

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Spirtos[®], 250 mg, film tablete

INN: gefitinib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 250 mg gefitiniba.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 163,5 mg laktoza, monohidrata

Jedna film tableta sadrži 1,9 mg natrijuma

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Okrugle bikonveksne film tablete, braon boje (prečnika oko 11 mg), sa utisnutom oznakom "G9FB250" sa jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek SpirtoS je indikovao kao monoterapija za lečenje odraslih pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim nemikrocelularnim karcinomom pluća (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) koji imaju aktivirajuće mutacije tirozin kinaze receptora epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor receptor tyrosine kinase*, EGFR-TK) (videti odeljak 4.4).

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju lekom SpirtoS treba da započne i nadgleda lekar specijalista sa iskustvom u lečenju karcinoma.

Doziranje:

Preporučena doza leka SpirtoS je jedna tableta od 250 mg, jednom dnevno. Ako pacijent propusti dozu leka SpirtoS, treba da je uzme čim se seti. Ako je do sledeće doze ostalo manje od 12 sati, pacijent ne treba da uzima propuštenu dozu. Pacijenti ne smeju da uzimaju dvostruku dozu (dve doze istovremeno) kako bi nadoknadili propuštenu dozu.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka SpirtoS kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema relevantne primene gefitiniba u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju nemikrocelularni karcinom pluća (NSCLC).

Oštećenje funkcije jetre

Pacijenti sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor B ili C) usled ciroze imaju povećane koncentracije gefitiniba u plazmi. Ove pacijente treba pažljivo pratiti zbog mogućih neželjenih reakcija. Koncentracije u plazmi nisu bile povišene kod pacijenata sa povišenim vrednostima aspartat transaminaze (AST), alkalne fosfataze ili bilirubina zbog metastaza u jetri (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega koji imaju klirens kreatinina > 20 mL/min. Dostupni su samo ograničeni podaci o pacijentima sa klirensom kreatinina ≤ 20 mL/min i zato se preporučuje oprez kod ovih pacijenata (videti odeljak 5.2).

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze na osnovu starosti pacijenata (videti odeljak 5.2).

Spori metabolizeri CYP2D6

Nema posebnih preporuka za prilagođavanje doze kod pacijenata koji su po genotipu spori metabolizeri izoenzima CYP2D6, ali ove pacijente treba pažljivo pratiti zbog mogućih neželjenih reakcija (videti odeljak 5.2).

Prilagođavanje doze zbog toksičnosti

Pacijentima koji teško podnose dijareju ili neželjene reakcije na koži, može se uspešno pomoći ako im se terapija na kratko (do 14 dana) prekine, a zatim ponovo započne uvođenjem doze od 250 mg (videti odeljak 4.8). Kod pacijenata koji ne podnose terapiju ni nakon prekida, treba obustaviti primenu gefitiniba i razmotriti alternativnu terapiju.

Način primene:

Tableta se primenjuje oralno, uz obrok ili bez njega, u približno isto vreme svakog dana. Tableta se može progutati cela sa vodom ili ako uzimanje cele tablete nije moguće, tableta se može primeniti u obliku disperzije u vodi (negaziranoj). Ne sme se koristiti nijedna druga tečnost. Tabletu je potrebno ubaciti u pola čaše vode za piće, ne lomeći je. Čašu treba povremeno protresti, dok se tableta potpuno ne rastvori (ovo može potrajati do 20 minuta). Disperzija se mora popiti odmah nakon što je pripremljena (npr. u roku od 60 minuta). Ivica čaše treba isprati sa pola čaše vode, i to takođe popiti. Ova tečnost se može davati i kroz nazogastričnu sondu ili gastrostomu.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1. Dojenje (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kada se razmatra primena leka Spirtos u terapiji lokalno uznapredovalog ili metastatskog NSCLC, važno je da se obavi procena statusa mutacije EGFR tumorskog tkiva kod svih pacijenata. Ukoliko uzorak tumorskog tkiva ne može da se evaluiira, može se koristiti cirkulišuća tumorska DNK (engl. *circulating tumour DNK*, ctDNK) dobijena iz uzorka krvi (plazme).

Kada se procenjuje status mutacije EFGR tumora ili ctDNK treba primenjivati samo robustne, pouzdane i osetljive testove sa dokazanom primenljivošću, kako bi se izbegli lažno negativni ili lažno pozitivni rezultati (videti odeljak 5.1).

Intersticijalna bolest pluća

Intersticijalna bolest pluća (IBP), koja može imati akutni početak, zabeležena je kod 1,3% pacijenata koji su primali gefitinib, a neki od ovih slučajeva imali su smrtni ishod (videti odeljak 4.8). Ako se kod pacijenata javi pogoršanje respiratornih simptoma kao što su dispneja, kašalj i povišena telesna temperatura, terapiju lekom Spirtos treba obustaviti i pacijenta odmah pregledati. Ako se IBP potvrdi, lek Spirtos treba obustaviti i pacijenta lečiti na odgovarajući način.

