 60% (95% CI: 44% do 74%).

Tabela 2 Zestawienie wyjściowego statusu mutacji w próbkach z guza nowotworowego oraz ctDNA u wszystkich badanych 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 rozpoznawczej 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%.

Bezpieczeństwo i skuteczność kliniczna

Leczenie pierwszego rzutu

Randomizowane badanie kliniczne III fazy IPASS, w leczeniu pierwszego rzutu, przeprowadzono z udziałem pacjentów pochodzących z Azji¹ z zaawansowanym (stadium IIIB lub IV) NDRP o utkaniu gruczołowym, 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, Hong Kong, Indonezja, Japonia, Malesja, Filipiny, Singapur, Tajwan i Tajlandia.

Tabela 3 Ocena skuteczności gefitynibu w porównaniu do leczenia karboplatyną/paklitakselem w badaniu IPASS

Populacja	N	Odsetek odpowiedzi obiektywnych i przedział ufności 95% dla różnicy pomiędzy sposobami leczenia ^a	Pierwszorzędowy punkt końcowy (PFS) Czas przeżycia wolny od progresji ^{a, b}	Ogólne przeżycie ^{a, b, c}
Ogólna	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
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 nieznaną	780	43,3% vs. 29,2% [7,3%, 20,6%]	HR 0,68 [0,58 do 0,81] 6,6 m vs. 5,8 m p < 0,0001	HR 0,82 [0,70 do 0,96] 18,9 m vs. 17,2 m

^a Przedstawiono wartości dla gefitynibu *versus* karboplatyna/paklitaksel.

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

N Liczba zrandomizowanych pacjentów.

HR Współczynnik ryzyka (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 do grupy leczonej karboplatyną/paklitakselem (patrz Tabela 4).

Tabela 4 Wyniki badania jakości życia dla gefitynibu w porównaniu do leczenia karboksypłaty/paklitakselem w badaniu IPASS

Populacja	N	Odsetek popraw w skali FACT-L QoL ^a %	Odsetek popraw objawów w skali LCS ^a
Ogólna	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 mierzone w skali TOI (ang. *Trial Outcome Index*) potwierdzały wyniki uzyskane w skali FACT-L i LCS

a Przedstawiono wartości dla gefitynibu *versus* karboplatyna/paklitaksel.

N Liczba pacjentów, u których możliwe było przeprowadzenie analizy jakości życia.

QoL Jakość życia.

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

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

W badaniu IPASS przeprowadzonym u nieleczonych wcześniej pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z obecnością mutacji aktywującej kinazę tyrozynową EFGR, wykazano, że zastosowanie gefitynibu przynosi większe korzyści w zakresie parametrów, takich jak czas przeżycia bez progresji, odsetek odpowiedzi obiektywnych, jakość życia, czy szybkości ustępowania objawów choroby z nieistotną różnicą w zakresie całkowitego przeżycia w porównaniu z karboplatyną/paklitakselem.

Pacjenci uprzednio leczeni

Przeprowadzono randomizowane badanie kliniczne III fazy INTEREST, u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami NDRP, którzy otrzymywali wcześniej chemioterapię związkami platyny. W ogólnej populacji nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy gefitynibem i docetakselem (75 mg/m²), w zakresie parametrów takich jak całkowite przeżycie, czas przeżycia wolny od progresji i odsetek odpowiedzi obiektywnych (patrz Tabela 5).

