

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gefitinib Sandoz, 250 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 250 mg gefitynibu (*Gefitinibum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jedna tabletki powlekana zawiera 155,3 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Brązowa, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana o średnicy 11,1 mm, z wytłoczonym napisem „250” na jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Gefitinib Sandoz 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 Sandoz powinien rozpocząć i nadzorować lekarz z doświadczeniem w stosowaniu leczenia przeciwnowotworowego.

Dawkowanie

Zalecaną dawką produktu Gefitinib Sandoz jest 250 mg (jedna tabletki) raz na dobę. W razie pominięcia dawki produktu, należy przyjąć ją niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym. Jeśli do czasu przyjęcia następnej dawki jest mniej niż 12 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki. Pacjent nie powinien przyjmować podwójnej dawki (dwóch dawek w tym samym czasie) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności gefitynibu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Gefitinib nie ma zastosowania u dzieci i młodzieży we wskazaniu NDRP.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby (stopień B lub C w skali Childa-Pugha) w wyniku marskości wątroby stwierdza się zwiększone stężenie gefitynibu w osoczu. Należy uważnie kontrolować, czy u tych pacjentów nie występują działania niepożądane. Nie stwierdzono zwiększonego stężenia gefitynibu u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), fosfatazy zasadowej lub zwiększonym stężeniem bilirubiny z powodu przerzutów w wątrobie (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i klirensiem kreatyniny >20 ml/min modyfikacja dawki nie jest konieczna. Ze względu na ograniczone dostępne dane dotyczące pacjentów z klirensiem kreatyniny ≤ 20 ml/min, zaleca się u nich zachowanie ostrożności (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Modyfikacja dawki ze względu na wiek pacjenta nie jest konieczna (patrz punkt 5.2).

Osoby wolno metabolizujące z udziałem CYP2D6

Szczególne modyfikacja dawki u pacjentów wolno metabolizujących z udziałem izoenzymu CYP2D6 nie jest konieczna, ale należy uważnie kontrolować, czy u tych pacjentów nie występują działania niepożądane (patrz punkt 5.2).

Modyfikacja dawki na skutek działania toksycznego

U pacjentów źle tolerujących biegunkę lub skórne reakcje niepożądane korzystne może być krótkotrwałe (do 14 dni) przerwanie leczenia i ponowne zastosowanie 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 przyjmować doustnie z posiłkiem lub bez posiłku, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Tabletkę można połknąć w całości popijając wodą lub, jeśli przyjęcie całej tabletki nie jest możliwe, tabletkę można podać po wymieszaniu z niegazowaną wodą. Nie należy stosować innych płynów. Tabletkę (bez rozkruszania) należy wrzucić do szklanki w połowie wypełnionej wodą, od czasu do czasu wymieszać zawartość aż do uzyskania zawiesiny (może to trwać do 20 minut), a następnie wypić całość niezwłocznie po przygotowaniu (tj. w ciągu 60 minut). Szklankę należy ponownie napełnić do połowy wodą i wypić. Zawiesinę można także podawać 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

Jeśli rozważane jest zastosowanie gefitynibu w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub rozsialego NDRP, istotne jest, aby u wszystkich pacjentów podjąć próbę wykrycia obecności mutacji EGFR w tkance nowotworowej. Jeśli materiał z guza jest niezdatny do oceny, można wykorzystać krążący DNA nowotworu (ang. circulating tumour DNA, ctDNA) uzyskany z krwi (osocza).

W celu uniknięcia fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich wyników oznaczeń należy stosować wyłącznie solidny, wiarygodny i czuły test(y) o udowodnionej przydatności do określenia statusu mutacji EGFR w guzie nowotworowym lub ctDNA (patrz punkt 5.1).

Choroba śródmiąższowa płuc

U 1,3% pacjentów otrzymujących gefitynib obserwowano wystąpienie śródmiąższowej choroby płuc, której początek może być nagły i która w niektórych przypadkach zakończyła się zgonem pacjenta (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta nastąpi zaostrzenie takich objawów, jak duszność, kaszel i gorączka, stosowanie gefitynibu należy przerwać i natychmiast rozpocząć badania pacjenta. W razie rozpoznania śródmiąższowej choroby płuc, należy przerwać stosowanie gefitynibu i zastosować odpowiednie leczenie.

W japońskim badaniu farmakoepidemiologicznym, w którym 3159 pacjentów z NDRP otrzymywało gefitynib lub chemioterapię i poddawanych było obserwacji przez 12 tygodni, zidentyfikowano

następujące czynniki ryzyka wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc (niezależnie od tego, czy pacjent otrzymywał gefitynib, czy chemioterapię): palenie tytoniu, zły stan ogólny pacjenta ($PS \geq 2$), zmniejszona ilość prawidłowej tkanki płucnej ($\leq 50\%$) potwierdzona metodą tomografii komputerowej (CT), niedawne (< 6 miesięcy) rozpoznanie NDRP, wcześniejsza choroba śródmiąższowa płuc, starszy wiek (≥ 55 lat) oraz współistniejąca choroba serca. Zwiększone w porównaniu z chemioterapią ryzyko wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc po zastosowaniu gefitynibu obserwowano głównie w pierwszych 4 tygodniach leczenia (skorygowany iloraz szans (OR) 3,8; 95% CI 1,9 do 7,7), po tym czasie względne ryzyko było mniejsze (skorygowany OR 2,5; 95% CI 1,1 do 5,8). Ryzyko zgonu u pacjentów, u których wystąpiła śródmiąższowa choroba płuc podczas stosowania gefitynibu lub chemioterapii było większe w grupie z następującymi czynnikami ryzyka: palenie tytoniu, potwierdzone w badaniu CT zmniejszenie ilości prawidłowej tkanki płucnej ($\leq 50\%$), wcześniejsza choroba śródmiąższowa płuc, starszy wiek (≥ 65 lat) i znaczne obszary ($\geq 50\%$) przyrośnięte do opłucnej.