U jednoj farmakoepidemiološkoj kontrolisanoj studiji slučajeva sprovedenoj u Japanu na 3159 pacijenata sa NSCLC lečenih gefitinibom ili hemioterapijom, koji su praćeni tokom 12 nedelja, utvrđeni su sledeći faktori rizika za razvoj IBP (nezavisno od toga da li su pacijenti primali lek ili hemioterapiju): pušenje, loše opšte stanje (engl. *performance status*, $PS \geq 2$), dokazano smanjenje normalnog plućnog tkiva CT pregledom ($\leq 50\%$), nedavno dijagnostikovani NSCLC (< 6 meseci), već postojeća intersticijalna bolest pluća, starije životno doba (≥ 55 godina starosti) i istovremeno srčano oboljenje. Rizik od pojave IBP na terapiji gefitinibom u odnosu na hemioterapiju je bio povećan uglavnom tokom prve 4 nedelje terapije (prilagođeni (engl. *odds ratio*, OR) 3,8%; 95% CI 1,9 do 7,7); nakon toga je relativni rizik bio manji (prilagođeni OR 2,5; 95% CI 1,1 do 5,8). Rizik od mortaliteta među pacijentima koji su razvili IBP sa obe terapije bio je veći kod pacijenata sa sledećim faktorima rizika: pušenje, smanjenje normalnog plućnog tkiva dokazano CT pregledom ($\leq 50\%$), već postojeća IBP, starije životno doba (≥ 65 godina starosti), i opsežne pleuralne priraslice ($\geq 50\%$).

Hepatotoksičnost i oštećenje funkcije jetre

Zabeleženi su i poremećaji u testovima funkcije jetre (uključujući povišene vrednosti alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze, bilirubina) koji su se povremeno manifestovali kao hepatitis (videti odeljak 4.8). Bilo je izolovanih slučajeva insuficijencije jetre, koji su u pojedinim slučajevima imali smrtni ishod. Zbog toga se preporučuje periodična kontrola funkcionalnih testova jetre. Gefitinib treba oprezno koristiti u prisustvu blagih do umerenih promena funkcije jetre. Ukoliko su ove promene teške, treba razmisliti i o obustavljanju ovog leka.

Pokazano je da oštećena funkcija jetre usled ciroze vodi povećanim koncentracijama gefitiniba u plazmi (videti odeljak 5.2).

Interakcije sa drugim lekovima

Supstance koje indukuju aktivnost CYP3A4 mogu da pojačaju metabolizam gefitiniba i smanje koncentracije gefitiniba u plazmi. Prema tome, istovremena primena induktora CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, rifampicin, barbiturati ili biljni preparati koji sadrže kantarion (*Hypericum perforatum*)) može da smanji efikasnost terapije i treba je izbegavati (videti odeljak 4.5).

Kod pojedinih pacijenata koji su po genotipu spori metabolizeri CYP2D6, terapija jakim inhibitorom CYP3A4 može dovesti do povišenih koncentracija gefitiniba u plazmi. Na početku terapije inhibitorom CYP3A4, pacijente treba pažljivo pratiti zbog mogućih neželjenih reakcija na gefitinib (videti odeljak 4.5).

Povećanje vrednosti internacionalnog normalizovanog koeficijenta (INR) i/ili pojava krvarenja primećeni su kod nekih pacijenata koji su primenjivali varfarin zajedno sa gefitinibom (videti odeljak 4.5). Pacijentima koji uzimaju varfarin istovremeno sa gefitinibom treba redovno kontrolisati protrombinsko vreme (PT) ili vrednost INR, kako bi se uočile eventualne promene.

Lekovi koji uzrokuju značajno neprekidno povećanje pH želuca, kao što su inhibitori protonske pumpe i antagonisti H_2 receptora, mogu da smanje biološku raspoloživost i koncentraciju gefitiniba u plazmi, pa tako i njegovu efikasnost. Antacidi, ako se primenjuju redovno u kratkom vremenskom periodu u odnosu na primenu gefitiniba (videti odeljak 4.5 i 5.2), mogu imati sličan efekat.

Podaci iz faze II kliničkih ispitivanja, u kojoj su gefitinib i vinorelbin korišćeni istovremeno, ukazuju na to da gefitinib može pogoršati neutropenijsko dejstvo vinorelbina.

Dodatne mere opreza pri upotrebi leka

Pacijentima treba savetovati da se odmah obrate lekaru u slučaju pojave teške ili uporne dijareje, mučnine, povraćanja ili anoreksije, jer mogu indirektno dovesti do dehidratacije. Ove simptome treba lečiti kako je klinički indikovano (videti odeljak 4.8).

Pacijente kod kojih su prisutni znaci i simptomi koji ukazuju na keratitis, akutni ili pogoršani, inflamacije oka, suzenje, osetljivost na svetlost, zamućen vid, bol u oku i/ili crvenilo oka, treba odmah uputiti specijalisti oftalmologu.

Ukoliko je potvrđena dijagnoza ulcerativnog keratitisa, terapiju gefitinibom treba prekinuti, a ukoliko se simptomi ne povuku, ili ako se simptomi ponovo pojave nakon ponovnog uvođenja gefitiniba, treba razmotriti trajni prekid terapije gefitinibom.