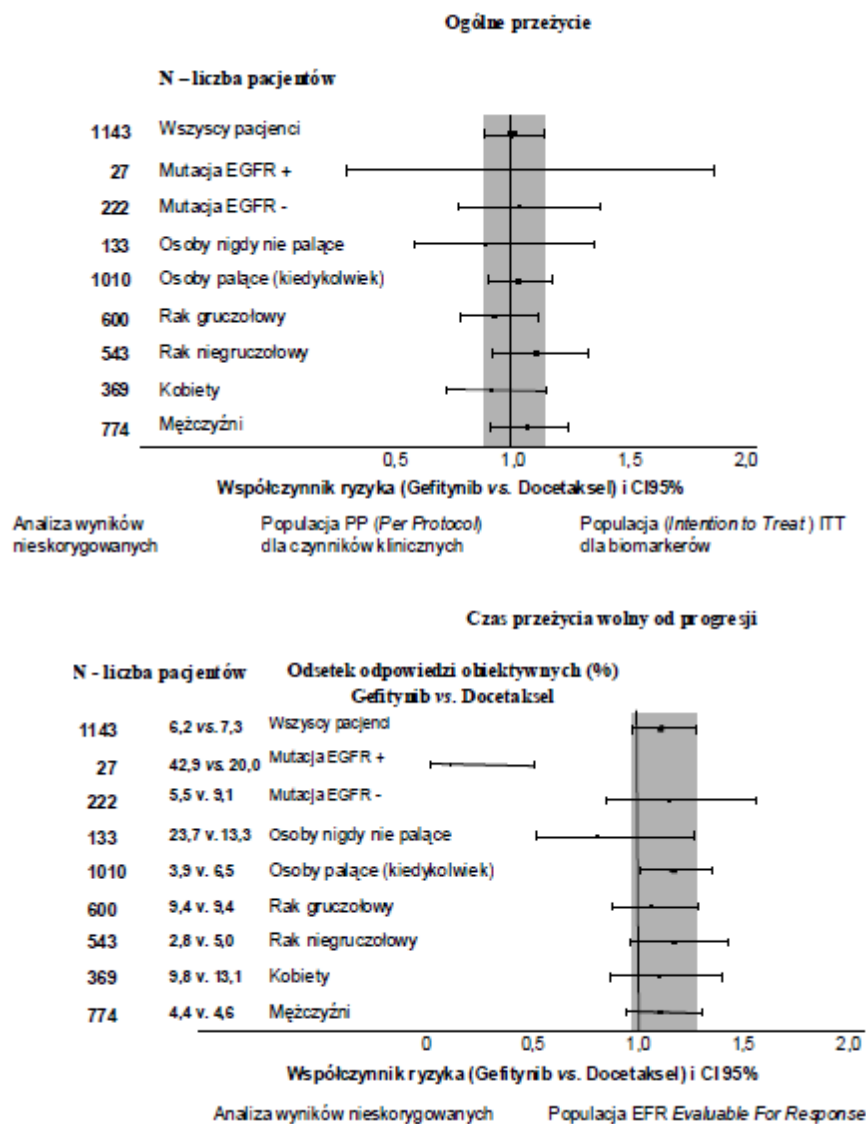
Tabela 5 Wyniki badania skuteczności gefitynibu w porównaniu do leczenia docetakselem w badaniu INTEREST

Populacja	N	Odsetek odpowiedzi obiektywnych i przedział ufności 95% dla różnicy pomiędzy sposobami leczenia	Czas przeżycia wolny od progresji ^{a,b}	Pierwszorzędowy punkt końcowy Ogólne przeżycie
Ogólna	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] ^c 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%	HR 0,83	HR 1,04

		[3,1%, 19,2%]	[0,64, 1,08] 2,9 m vs. 2,8 m p = 0,1746	[0,80, 1,35] 10,4 m vs. 12,2 m p = 0,7711
Nie Azjaci	1143	6,2% vs. 7,3% [-4,3%, 2,0%]	HR 1,12 [0,98, 1,28] 2,0 m vs. 2,7 m p = 0,1041	HR 1,01 [0,89, 1,14] 6,9 m vs. 6,9 m p = 0,9259

- a Przedstawiono wartości dla gefitynibu vs. docetaksel
b Mediana w miesiącach. Liczby w nawiasach kwadratowych to przedział ufności 96% dla ogólnego przeżycia, HR w ogólnej populacji lub, 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 randomizowanych pacjentów)



Randomizowane badanie kliniczne III fazy ISEL, było przeprowadzone u pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy otrzymywali wcześniej 1 lub 2 kursy chemioterapii i nie zareagowali lub nie tolerowali ostatniego kursu leczenia. Gefitynib i najlepsze leczenie objawowe było porównywane z placebo i najlepszym leczeniem objawowym. W ogólnej populacji gefitynib nie

wydłużał czasu przeżycia. Wyniki czasu przeżycia były różne w zależności od palenia tytoniu i rasy (patrz Tabela 6).