Działanie toksyczne na wątrobę i zaburzenia czynności wątroby

Obserwowano nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (w tym zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia bilirubiny), niezbyt często jako zapalenie wątroby (patrz punkt 4.8). Istnieją pojedyncze doniesienia o wystąpieniu niewydolności wątroby prowadzącej w niektórych przypadkach do zgonu. Dlatego zaleca się okresową kontrolę czynności wątroby. Gefitynib należy stosować ostrożnie u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Jeśli zaburzenia te są ciężkie, należy rozważyć przerwanie stosowania gefitynibu.

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze pobudzające aktywność CYP3A4 mogą nasilać metabolizm gefitynibu i zmniejszać jego stężenie w osoczu. Z tego względu należy unikać jednoczesnego stosowania z induktorami CYP3A4 (takimi jak fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, barbiturany lub ziele dziurawca, *Hypericum perforatum*) ze względu na możliwość zmniejszenia skuteczności leczenia (patrz punkt 4.5).

U poszczególnych pacjentów z genotypem determinującym wolny metabolizm z udziałem izoenzymu CYP2D6U leczenie silnym inhibitorem enzymu CYP3A4 może spowodować zwiększenie stężenia gefitynibu w osoczu. Po rozpoczęciu leczenia inhibitorem enzymu CYP3A4 należy ściśle kontrolować, czy u pacjenta nie występują działania niepożądane gefitynibu (patrz punkt 4.5).

U niektórych pacjentów przyjmujących warfarynę razem z gefitynibem stwierdzano zwiększenie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) i (lub) krwawienie (patrz punkt 4.5). Należy regularnie kontrolować, czy u pacjenta przyjmującego jednocześnie warfarynę i gefitynib nie zmienia się czas protrombinowy (PT) lub wartość INR.

Produkty lecznicze powodujące znaczne i utrzymujące się zwiększenie pH soku żołądkowego, takie jak inhibitory pompy protonowej i antagoniści receptora H_2 , mogą zmniejszać biodostępność i stężenie gefitynibu w osoczu, zmniejszając jego skuteczność. Leki zobojętniające przyjmowane regularnie w czasie zbliżonym do czasu podawania gefitynibu mogą mieć podobne działanie (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Wyniki badania klinicznego II fazy z jednoczesnym zastosowaniem gefitynibu i winorelbiny wskazują, że gefitynib może nasilać neutropenię wywołaną przez winorelbiny.

Dalsze środki ostrożności

Należy poinformować pacjenta o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza w razie wystąpienia ciężkiej lub utrzymującej się biegunki, nudności, wymiotów lub jadłowstrętu, gdyż mogą one prowadzić pośrednio do odwodnienia. Objawy te należy leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.8).

Jeśli u pacjenta występują przedmiotowe i podmiotowe objawy wskazujące na zapalenie rogówki, takie jak ostre lub nasilające się: zapalenie oka, łzawienie, nadwrażliwość na światło, niewyraźne widzenie, ból i (lub) zaczerwienienie oka, należy niezwłocznie zwrócić się do okulisty.

W razie potwierdzenia u pacjenta wrzodzącego zapalenia rogówki, leczenie gefitynibem należy przerwać, a jeśli objawy nie ustąpią lub występują ponownie po wznowieniu stosowania gefitynibu, należy rozważyć jego definitywne odstawienie.

W badaniu I/II fazy oceniającym stosowanie gefitynibu i radioterapii u dzieci z nowo rozpoznanym glejakiem pnia mózgu lub po niecałkowitym usunięciu złośliwego glejaka nadnamiotowego, w grupie 45 pacjentów włączonych do badania stwierdzono 4 przypadki (jeden zgon) krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Kolejny przypadek krwawienia do OUN odnotowano u dziecka z wyściółczakiem, które brało udział w badaniu z zastosowaniem samego gefitynibu. Nie ustalono zwiększonego ryzyka krwawienia do OUN u dorosłych pacjentów z NDRP otrzymujących gefitynib.

U pacjentów przyjmujących gefitynib zgłaszano perforację przewodu pokarmowego. W większości przypadków wiązała się ona z innymi znanymi czynnikami ryzyka, w tym z jednoczesnym stosowaniem steroidów lub NLPZ, owrzodzeniem przewodu pokarmowego w wywiadzie, wiekiem pacjenta, paleniem tytoniu lub obecnością przerzutów do jelita w miejscach perforacji.

Produkt Gefitinib Sandoz zawiera sód i laktozę

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkę powlekanej, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W metabolizmie gefitynibu uczestniczą izoenzymy układu cytochromu P450: CYP3A4 (głównie) oraz CYP2D6.

Substancje czynne, które mogą zwiększyć stężenie gefitynibu w osoczu

W badaniach *in vitro* wykazano, że gefitynib jest substratem dla glikoproteiny P (P-gp). Dostępne dane nie wskazują, aby miało to jakiegokolwiek skutki kliniczne.

Substancje, które hamują aktywność CYP3A4 mogą zmniejszać klirens gefitynibu. Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (tj, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol, inhibitory proteazy, klarytromycyna, telitromycyna) może spowodować zwiększenie stężenia gefitynibu w osoczu. Zwiększone stężenie gefitynibu może mieć znaczenie kliniczne, gdyż jego działania niepożądane związane są z dawką i ekspozycją. Zwiększenie to może być znaczniejsze u poszczególnych pacjentów z genotypem determinującym wolny metabolizm z udziałem izoenzymu CYP2D6. Wcześniejsze leczenie itrakonazolem (silny inhibitor CYP3A4) powodowało u zdrowych ochotników zwiększenie o 80% średniej wartości AUC gefitynibu. Podczas jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 należy uważnie kontrolować, czy u pacjenta nie występują działania niepożądane gefitynibu.