U jednoj kliničkoj studiji faze I/II u kojoj je ispitivana primena gefitiniba i zračenja kod pedijatrijskih pacijenata sa novodijagnostikovanim gliomom moždanog stabla ili nepotpuno reseciranim supratentorijalnim malignim gliomom, primećena su 4 slučaja (1 sa smrtnim ishodom) CNS hemoragije od 45 uključenih pacijenata. Zabeležen je još jedan slučaj CNS hemoragije kod deteta sa ependimomom iz ispitivanja u kome je primenjivan samo gefitinib. Povećan rizik od moždanog krvarenja kod odraslih pacijenata sa NSCLC koji primaju gefitinib nije potvrđen.

Prijavljeni su slučajevi gastrointestinalne perforacije kod pacijenata koji su uzimali gefitinib. U većini slučajeva je ovo udruženo sa drugim poznatim faktorima rizika, uključujući istovremenu primenu drugih lekova kao što su steroidi ili NSAID, postojeću anamnezu gastrointestinalne ulceracije, uzrast, pušenje, metastaze u crevima na mestima perforacije.

Laktoza

Lek Spirtos sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

Natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Metabolizam gefitiniba se odvija putem izoenzima CYP3A4 citohroma P450 (uglavnom) i putem izoenzima CYP2D6.

Aktivne supstance koje mogu da povećaju koncentraciju gefitiniba u plazmi

In vitro studije su pokazale da je gefitinib supstrat p-glikoproteina (Pgp). Dostupni podaci ne ukazuju na bilo kakve kliničke posledice ovog *in vitro* nalaza.

Supstance koje inhibiraju CYP3A4 mogu smanjiti klirens gefitiniba. Istovremena primena sa snažnim inhibitorima aktivnosti CYP3A4 (npr. ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, inhibitori proteaze, klaritromicin, telitromicin) može da poveća koncentraciju gefitiniba u plazmi. Povećanje može biti klinički značajno jer su neželjene reakcije povezane sa dozom i izloženosti leku. Povećanje može biti izraženije kod pacijenata koji su po genotipu spori metabolizeri izoenzima CYP2D6. Prethodna terapija itrakonazolom (snažan inhibitor CYP3A4) kod zdravih ispitanika dovela je do povećanja srednje vrednosti PIK-a gefitiniba za 80%. U slučajevima istovremene primene snažnih inhibitora CYP3A4, pacijente treba pažljivo pratiti zbog mogućih neželjenih reakcija na gefitinib.

Nema dostupnih podataka o istovremenom lečenju sa inhibitorom CYP2D6, ali snažni inhibitori ovog enzima mogu uzrokovati približno dvostruko povećanje koncentracije gefitiniba u plazmi kod pacijenata koji su brzi metabolizeri CYP2D6 (videti odeljak 5.2). Ako se započne istovremena terapija sa snažnim inhibitorom CYP2D6, pacijenta treba pažljivo pratiti zbog mogućih neželjenih reakcija.

Aktivne supstance koje mogu da smanje koncentraciju gefitiniba u plazmi

Supstance koje su induktori aktivnosti CYP3A4 mogu da povećaju metabolizam i smanje koncentraciju gefitiniba u plazmi i time smanje efikasnost gefitiniba. Treba izbegavati istovremenu primenu supstanci koje indukuju CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, rifampicin, barbiturati ili kantaron (*Hypericum perforatum*)). Prethodna terapija rifampicinom (snažan induktor CYP3A4) kod zdravih ispitanika je smanjila srednju vrednost PIK-a gefitiniba za 83% (videti odeljak 4.4).

Supstance koje uzrokuju značajano neprekidno povećanje pH vrednosti želuca mogu smanjiti koncentraciju gefitiniba u plazmi i tako smanjiti efikasnost gefitiniba. Velike doze kratkododelujućih antacida mogu imati sličan efekat ako se redovno uzimaju u približno isto vreme kad i gefitinib. Istovremena primena gefitiniba

sa ranitidinom u dozi koja uzrokuje trajno povećanje želudačne pH vrednosti ≥ 5 , dovodi do smanjenja srednje vrednosti PIK-a gefitiniba za 47% kod zdravih ispitanika (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Aktivne supstance čija se koncentracija u plazmi može promeniti pod dejstvom gefitiniba

In vitro studije su pokazale da gefitinib ima ograničenu mogućnost inhibicije CYP2D6. U jednoj kliničkoj studiji pacijentima je davan gefitinib istovremeno sa metoprololom (supstrat za CYP2D6). To je dovelo do porasta izloženosti metoprololu od 35%. Ovakav porast bi potencijalno mogao biti značajan za CYP2D6 supstrate sa malom terapijskom širinom. Kada se razmatra primena supstrata za CYP2D6 zajedno sa gefitinibom, trebalo bi razmotriti podešavanje doze supstrata za CYP2D6, posebno za preparate sa malom terapijskom širinom.

Gefitinib *in vitro* inhibira transportni protein BCRP (engl. *breast cancer resistance protein*), ali klinički značaj ovog nalaza nije poznat.

Druge moguće interakcije

Povećanje vrednosti INR i/ili krvarenje su prijavljeni kod nekih pacijenata koji su istovremeno uzimali varfarin (videti odeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu moraju biti upozorene da tokom lečenja ne smeju zatrudneti.

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primeni gefitiniba kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Mogući rizik za ljude je nepoznat. Lek Spirtos se ne sme koristiti tokom trudnoće, osim ukoliko to nije neophodno.