Tabela 6 Wyniki skuteczności gefitynibu versus placebo w badaniu ISEL

Populacja	N	Odsetek odpowiedzi obiektywnych i przedział ufności 95% dla różnicy pomiędzy sposobami leczenia ^a	Czas do niepowodzenia leczenia ^{a,b}	Pierwszorzędowy punkt końcowy Ogólne przeżycie ^{a,b,c}
Ogólna	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	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 nie palące	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 ^{c,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 dla gefitynibu versus placebo

b „m” oznacza medianę w miesiącach. Liczby w nawiasach kwadratowych to przedział ufności 95% dla HR

c Stratyfikowany test logarytmiczny rang dla populacji ogólnej, 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 Współczynnik ryzyka ogólnego przeżycia nieliczony z powodu zbyt małej liczby zdarzeń

NR Nie osiągnięto

HR Współczynnik ryzyka (współczynnik ryzyka < 1 oznacza, że gefitynib jest lepszy)

Badanie IFUM, wielośrodkowe, z jedną grupą badawczą, przeprowadzono z udziałem pacjentów rasy białej (n=106) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją aktywującą gen 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 bez progresji 9,7 miesiąca. Wyniki te są podobne do uzyskanych w badaniu IPASS.

Status mutacji EGFR i charakterystyka kliniczna

W analizie badań klinicznych z zastosowaniem gefitynibu*, przeprowadzonej u 786 pacjentów rasy kaukaskiej, uwzględniającej różne czynniki, niezależnym czynnikiem klinicznym wskazującym na obecność mutacji EGFR okazał 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 kaukaskiej.

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, które nigdy nie paliły niż u osób, które kiedykolwiek paliły	u 28/70 (40%) osób nigdy nie palących M+ u 47/716 (7%) osób kiedykolwiek palących M+
Histologia	<0,0001	4,4 razy 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 razy 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 wchłania się umiarkowanie wolno, a maksymalne stężenie gefitynibu w osoczu występuje zazwyczaj po 3 do 7 godzinach od zastosowania. 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 5, ekspozycja na gefitynib zmniejszyła się o 47%, prawdopodobnie ze względu na zaburzoną rozpuszczalność gefitynibu w żołądku (patrz punkt 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 alfa-1-glikoproteiną. Dane z badań *in vitro* wskazują, że gefitynib jest substratem dla białka Pg-p odpowiedzialnego za transport przez błonowy.

Metabolizm

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

Badania *in vitro* wykazały, że gefitynib ma ograniczony wpływ hamujący na enzym 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 pięć metabolitów znajdujących się w wydzielinach i 8 występujących w osoczu. Głównym zidentyfikowanym metabolitem jest

O-demetylogefitynib. Ma on 14 razy słabsze działanie hamujące wzrost komórki wywołany przez pobudzenie EGFR, jak również nie wykazuje działania hamującego wzrost komórek guza u myszy. Dlatego wydaje się, że nie przyczynia się istotnie klinicznie do działania gefitynibu.

W badaniach *in vitro* wykazano, że O-demetylogefitynib powstaje z udziałem CYP2D6. Rolę CYP2D6 w przemianach metabolicznych gefitynibu oceniano w badaniu klinicznym z udziałem zdrowych ochotników z określonym genotypem enzymu CYP2D6. U osób wolno metabolizujących nie stwierdzono wykrywalnych stężeń O-demetylogefitynibu. Zakresy ekspozycji stwierdzane u osób wolno i szybko metabolizujących były szerokie i częściowo pokrywały się, jednak średnia ekspozycja na gefitynib była 2 razy większa u osób wolno metabolizujących. Większa średnia ekspozycja u osób z nieaktywnym CYP2D6 może mieć znaczenie kliniczne, ponieważ działania niepożądane są zależne od dawki i ekspozycji.