Nie ma danych dotyczących jednoczesnego stosowania z inhibitorami CYP2D6, ale silne inhibitory tego izoenzymu mogą spowodować około 2-krotne zwiększenie stężenia gefitynibu w osoczu pacjentów szybko metabolizujących z udziałem CYP2D6 (patrz punkt 5.2). Podczas rozpoczynania jednoczesnego stosowania gefitynibu z silnym inhibitorem CYP3A4 należy uważnie kontrolować, czy u pacjenta nie występują działania niepożądane.

Substancje czynne, które mogą zmniejszyć stężenie gefitynibu w osoczu

Substancje pobudzające aktywność CYP3A4 mogą nasilać metabolizm i zmniejszać stężenie

gefitynibu w osoczu, zmniejszając jego skuteczność. Należy unikać jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi, które indukują CYP3A4, takimi jak fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, barbiturany lub ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*). Wcześniejsze leczenie ryfampicyną (silny induktor CYP3A4) powodowało u zdrowych ochotników zmniejszenie o 83% średniej wartości AUC gefitynibu (patrz punkt 4.4).

Substancje, które powodują znaczące, utrzymujące się zwiększenie pH soku żołądkowego, mogą zmniejszyć stężenie gefitynibu w osoczu, zmniejszając jego skuteczność. Duże dawki krótko działających leków zobojętniających mogą mieć podobne działanie, jeśli przyjmowane są regularnie w czasie zbliżonym do czasu podawania gefitynibu. W wyniku jednoczesnego przyjmowania gefitynibu i ranitydyny w dawce powodującej utrzymujące się zwiększenie żołądkowego pH ≥ 5 średnia wartość AUC gefitynibu u zdrowych ochotników zmniejszyła się 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 w ograniczonym stopniu hamuje aktywność CYP2D6. W ramach badania klinicznego gefitynib podawano jednocześnie z metoprololem (substrat CYP2D6), co spowodowało zwiększenie o 35% ekspozycji na metoprolol. Takie działanie mogłoby mieć znaczenie dla substancji z wąskim indeksem terapeutycznym, które są substratami dla CYP2D6. Jeśli planowane jest stosowanie substratów dla CYP2D6 z gefitynibem, należy rozważyć modyfikację dawki substratów CYP2D6, zwłaszcza tych z wąskim indeksem terapeutycznym.

W warunkach *in vitro* gefitynib hamuje białko transportowe BCRP, ale kliniczne znaczenie tego działania nie jest znane.

Inne możliwe interakcje

U niektórych pacjentów przyjmujących jednocześnie warfarynę zgłaszano zwiększenie wartości INR i (lub) epizody krwawienia (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić, aby podczas leczenia nie zachodziły w ciążę.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania gefitynibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3), ale potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Produktu Gefitinib Sandoz nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy gefitynib przenika do mleka kobiecego. Wykazano kumulację gefitynibu i jego metabolitów w mleku karmiących samic szczura (patrz punkt 5.3). Stosowanie gefitynibu u kobiet karmiących piersią jest przeciwwskazane, dlatego karmienie piersią należy przerwać na czas leczenia (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas leczenia gefitynibem zgłaszano występowanie astenii. Pacjenci, u których ona wystąpi powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Łączne dane z badań klinicznych III fazy ISEL, INTEREST oraz IPASS (2462 pacjentów otrzymujących gefitynib) wskazują, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, które występowały u ponad 20% pacjentów, są biegunka i reakcje skórne (w tym wysypka, trądzik, suchość skóry i świąd). Działania niepożądane występują zazwyczaj w pierwszym miesiącu leczenia i są najczęściej przemijające. U około 8% pacjentów wystąpiły ciężkie działania niepożądane (stopnia 3.

lub 4. stopnia wg skali CTC (ang. Common Toxicity Criteria), a około 3% pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych.

U 1,3% pacjentów wystąpiła śródmiąższowa choroba płuc (ang. interstitial lung disease, ILD), często ciężka (3. do 4. stopnia wg CTC). Zgłaszano przypadki zakończone zgonem.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa przedstawiony w tabeli 1 opiera się na danych z badań klinicznych z zastosowaniem gefitynibu i danych uzyskanych po wprowadzeniu go do obrotu. Przedstawione w tabeli 1 działania niepożądane przypisano, gdy było to możliwe, do poszczególnych kategorii częstości na podstawie porównywalnych zgłoszeń działań niepożądanych w łącznej bazie z badań ISEL, INTEREST i IPASS (badania III fazy, 2462 pacjentów otrzymujących gefitynib).

Częstości działań niepożądanych zdefiniowano 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 ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstości nie można określić podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów oraz częstości		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Jadłowstręt lekki lub umiarkowany (stopnia 1. lub 2. wg CTC)
Zaburzenia oka	Często	Zapalenie spojówek, zapalenie brzegów powiek, suchość oka*, zwykle lekkie (stopnia 1. wg CTC)
	Niezbyt często	Nadżerka rogówki, odwracalna i czasami związana z nieprawidłowym wzrostem rzęs. Zapalenie rogówki (0,12%)
Zaburzenia naczyniowe	Często	Krwotok, np. krwawienie z nosa i hematuria
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Śródmiąższowa choroba płuc (1,3%), często ciężka (stopnia 3.-4. wg CTC). Zgłaszano przypadki zakończone zgonem.
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, zwykle lekka lub umiarkowana (stopnia 1. lub 2. wg CTC)
		Wymioty, zwykle lekkie lub umiarkowane (stopnia 1. lub 2. wg CTC)
		Nudności, zwykle lekkie (stopnia 1. wg CTC)
		Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zwykle lekkie (stopnia 1. wg CTC)
	Często	Odwodnienie na skutek biegunki, nudności, wymiotów lub jadłowstrętu Suchość w jamie ustnej*, zwykle lekka (stopnia 1. wg CTC)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zapalenie trzustki, perforacja przewodu pokarmowego
	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwykle lekkie do umiarkowanego
		Często
Niezbyt często	Zapalenie wątroby**	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Reakcje skórne, zwykle lekkie lub umiarkowane (stopnia 1. lub 2. wg CTC)
	Często	Zaburzenia dotyczące paznokci Łysienie
		Reakcje alergiczne (1,1%), w tym obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka
	Niezbyt często	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej
Rzadko	Reakcje pęcherzowe, w tym toksyczne martwicze	

		oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy
		Zapalenie naczyń skórnych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Bezobjawowe, widoczne w badaniu laboratoryjnym zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
		Białkomocz
		Zapalenie pęcherza moczowego
	Rzadko	Krwotoczne zapalenie pęcherza
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Astenia, głównie lekka (stopnia 1. wg CTC)
	Często	Gorączka