Dojenje

Nije poznato da li se gefitinib izlučuje u majčino mleko. Ispitivanja na životinjama pokazuju da se i gefitinib i neki njegovi metaboliti izlučuju u mleko ženki pacova (videti odeljak 5.3). Gefitinib je kontraindikovano tokom dojenja, zato dojenje treba prekinuti tokom terapije gefitinibom (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Tokom terapije gefitinibom prijavljena je pojava astenije. Zbog toga, pacijenti kod kojih se javi ovaj simptom treba da budu oprezni kada upravljaju vozilima ili rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Na osnovu zbirnih podataka iz kliničkih studija III faze: ISEL, INTEREST i IPASS (2462 pacijenta lečenih gefitinibom), najčešće prijavljene neželjene reakcije na lek, koje se javljaju kod više od 20% pacijenata su dijareja i reakcije na koži (uključujući osip, akne, suhu kožu i svrab). Neželjene reakcije se obično javljaju tokom prvog meseca terapije i obično su reverzibilne prirode. Približno 8% pacijenata je imalo teške neželjene reakcije (gradusa 3 ili 4 prema zajedničkim kriterijumima toksičnosti (engl. *common toxicity criteria*, CTC)). Približno 3% pacijenata je prekinulo terapiju zbog neželjenih reakcija.

Kod 1,3% pacijenata primećena je intersticijalna bolest pluća (IBP), često teška (CTC gradus 3-4). Bilo je i slučajeva sa smrtnim ishodom.

Tabelarni prikaz neželjenih događaja

Bezbednosni profil prikazan u Tabeli 1 se zasniva na programu kliničkog razvoja gefitiniba i postmarketinškom iskustvu za gefitinib. U tabeli 1 neželjene reakcije na lek su, gde je to moguće, podeljene u kategorije po učestalosti na osnovu incidence uporedivih prijava neželjenih događaja u zbirnim podacima iz kliničkih studija ISEL, INTEREST i IPASS faze III (kod 2462 pacijenta koji su primali gefitinib).

Klasifikacija neželjenih dejstava prema stepenu učestalosti:

veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$ pacijenata); nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U okviru svake kategorije učestalosti, neželjena dejstva su prikazana prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1 Neželjene reakcije

Neželjene reakcije prema MedDRA klasifikaciji sistema organa i učestalosti javljanja		
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma često	Anoreksija, blaga ili umerena (CTC gradus 1 ili 2).
Poremećaji oka	Često	Konjunktivitis, blefaritis i suvo oko* uglavnom blage prirode (CTC gradus 1).
	Povremeno	Erozija rožnjače, reverzibilna i povremeno povezana sa poremećajem rasta trepavica. Keratitis (0,12%).
Vaskularni poremećaji	Često	Hemoragija, kao što su epistaksa i hematurija.
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Često	Intersticijalna bolest pluća (1,3%), često teška (CTC gradus 3-4). Zabeleženi su i slučajevi sa smrtnim ishodom.
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	Dijareja, uglavnom blaga ili umerena (CTC gradus 1 ili 2).
		Povraćanje, uglavnom blago do umereno (CTC gradus 1 ili 2).
		Mučnina, uglavnom blaga (CTC gradus 1).
		Stomatitis, predominantno blage prirode (CTC gradus 1).
	Često	Dehidracija, kao posledica dijareje, mučnine, povraćanja ili anoreksije.
		Suva usta*, predominantno blage prirode (CTC gradus 1).
Hepatobilijarni poremećaji	Povremeno	Pankreatitis.
		Gastrointestinalna perforacija.
	Veoma često	Povećanje vrednosti alanin aminotransferaze, uglavnom blago do umereno.
		Povećanje vrednosti aspartat aminotransferaze, uglavnom blago do umereno.
	Često	Povećanje vrednosti bilirubina, uglavnom blago do umereno.
		Hepatitis**
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Povremeno	
	Veoma često	Reakcije na koži, uglavnom blage do umerene (CTC gradus 1 ili 2), pustularni osip, ponekad sa svrabom i suvom kožom, uključujući kožne fisure, na

		eritematoznoj površini.
	Često	Promene na noktima.
		Alopecija.
		Alergijske reakcije (1,1%), uključujući angioedem i urtikariju.
	Povremeno	Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske.
	Retko	Bulozna stanja uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu, <i>Stevens-Johnson-ov sindrom</i> , <i>erythema multiforme</i> .
		Kožni vaskulitis.
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Često	Asimptomatsko povećanje laboratorijskih vrednosti kreatinina u krvi.
		Proteinurija.
		Cistitis.
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Retko	Hemoragijski cistitis.
	Veoma često	Astenija, uglavnom blaga (CTC gradus 1).
	Često	Pireksija.

Učestalost neželjenih reakcija koje se odnose na odstupanja laboratorijskih vrednosti zasniva se na pacijentima koji su imali promene relevantnih laboratorijskih parametara za 2 ili više CTC gradusa u odnosu na početne vrednosti.

*Ovo neželjeno dejstvo može biti udruženo sa drugim stanjima u kojima je prisutna suvoća (uglavnom reakcije na koži) koje se viđaju u toku primene gefitiniba.