Wydalanie

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

Całkowity klirens osoczowy gefitynibu wynosi około 500 ml/min, a średni okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z nowotworem wynosi 41 godzin. Podawanie gefitynibu raz na dobę powodowało 2 do 8 razy większą kumulację, a ekspozycje w stanie stacjonarnym wystąpiły po podaniu 7 do 10 dawek. W stanie stacjonarnym, stężenie w osoczu jest 2 do 3 razy większe, przez cały okres 24 godzin między kolejnymi dawkami.

Szczególne grupy pacjentów

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

Zaburzenia czynności wątroby

W otwartym badaniu I fazy przeprowadzonym z udziałem pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby z powodu marskości (zgodnie z klasyfikacją Child-Pugh), po podaniu gefitynibu w pojedynczej dawce 250 mg obserwowano zwiększenie ekspozycji we wszystkich grupach w porównaniu z ekspozycją u osób zdrowych. U osób z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby obserwowano średnio 3,1 razy większą ekspozycję 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 oceniano w badaniu klinicznym z udziałem 41 pacjentów z litymi guzami nowotworowymi, którzy mieli prawidłową czynność wątroby albo umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (sklasyfikowane według Wspólnej Skali Toksyczności – ang. *Common Toxicity Criteria*, CTC, w oparciu o stwierdzone na początku badania wartości AspAT, fosfatazy zasadowej i bilirubiny) z powodu przerzutów do wątroby. Wykazano, że gdy podawano gefitynib w dawce 250 mg na dobę, czas do osiągnięcia stanu stacjonarnego, całkowity klirens osoczowy ($C_{max,ss}$), ekspozycja na lek w stanie stacjonarnym (AUC_{24ss}), były porównywalne w obu grupach pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dane uzyskane od 4 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby z powodu przerzutów wskazują, 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, ale były obserwowane u zwierząt po ekspozycji porównywalnej do ekspozycji klinicznej, i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej to:

- 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. odcinek QT). Doświadczenie kliniczne nie wykazuje związku przyczynowego między wydłużeniem odstępu QT a gefitynibem.

U szczurów po dawce 20 mg/kg mc. na 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 mc. na dobę) nie wpływał na rozwój płodów, jednak u królików otrzymujących dawki 20 mg/kg mc. na dobę i większe stwierdzono zmniejszoną masę ciała płodów. U żadnego z tych gatunków nie obserwowano występowania wad rozwojowych wywołanych przez podawany lek. Stosowany u szczurów w dawce 20 mg/kg mc. na dobę w okresie ciąży i podczas porodu zmniejszał przeżycie nowo narodzonych szczurów.

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

Gefitynib nie wykazuje działania genotoksycznego.

W trwającym dwa lata badaniu działania rakotwórczego przeprowadzonym na szczurach obserwowano małe, ale statystycznie znamienne zwiększenie częstości występowania gruczolaka wątroby u szczurów obu płci oraz naczyniakomięsaka krwionośnego węzłów krezki u samic szczura tylko po największej zastosowanej dawce (10 mg/kg na dobę). W trwającym dwa lata badaniu działania rakotwórczego przeprowadzonym na myszach również obserwowano występowanie gruczolaka wątroby, stwierdzono niewielkie zwiększenie częstości jego występowania u samców myszy po zastosowaniu średniej dawki i u myszy obu płci po zastosowaniu największej dawki. Działanie to osiągnęło poziom istotności statystycznej w grupie samic myszy, natomiast w grupie samców nie osiągnęło znamienności statystycznej. Dawki niewywołujące zmian u szczurów ani myszy były poza zakresem ekspozycji klinicznej. Znaczenie kliniczne tych działań nie jest znane.

Wyniki badania fototoksyczności *in vitro* wskazują, że gefitynib może mieć działanie fototoksyczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

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

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy
Makrogol
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)

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

Blister PVC/PVDC/Aluminium z perforacją lub bez perforacji zawierający 10 tabletek.

Dodatkowo, blistry mogą znajdować się w folii aluminiowej laminowanej.

Dostępne wielkości opakowań

30 tabletek powlekanych w tekturowym pudełku.

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praga 4
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 24927

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.09.2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05.11.2021