Częstość działań niepożądanych w postaci nieprawidłowych wyników badań diagnostycznych dotyczy pacjentów, u których nastąpiła zmiana wobec wartości początkowych odpowiednich wskaźników laboratoryjnych o co najmniej 2 stopnie wg CTC.

* To działanie niepożądane może wystąpić podczas stosowania gefitynibu razem z innymi zaburzeniami przebiegającymi z suchością (głównie reakcje skórne).

** W tym pojedyncze przypadki niewydolności wątroby, czasami prowadzące do zgonu.

Choroba śródmiąższowa płuc

W badaniu INTEREST zdarzenia typu choroby śródmiąższowej płuc wystąpiły u 1,4% (n=10) pacjentów otrzymujących gefitynib i u 1,1% (n=8) pacjentów otrzymujących docetaksel. W jednym przypadku zdarzenie takie zakończyło się zgonem i wystąpiło u pacjenta otrzymującego gefitynib.

W badaniu ISEL częstość zdarzeń typu choroby śródmiąższowej płuc w ogólnej populacji uczestników badania wynosiła około 1% w obu ramionach terapeutycznych. Większość zgłaszanych zdarzeń wystąpiła u pacjentów pochodzenia azjatyckiego. Częstość choroby śródmiąższowej płuc u Azjatów otrzymujących gefitynib i placebo wynosiła odpowiednio 3% i 4%. W jednym przypadku zdarzenie takie zakończyło się zgonem i wystąpiło u pacjenta otrzymującego placebo.

W badaniu z zakresu nadzoru po wprowadzeniu gefitynibu do obrotu w Japonii (3350 pacjentów) częstość zgłaszanych zdarzeń typu choroby śródmiąższowej płuc u pacjentów otrzymujących gefitynib wynosiła 5,8%. Odsetek przypadków tych zdarzeń, w których wystąpił zgon, wyniósł 38,6%.

W otwartym badaniu klinicznym III fazy (IPASS) z udziałem 1217 pacjentów z Azji, w którym porównywano gefitynib i chemioterapię skojarzoną obejmującą karboplatynę z paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu u wybranych pacjentów z zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym, częstość zdarzeń typu choroby śródmiąższowej płuc wynosiła 2,6% w grupie gefitynibu i 1,4% w grupie karboplatyny z 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 swoistego leczenia w przypadku przedawkowania gefitynibu. W badaniach klinicznych I fazy ograniczona liczba pacjentów otrzymywała dawki dobowe do 1000 mg. Obserwowano zwiększenie częstości i nasilenia niektórych działań niepożądanych, głównie biegunki i wysypki skórnej. Działania niepożądane związane z przedawkowaniem należy leczyć objawowo; zwłaszcza w przypadku ciężkiej biegunki należy wdrożyć postępowanie zgodne ze wskazaniami klinicznymi. W jednym badaniu, w którym ograniczona liczba pacjentów otrzymywała co tydzień dawki od 1500 mg do 3500 mg,

ekspozycja na gefitynib nie zwiększała się wraz ze zwiększeniem dawki, działania niepożądane były najczęściej lekkie lub umiarkowane i odpowiadały znanemu profilowi bezpieczeństwa gefitynibu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej
Kod ATC: L01EB01

Mechanizm działania i działania farmakodynamiczne

Naskórkowy czynnik wzrostu (ang. epidermal growth factor, EGF) oraz jego receptor (ang. epidermal growth factor receptor, EGFR [HER1; ErbB1]) zostały zidentyfikowane jako główne czynniki przyspieszające proces wzrostu i podziału komórek prawidłowych i nowotworowych. Aktywująca mutacja EGFR w komórce nowotworowej jest istotnym czynnikiem pobudzającym wzrost komórki, blokującym apoptozę, zwiększającym wytwarzanie czynników angiogenezy i ułatwiającym procesy metastazy.

Gefitynib jest wybiórczym, małowiązującym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora dla czynnika wzrostu naskórka, skutecznym sposobem leczenia u pacjentów z nowotworem z obecnością mutacji aktywującej domenę kinazy tyrozynowej EGFR, niezależnie od rzutu leczenia. Nie wykazano znaczącego 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 hazard względny dla czasu do progresji choroby [HR (95% CI)] wyniósł: 0,489 (0,336; 0,710) przy porównaniu gefitynibu ze schematem chemioterapii dwulekowej [WJTOG3405]. Dane dotyczące odpowiedzi na gefitynib są rzadsze u pacjentów, u których w tkance nowotworowej stwierdzono mniej częste mutacje. Dostępne dane wskazują, że mutacje G719X, L861Q i 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 w końcu oporność na leczenie gefitynibem, z medianą czasu do progresji choroby wynoszącą 1 rok. W około 60% przypadków oporność wiąże się z wtórną mutacją T790M, w której inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR skierowane przeciwko T790M mogą być stosowane jako leczenie kolejnego rzutu. Innymi możliwymi mechanizmami oporności, które zgłaszano po leczeniu produktami leczniczymi blokującymi przewodzenie sygnału dla EGFR, mogą być: przewodzenie sygnału innym szlakiem, np. poprzez amplifikację genów HER2 i MET oraz mutacje genu PIK3CA. W 5-10% przypadków obserwowano również zmianę fenotypu na drobnokomórkowy rak płuca.