**Ovo uključuje izolovane slučajeve insuficijencije jetre, koji su u nekim slučajevima imali smrtni ishod.

Intersticijalna bolest pluća (IBP)

U okviru kliničke studije INTEREST, učestalost neželjenih dejstava tipa IBP je bila 1,4% (10) pacijenata u grupi koja je bila na terapiji gefitinibom prema 1,1% (8) pacijenata u grupi koja je bila na terapiji docetakselom. Jedan događaj tipa IBP je imao smrtni ishod, i ovo se desilo kod pacijenta koji je bio na terapiji gefitinibom.

U okviru ISEL studije, učestalost neželjenih dejstava tipa IBP u ukupnoj populaciji je bila približno 1% u obe grupe. Većina prijavljenih neželjenih dejstava tipa IBP javila se kod pacijenata azijskog etničkog porekla, pri čemu je učestalost IBP među pacijentima azijskog porekla koji su bili na terapiji gefitinibom iznosila približno 3%, a kod onih na terapiji placebom 4%. Jedan događaj tipa IBP je imao smrtni ishod i ovo se desilo kod pacijenta koji je primao placebo.

U jednom postmarketinškom ispitivanju u Japanu (3350 pacijenata) zabeležena je stopa neželjenih dejstava tipa IBP od 5,8% kod pacijenata koji su primali gefitinib. Procenat događaja tipa IBP sa smrtnim ishodom je bio 38,6%.

U otvorenoj kliničkoj studiji faze III (IPASS) sprovedenoj na 1217 pacijenata radi poređenja gefitiniba sa hemioterapijskom kombinacijom karboplatin/paklitaksel kao prve linije terapije kod odabranih pacijenata sa uznapredovalim NSCLC u Aziji, incidenca događaja tipa IBP iznosila je 2,6% u grupi koja je bila na terapiji gefitinibom, u poređenju sa 1,4% u grupi koja je primala karboplatin/paklitaksel.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema specifične terapije u slučaju predoziranja gefitinibom. Međutim, u kliničkim ispitivanjima faze I, ograničeni broj pacijenata lečen je dnevnim dozama do 1000 mg. Zabeležena je povećana učestalost i težina nekih neželjenih reakcija, uglavnom dijareje i osipa na koži. Neželjene reakcije povezane sa predoziranjem treba lečiti simptomatski; posebno je važno da se u slučajevima teške dijareje reaguje kako je klinički indikovano. U jednoj studiji ograničen broj pacijenata je bio na terapiji dozama od 1500 mg do 3500 mg, jednom nedeljno. U ovoj studiji izloženost gefitinibu se nije povećavala sa povećanjem doze, neželjeni događaji su bili blage do umerne težine i u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom gefitiniba.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici; inhibitori protein kinaze

ATC šifra: L01XE02

Mehanizam dejstva i farmakodinamsko dejstvo

Epidermalni faktor rasta (EGF) i njegov receptor (EGFR [HER1;ErbB1]) su ključni faktori u procesu rasta i proliferacije normalnih i kancerskih ćelija. Mutacija koja aktivira EGFR u kancerskim ćelijama je značajan faktor rasta tumorskih ćelija, blokade apoptoze, porasta stvaranja angiogenih faktora i olakšavanja procesa metastaze.

Gefitinib je selektivni mali molekulski inhibitor tirozin kinaze receptora epidermalnog faktora rasta i efikasna je terapija za pacijente koji imaju tumore sa aktiviranim mutacijama na tirozin kinaznom delu EGFR-a, bez obzira koja je linija terapije. Nije pokazana klinički značajna aktivnost kod pacijenata sa tumorima za koje je poznato da nemaju mutaciju na EGFR.

Uobičajene mutacije koje aktiviraju EFGR (delecije u eksonu 19; L858R) daju robustne rezultate koji podržavaju osetljivost na gefitinib; na primer odnos rizika (engl. *hazard ratio*, HR) (95% CI) za preživljavanje bez progresije bolesti iznosi 0,489 (0,336; 0,710) uz gefitinib prema dvostrukoj hemioterapiji [WJTOG3405]. Podaci o odgovoru na gefitinib su malobrojniji kod pacijenata čiji tumori sadrže manje uobičajene mutacije; dostupni podaci ukazuju da su G719X, L861Q i S7681 senzibilizirajuće mutacije; dok samo mutacije T790M ili insercije u eksonu 20 predstavljaju mehanizme rezistencije.

Rezistencija

Većina NSCLC tumora sa senzibilizirajućim mutacijama EFGR kinaza eventualno razviju rezistenciju na terapiju gefitinibom, sa medijanom vremena do progresije bolesti od 1 godine. U oko 60% slučajeva, rezistencija je udružena sa sekundarnom T790M mutacijom za koju bi se T790M ciljani inhibitori tirozin kinaze EFGR mogli razmatriti kao sledeća terapijska opcija. Drugi mogući mehanizmi rezistencije koji su prijavljeni nakon terapije sa lekovima koji blokiraju EGFR signal uključuju: zaobilaznu signalizaciju kao što je amplifikacija HER2 i MET gena i PIK3CA mutacija. Fenotipska promena u mikrocelularni karcinom pluća je takođe prijavljen u 5-10% slučajeva.

Cirkulišuća tumorska DNK (ctDNA)

U IFUM studiji, status mutacije je procenjivan na uzorcima tumora i uzorcima ctDNK dobijenim iz plazme, primenom kompleta testnih reagensa *Therascreen EGFR RGQ PCR kit* (Qiagen). Oba, i uzorak ctDNA i uzorak tumora bilo je moguće oceniti kod 652 pacijenta, od njih 1060 koji su obuhvaćeni skriningom. Stopa objektivnog odgovora (engl. *Objective response rate*, ORR) kod pacijenata koji su bili pozitivni na tumorske i ctDNK mutacije je bila 77% (95% CI: 66% do 86%) i kod onih koji su bili samo pozitivni na tumorsku mutaciju od 60% (95% CI: 44% do 74%).

Tabela 2 Sažetak početnog statusa mutacije u uzorcima tumora i ctDNA kod svih ispitivanih pacijenata i kod kojih su se mogla proceniti oba uzorka

Veličina	Definicija	IFUM stopa % (CI)	IFUM N
Senzitivnost	Procenat M+ tumora kod kojih je ctDNA bio M+	65,7 (55,8; 74,7)	105
Specifičnost	Procenat M- tumora kod kojih je ctDNA bio M-	99,8 (99,0; 100,0)	547

Ovi podaci su u skladu sa unapred planiranom eksploratornom analizom podgrupe japanskih pacijenata iz studije IPASS (Goto 2012). U toj studiji se za analizu mutacije EGFR-a koristila ctDNA dobijena iz seruma, a ne plazme, primenom kompleta testnih reagenasa *EGFR Mutation Test Kit* (DxS) (N=86). U toj studiji, osetljivost je bila 43,1%, a specifičnost 100%.

Klinička efikasnost i bezbednost

Prva linija terapije

Randomizovana klinička studija faza III prve linije terapije (IPASS) sprovedena u Aziji¹ kod pacijenata sa uznapredovalim NSCLC (stadijum III B ili IV) i sa histološkom slikom adenokarcinoma, a koji su bili bivši laki pušači (prestali su sa pušenjem pre 15 ili više godina, a pušili su ≤ 10 pakovanja godišnje) ili nikada nisu pušili (videti Tabelu 3).

¹ Kina, Hong Kong, Indonezija, Japan, Malezija, Filipini, Singapur, Tajvan i Tajland.

Tabela 3 Efikasnost za gefitinib u poređenju sa kombinacijom karboplatin/paklitaksel – podaci iz studije IPASS

Populacija	N	Stopa objektivnog odgovora i 95% CI za razliku između terapija ^a	Primarni parametar praćenja Preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) ^{ab}	Ukupno preživljavanje ^{ab}
Ukupna	1217	43,0% prema 32,2% [5,3%, 16,1%]	HR 0,74 [0,65; 0,85] 5,7 m prema 5,8 m p<0,0001	HR 0,90 [0,79; 1,02] 18,8 m prema 17,4 m p=0,1087
Pozitivni na mutaciju EFGR	261	71,2% prema 47,3% [12,0%, 34,9%]	HR 0,48 [0,36; 0,64] 9,5 m prema 6,3 m p<0,0001	HR 1,00 [0,76; 1,33] 21,6 m prema 21,9 m
Negativni na mutaciju EGFR	176	1,1% prema 23,5% [-32,5%, -13,3%]	HR 2,85 [2,05; 3,98] 1,5 m prema 5,5 m p<0,0001	HR 1,18 [0,86; 1,63] 11,2 m prema 12,7 m
Mutacija EGFR	780	43,3% prema	HR 0,68 [0,58 do	HR 0,82

nepoznata		29,2% [7,3%, 20,6%]	0,81] 6,6 m prema 5,8 m p<0,0001	[0,70 do 0,96] 18,9 m prema 17,2 m
-----------	--	------------------------	--	--

^a Prikazane su vrednosti za gefitinib u poređenju sa kombinacijom karboplatin/paklitaksel

^b "m" predstavlja medijanu u mesecima. Brojevi u uglastim zagradama predstavljaju 95%-tni intervali pouzdanosti za HR

N Broj randomizovanih pacijenata

HR Hazard ratio (odnosi rizika < 1 u korist gefitiniba)

Ishodi kvaliteta života su se razlikovali u zavisnosti od statusa mutacije EGFR. Kod pacijenata koji su pozitivni na mutaciju EGFR, kod značajno većeg broja pacijenata lečenih gefitinibom primećeno je poboljšanje kvaliteta života i simptoma kancera pluća u odnosu na pacijente lečene kombinacijom karboplatin/paklitaksel (videti Tabelu 4).