Krążący DNA komórek nowotworowych (ctDNA)

W badaniu IFUM (Iressa Follow-Up Measure) oceniano status mutacji w materiale z guza nowotworowego i w próbkach ctDNA z osocza przy użyciu zestawu testowego Therascreen EGFR RGQ PCR (Qiagen). Ocena zarówno ctDNA, jak i próbek z guza nowotworowego możliwa była u 652 z 1060 badanych pacjentów. Odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR) u pacjentów z dodatnim wynikiem analizy na obecność mutacji w guzie nowotworowym i w ocenie ctDNA wyniósł 77% (95% CI: 66% do 86%), a u pacjentów z dodatnim wynikiem na obecność mutacji wyłącznie w guzie nowotworowym 60% (95% CI: 44% do 74%).

Tabela 2 Zestawienie wyjściowego statusu mutacji w próbkach z guza nowotworowego i ctDNA u wszystkich badanych pacjentów, u których możliwa była ocena z obu próbek (badanie IFUM).

Parametr	Definicja	Odsetek pacjentów %	N
----------	-----------	---------------------	---

		(CI)	
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 wcześniej eksploracyjnej analizy obejmującej podgrupę pacjentów 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 z surowicy, a nie z osocza (N=86). W badaniu tym czułość wyniosła 43,1%, a swoistość 100%.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Leczenie pierwszego rzutu

Randomizowane badanie kliniczne III fazy IPASS (Iressa Pan Asian Study) dotyczące leczenia pierwszego rzutu przeprowadzono u pacjentów pochodzących z Azji¹ z zaawansowanym (stadium IIIB lub IV) NDRP o utkaniu gruczołowym, którzy w przeszłości palili papierosy w niewielkiej ilości (zaprzestali palenia ≥ 15 lat temu i palili < 10 paczko-lat) lub nigdy nie palili (patrz tabela 3).

¹Chiny, Hong Kong, Indonezja, Japonia, Malezja, Filipiny, Singapur, Taiwan i Tajlandia.

Tabela 3 Ocena skuteczności gefitynibu w porównaniu z karboplatyną/paklitaksem w badaniu IPASS

Populacja	N	Odsetek odpowiedzi obiektywnych i 95% CI dla różnicy między sposobami leczenia ^a	Pierwszorzędowy punkt końcowy Czas do progresji choroby (PFS) ^{a,b}	Przeżycie ogólne ^{ab}
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 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 [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 Wartości dla gefitynibu vs karboplatyna/paklitaksel.

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

N - Liczba pacjentów poddanych randomizacji.

HR - Hazard względny (wartości < 1 wskazują na przewagę gefitynibu)

Wyniki oceny jakości życia różniły się w zależności od statusu mutacji EGFR. Spośród pacjentów z mutacją EGFR, u znacząco większej liczby osób leczonych gefitynibem niż pacjentów otrzymujących karboplatynę z paklitaksem nastąpiła poprawa jakości życia i objawów raka płuca (patrz tabela 4).

Tabela 4 Wyniki oceny jakości życia po zastosowaniu gefitynibu w porównaniu z karboplatyną/paklitaksellem w badaniu IPASS

Populacja	N	Współczynnik poprawy jakości życia w skali FACT-L ^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 TOI (indeks wyników badania – ang. Trial Outcome Index) potwierdzały wyniki uzyskane w skali FACT-L i LCS

^a Wartości dla gefitynibu vs. karboplatyna/paklitaksel.

N - Liczba pacjentów, u których możliwa była analiza jakości życia.

QoL - jakość życia

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

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

W badaniu IPASS wykazano przewagę gefitynibu nad karboplatyną z paklitaksellem w odniesieniu do takich wskaźników, jak PFS, ORR, QoL i szybkość ustępowania objawów u nieleczonych wcześniej pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z obecnością aktywującej mutacji kinazy tyrozynowej EFGR. Różnica w zakresie przeżycia całkowitego między obiema terapiami była nieistotna.

Pacjenci uprzednio leczeni

Przeprowadzono randomizowane badanie kliniczne III fazy INTEREST u pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy otrzymywali wcześniej chemioterapię obejmującą związki platyny. W ogólnej populacji nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy gefitynibem i docetaksellem (75 mg/m²) w odniesieniu do przeżycia całkowitego, czasu do progresji choroby i odsetka odpowiedzi objektywnych (patrz tabela 5).

Tabela 5 Ocena skuteczności gefitynibu w porównaniu z docetaksellem w badaniu INTEREST

Populacja	N	Odsetek odpowiedzi objektywnych i 95% CI dla różnicy między sposobami leczenia ^a	Czas do progresji choroby ^{a,b}	Pierwszorzędowy punkt badania - przeżycie ogólne ^{ab}
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% [3,1 %, 19,2 %]	HR 0,83 [0,64, 1,08] 2,9 m vs 2,8 m p=0,1746	HR 1,04 [0,80, 1,35] 10,4 m vs 12,2 m p=0,7711
Nie-Azjaci	1143	6,2% vs 7,3%	HR 1,12	HR 1,01

		[-4,3%, 2,0%]	[0,98, 1,28] 2,0 m vs 2,7 m p=0,1041	[0,89, 1,14] 6,9 m vs 6,9 m p=0,9259
--	--	---------------	--	--