Tabela 4 Ishodi kvaliteta života za gefitinib u poređenju sa kombinacijom karboplatin/paklitaksel – podaci iz studije IPASS

Populacija	N	Stopa poboljšanja KŽ prema FACT-L ^a %	Stopa poboljšanja simptoma prema LCS ^a %
Ukupno	1151	(48,0% prema 40,8%) p=0,0148	(51,5% prema 48,5%) p=0,3037
Pozitivni na mutaciju EGFR	259	(70,2% prema 44,5%) p<0,0001	(75,6% prema 53,9%) p=0,0003
Negativni na mutaciju EGFR	169	(14,6% prema 36,3%) p=0,0021	(20,2% prema 47,5%) p=0,0002

Indeksirani ishodi ispitivanja podržali su FACT-L i LCS rezultate

^a Prikazane vrednosti su za gefitinib u poređenju sa kombinacijom karboplatin/paklitaksel

N Broj pacijenata ocenjenih u analizi kvaliteta života

KŽ Kvalitet života

FACT-L Funkcionalna procena terapije kancera pluća (engl. *Functional assessment of cancer therapy-lung*)

LCS Podskala za kancer pluća (engl. *Lung cancer subscale*)

U ispitivanju IPASS, gefitinib se pokazao boljim što se tiče preživljavanja bez progresije bolesti, stope objektivnog odgovora, kvaliteta života i olakšanja simptoma, dok nije bilo značajne razlike u ukupnom preživljavanju sa lečenjem kombinacijom karboplatin/paklitaksel kod prethodno nelečenih pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim mikrocelularnim karcinomom pluća, koji imaju tumor sa aktivirajućom mutacijom tirozin kinaze EGFP.

Pacijenti koji su prethodno lečeni

Randomizovana studija faze III INTEREST je sprovedena kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC koji su prethodno lečeni hemioterapijom baziranoj na platini. U sveukupnoj populaciji, nije uočena statistički značajna razlika između gefitiniba i docetaksela (75 mg/m²) u ukupnom preživljavanju, preživljavanju bez progresije bolesti i stopi objektivnog odgovora (videti Tabelu 5).

Tabela 5 Efikasnost za gefitinib u poređenju sa docetakselom u INTEREST studiji

Populacija	N	Stopa objektivnog odgovora i 95% CI za razliku između terapija ^a	Preživljavanje bez progresije bolesti ^{ab}	Primarni parametar praćenja ukupnog preživljavanja ^{ab}
Ukupna	1466	9,1% prema 7,6% [-1,5%, 4,5%]	HR 1,04 [0,93; 1,18] 2,2 m prema 2,7 m	HR 1,020 [0,905; 1,150] ^c 7,6 m prema 8,0 m

			p=0,4658	p=0,7332
Pozitivni na mutaciju EGFR	44	42,1% prema 21,1% [-8,2%, 46,0%]	HR 0,16 [0,05; 0,49] 7,0 m prema 4,1 m p=0,0012	HR 0,83 [0,41; 1,67] 14,2 m prema 16,6 m p=0,6043
Negativni na mutaciju EGFR	253	6,6% prema 9,8% [-10,5%, 4,4%]	HR 1,24 [0,94; 1,64] 1,7 m prema 2,6 m p=0,1353	HR 1,02 [0,78; 1,33] 6,4 m prema 6,0 m p=0,9131
Azijati ^c	323	19,7% prema 8,7% [3,1%, 19,2%]	HR 0,83 [0,64; 1,08] 2,9 m prema 2,8 m p=0,1746	HR 1,04 [0,80; 1,35] 10,4 m prema 12,2 m p=0,7711
Nisu Azijati	1143	6,2% prema 7,3% [-4,3%, 2,0%]	HR 1,12 [0,98; 1,28] 2,0 m prema 2,7 m p=0,1041	HR 1,01 [0,89; 1,14] 6,9 m prema 6,9 m p=0,9259

^a Prikazane su vrednosti za gefitinib u poređenju sa docetakselom

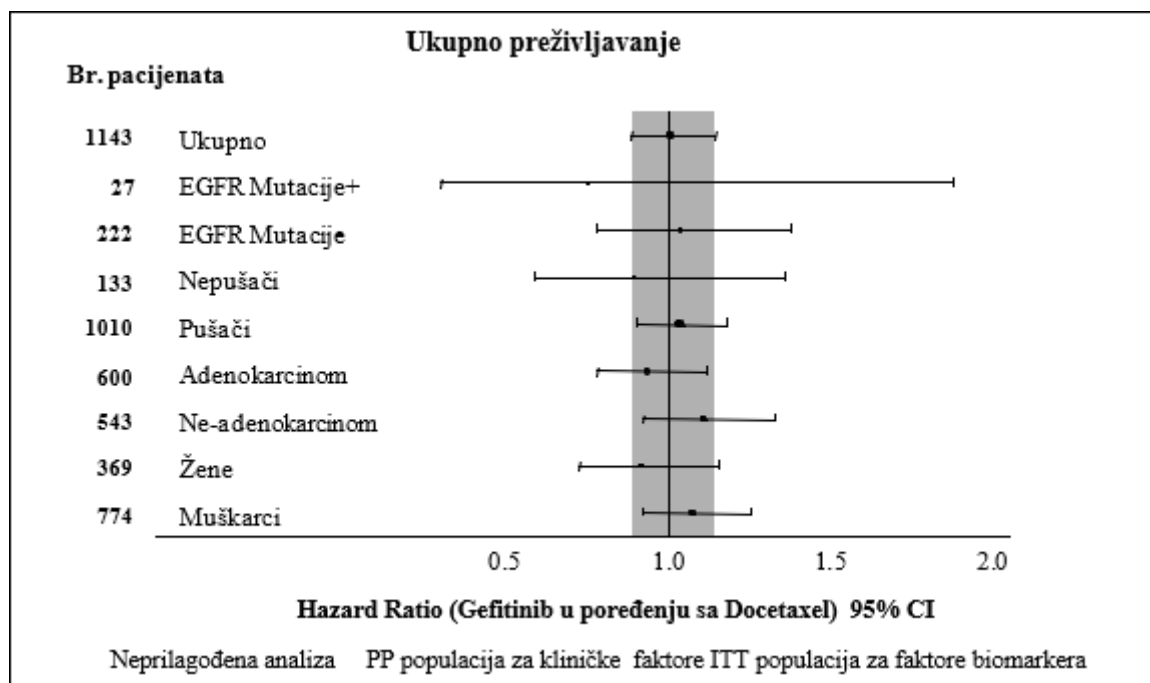
^b "m" predstavlja medijanu u mesecima. Brojevi u uglastim zagradama predstavljaju 95%-tni interval pouzdanosti za HR ukupnog preživljavanja u ukupnoj populaciji, odnosno 95%-tni interval pouzdanosti za HR