^a Wartości dla gefitynibu vs docetaksel

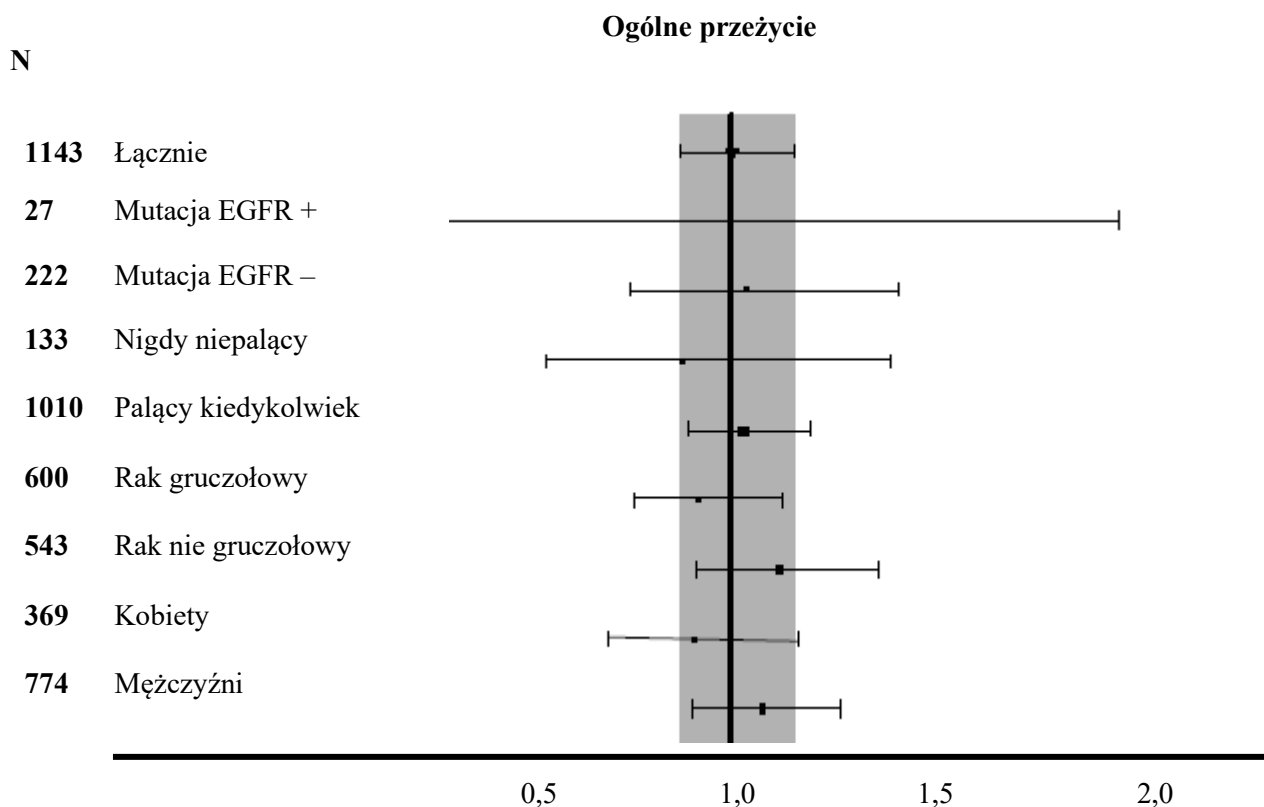
^b „m” oznacza medianę miesięcy. Liczby w nawiasach kwadratowych to przedział ufności 96% dla HR w odniesieniu do ogólnego przeżycia w ogólnej populacji lub w przeciwnym wypadku przedział ufności 95% dla HR.

^c przedział ufności całkowicie poniżej zakładanej granicy *non-inferiority* 1,154

N - Liczba pacjentów poddanych randomizacji

HR - hazard względny (wartość <1 wskazuje na przewagę gefitynibu)

Rysunek 1 i 2 Ocena skuteczności w podgrupach pacjentów ras innych niż azjatycka w badaniu INTEREST (N=liczba pacjentów poddanych randomizacji)



Hazard względny (gefitynib versus docetaksel) i 95% CI

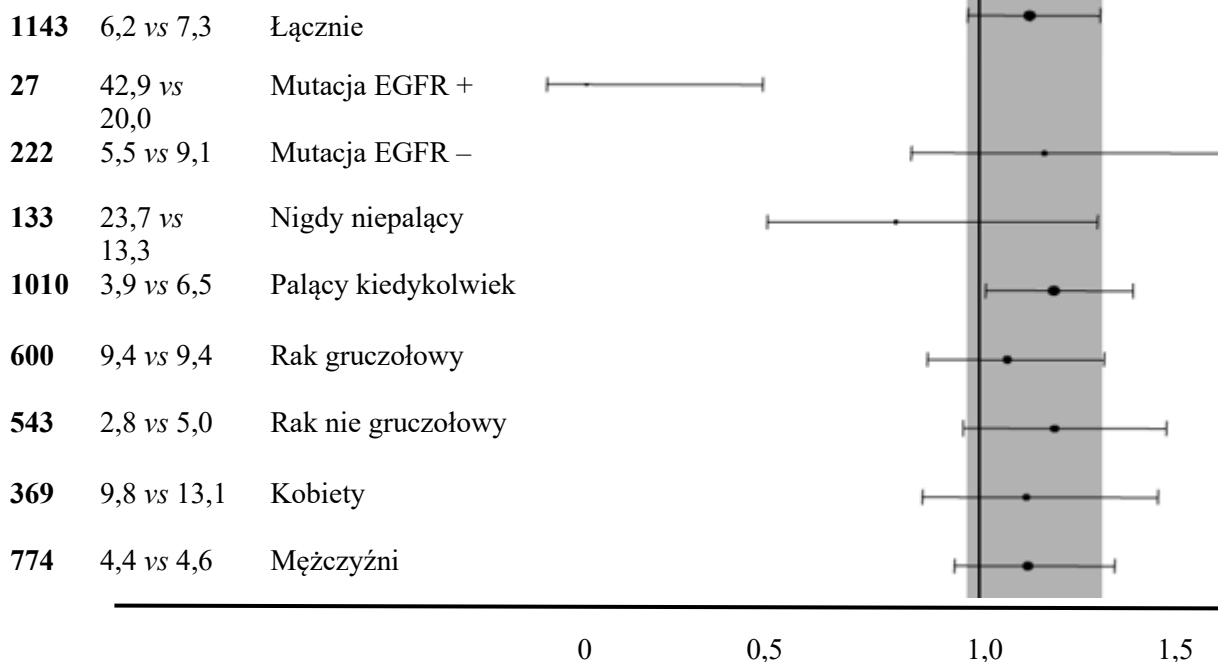
Analiza wyników nieskorygowanych

Populacja PP (*Per protocol*) dla czynników klinicznych

Populacja ITT (*Intention to treat*) dla biomarkerów

Czas do progresji choroby

N Odsetek odpowiedzi obiektywnych (%) gefitynib versus docetaksel



Hazard względny (gefitynib versus docetaksel) i 95% CI

Analiza wyników nieskorygowanych

Populacja EFR (*Evaluable For Response*)

Randomizowane badanie kliniczne III fazy ISEL przeprowadzono u pacjentów z zaawansowanym NDRP otrzymującym wcześniej 1 lub 2 cykle chemioterapii i którzy nie tolerowali lub nie zareagowali na ostatni cykl leczenia. Porównywano działanie gefitynibu plus najlepsze leczenie objawowe z działaniem placebo plus najlepsze leczenie objawowe. Gefitynib nie wydłużał przeżycia w populacji ogólnej. Stwierdzono różne wyniki dotyczące przeżycia w zależności od palenia tytoniu i rasy (patrz tabela 6).

Tabela 6 Ocena skuteczności gefitynibu w porównaniu z placebo w badaniu ISEL

Populacja	N	Odsetek odpowiedzi obiektywnych i 95% CI dla różnicy między sposobami leczenia ^a	Czas do niepowodzenia leczenia ^{a,b}	Pierwszorzędowy punkt badania - przeżycie ogólne ^{abc}
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, 2] 5,6 m vs 5,1 m p=0,0871
Z mutacją 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 NO NU 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
Nigdy niepalący	375	18,1% vs 0% [12,3%, 14,0%]	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
Palący kiedykolwiek	1317	5,3% vs 1,6% [1,4%, 5,7%]	HR 0,83 [0,64, 1,08] 2,9 m vs 2,8 m p=0,1746	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 Wartości dla gefitynibu *versus* placebo.

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

^c stratyfikowany test logarytmiczny rang dla populacji ogólnej, dla innych model proporcjonalnego ryzyka Coxa

^d Z tej grupy wyłączono pacjentów pochodzenia hinduskiego, a określenie “Azjaci” odnosi się do rasy, a niekoniecznie do miejsca urodzenia

N Liczba pacjentów poddanych randomizacji

NO Nie obliczono HR dla ogólnego przeżycia ze względu na zbyt małą liczbę zdarzeń

NU Nie uzyskano

HR - hazard względny (wartość <1 wskazuje na przewagę gefitynibu)

IFUM było jednoramiennym, wielośrodkowym badaniem u pacjentów rasy białej (n=106) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z aktywną mutacją w genie dla EGFR, które miało na celu potwierdzenie, że działanie gefitynibu jest takie samo u osób rasy kaukaskiej i u osób pochodzenia azjatyckiego. Odsetek odpowiedzi objektywnych (ORR) w ocenie badaczy wyniósł 70%, a mediana przeżycia bez progresji (PFS) 9,7 miesiąca. Wyniki te są podobne do uzyskanych w badaniu IPASS.

Status mutacji EGFR i charakterystyka kliniczna

Na podstawie wieloczynnikowej analizy danych od 786 pacjentów rasy białej, uzyskanych w badaniach klinicznych dotyczących gefitynibu* (patrz tabela 7) wykazano, że niepalenie tytoniu w wywiadzie, rak gruczołowy oraz płeć żeńska są niezależnymi czynnikami klinicznymi wskazującymi na obecność mutacji EGFR. Guzy z mutacją EGFR występują częściej 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-krotnie większa u osób, które nigdy nie paliły niż u osób, które kiedykolwiek paliły	M+ u 28/70 (40%) osób, które nigdy nie paliły M+ u 47/716 (7%) osób kiedykolwiek palących

Histologia	<0,0001	4,4-krotnie większa u osób z rakiem gruczołowym niż niegruczołowym	M+ u 63/396 (16%) pacjentów z rakiem gruczołowym M+ u 12/390 (3%) pacjentów z rakiem niegruczołowym
Płeć	0,0397	1,7-krotnie większa u kobiet niż u mężczyzn	M+ u 40/235 (17%) kobiet M+ u 35/551 (6%) mężczyzn

* Dane z badań: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Gefitynib podany doustnie jest umiarkowanie wolno wchłaniany, a maksymalne stężenie w osoczu osiąga zazwyczaj po 3 do 7 godzin od podania. Średnia bezwzględna biodostępność u pacjentów z nowotworem wynosi 59%. Pokarm nie wpływa istotnie na ekspozycję na gefitynib. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, gdzie utrzymywano pH soku żołądkowego powyżej 5, ekspozycja na gefitynib zmniejszyła się o 47%, prawdopodobnie w wyniku zmniejszonej rozpuszczalności 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 albuminą i kwasną alfa-1-glikoproteiną.

Dane z badań *in vitro* wskazują, że gefitynib jest substratem dla glikoproteiny P (P-gp), białka odpowiedzialnego za transport przez błony.

Metabolizm

Badania *in vitro* wskazują, że CYP3A4 i CYP2D6 są głównymi izoenzymami układu cytochromu P450 uczestniczącymi w metabolizmie tlenowym gefitynibu.

Badania *in vitro* wykazały, że gefitynib ma ograniczone działanie hamujące aktywność 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 podlega rozległemu metabolizmowi. W pełni określono 5 metabolitów obecnych w wydzielinach i 8 w osoczu. Głównym zidentyfikowanym metabolitem jest O-demetylogefitynib, wykazujący 14-krotnie słabsze niż gefitynib działanie hamujące wzrost komórki stymulowany przez pobudzenie EGFR i nie hamujący wzrostu komórek guza u myszy. Dlatego wydaje się mało prawdopodobne, aby przyczyniał się do klinicznego działania gefitynibu.

W warunkach *in vitro* wykazano, że w tworzeniu O-demetylogefitynibu bierze udział CYP2D6. Rolę tego izoenzymu w metabolizmie 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 na gefitynib 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, gdyż działania niepożądane są zależne od dawki i ekspozycji.

Wydalenie

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

Całkowity klirens osoczowy gefitynibu wynosi około 500 ml/min, a średni końcowy okres półtrwania u pacjentów z nowotworem wynosi 41 godzin. Podawanie gefitynibu raz na dobę powoduje

2- do 8-krotnej kumulację z ekspozycją w stanie stacjonarnym uzyskiwaną po podaniu 7 do 10 dawek. W stanie stacjonarnym stężenia w osoczu są zazwyczaj utrzymywane w ramach 2- do 3-krotnego zakresu przez cały 24-godzinny okres między kolejnymi dawkami.

Szczególne grupy pacjentów

W analizach populacyjnych danych farmakokinetycznych u pacjentów z nowotworem nie stwierdzono zależności między przewidywanym minimalnym stężeniem gefitynibu w stanie stacjonarnym a wiekiem, masą ciała, płcią, rasą pacjenta lub klirensiem kreatyniny (powyżej 20 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby

W otwartym badaniu I fazy u pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w wyniku marskości (zgodnie z klasyfikacją Childa-Pugha), podanie pojedynczej dawki gefitynibu 250 mg spowodowało zwiększenie ekspozycji we wszystkich grupach w porównaniu z ekspozycją u osób zdrowych. U osób z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano średnio 3,1-krotne zwiększenie ekspozycji na gefitynib. Żaden z pacjentów nie miał nowotworu, u wszystkich stwierdzano marskość, a u niektórych zapalenie wątroby. Zwiększenie ekspozycji może mieć znaczenie kliniczne, gdyż działania niepożądane są zależne od dawki i ekspozycji na gefitynib.

Gefitynib oceniano w badaniu klinicznym u 41 pacjentów z guzami litymi i prawidłową czynnością wątroby albo umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (sklasyfikowanymi na podstawie wyjściowej aktywności AspAT, fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny wg Common Toxicity Criteria) z powodu przerzutów do wątroby. Wykazano, że po podawaniu gefitynibu w dawce 250 mg na dobę, czas do osiągnięcia stanu stacjonarnego, całkowity klirens osoczowy (C_{maxss}) oraz ekspozycja w stanie stacjonarnym (AUC_{24ss}) były podobne u pacjentów z prawidłową czynnością i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dane uzyskane od 4 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby na skutek przerzutów wskazują, że ekspozycja w stanie stacjonarnym u tych pacjentów jest również zbliżona do ekspozycji u osób z prawidłową czynnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, ale odnotowano u zwierząt przy ekspozycji zbliżonej do ekspozycji w warunkach klinicznych i które mogą mieć znaczenie dla zastosowania klinicznego, to:

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

Dane z badań nieklinicznych (*in vitro*) wskazują, że gefitynib może hamować proces repolaryzacji potencjału czynnościowego (np. odstęp QT). Doświadczenie kliniczne nie wykazało związku przyczynowego między wydłużeniem odstępu QT a działaniem gefitynibu.

U szczurów obserwowano zmniejszenie płodności samic po zastosowaniu dawki 20 mg/kg mc./dobę.

Wyniki opublikowanych badań wskazują, że u genetycznie modyfikowanych myszy pozbawionych ekspresji EGFR występują zaburzenia rozwojowe związane z niedojrzałością nabłonka w wielu narządach, w tym skórze, przewodzie pokarmowym i płucach. Gefitynib w największej dawce (30 mg/kg mc. na dobę) podawany szczurom w okresie organogenezy nie wpływał na rozwój zarodków i płodów, jednak u królików stwierdzono zmniejszoną masę ciała płodów po podaniu dawki co wynoszącej najmniej 20 mg/kg mc. na dobę. U żadnego z gatunków nie odnotowano wad rozwojowych wywołanych przez gefitynib. Gefitynib w dawce 20 mg/kg mc. na dobę podawany samicom szczura w okresie ciąży i podczas porodu powodował zmniejszenie przeżycia noworodków.

U karmiących samic szczura, którym 14 dni po porodzie podano gefitynib znakowany ^{14}C , radioaktywność w mleku była 11-19-krotnie większa niż we krwi.

Gefitynib nie wykazuje działania genotoksycznego.

Wyniki trwającego 2 lata badania działania rakotwórczego u szczurów wykazały, że gefitynib tylko w największej zastosowanej dawce (10 mg/kg mc. na dobę) wywoływał małe, ale statystycznie istotne zwiększenie częstości gruczolaka wątroby u samców i samic oraz naczyńniakomięsaka krwionośnego węzłów krezki u samic. Gruczolaki wątroby obserwowano także w 2-letnim badaniu działania rakotwórczego u myszy, w którym niewielkie zwiększenie częstości tych zmian występowało u samców po zastosowaniu średniej dawki i u myszy obu płci po zastosowaniu największej dawki. Działanie to było istotne statystycznie u samic myszy, ale nie u samców. Dawki niewywołujące zmian u szczurów ani myszy (NOEL) były poza zakresem ekspozycji klinicznej. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Powidon K30
Magnezu stearynian
Sodu laurylosiarczan
Woda oczyszczona
Alkohol poliwinylowy
Makrogol 3350
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Perforowane jednodawkowe blistry z folii Aluminium/OPA/Aluminium/PVC lub nieperforowane blistry z folii Aluminium/OPA/Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowań: 30 i 30x1, 60x1, 90x1, 100x1, 120x1 tabletek powlekanych.

Opakowanie zbiorcze zawierające 60x1 (2 opakowania po 30x1) tabletek powlekanych.
Opakowanie zbiorcze zawierające 90x1 (3 opakowania po 30x1) tabletek powlekanych.
Opakowania zbiorcze są owinięte folią i oznakowane.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 24926

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.09.2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18.05.2023 r.