^c Interval pouzdanosti je u celini ispod granice neinferiornosti koja iznosi 1,154

N Broj randomizovanih pacijenata

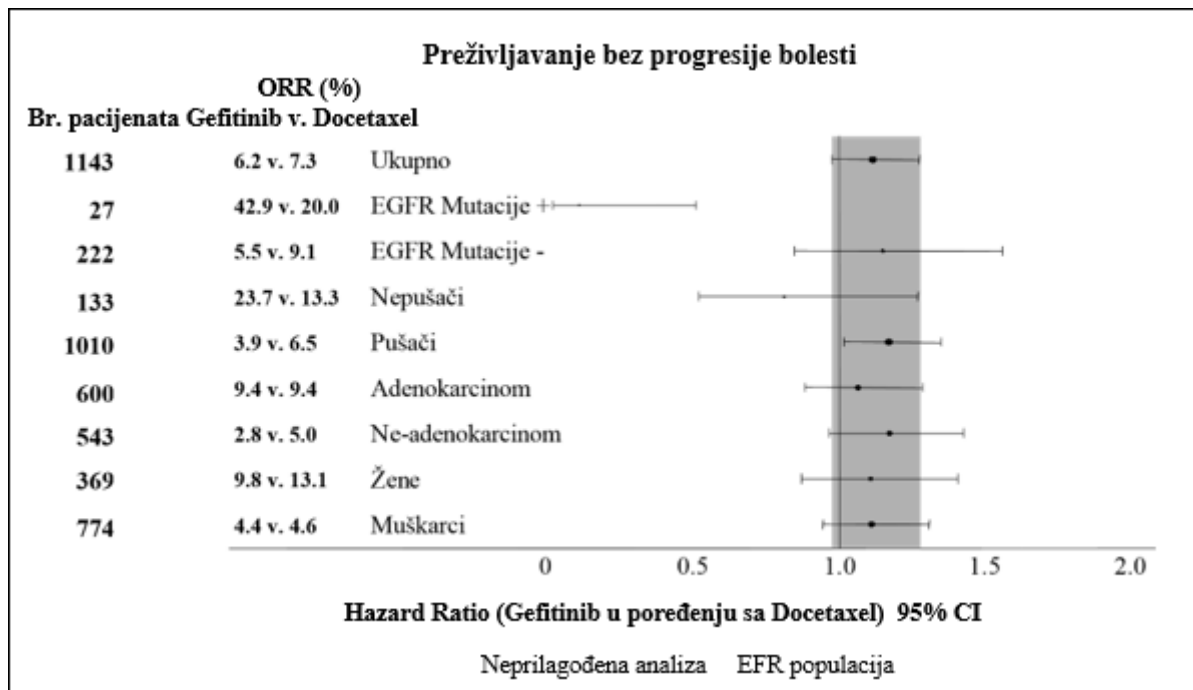
HR Hazard ratio (odnos rizika < 1 u korist gefitiniba)

Dijagrami 1 i 2 Efikasnost u podgrupama pacijenata koji nisu Azijati u INTEREST studiji (Br. pacijenata = broj randomizovanih pacijenata)



PP Populacija lečena po protokolu

ITT Populacija predviđena za lečenje



Randomizirana studija faze III ISEL sprovedena je kod pacijenata sa uznapredovalim NSCLC koji su prethodno primali 1 ili 2 hemioterapijska režima i nisu odreagovali na poslednju hemioterapiju ili je nisu podnosili. Gefitinib uz najbolju palijativnu negu poreden je sa placebom uz najbolju palijativnu negu. Gefitinib nije produžio preživljavanje u ukupnoj populaciji. Ishodi preživljavanja su se razlikovali prema pušačkom statusu i etničkoj pripadnosti (videti Tabelu 6).

Tabela 6 Efikasnost za gefitinib u poređenju sa placebom u ISEL studiji

Populacija	N	Stopa objektivnog odgovora i 95% CI za razliku između terapija ^a	Vreme do prestanka odgovora na terapiju ^{ab}	Primarni parametar praćenja ukupnog preživljavanja ^{abc}
Ukupno	1692	8,0% prema 1,3% [4,7%, 8,8%]	HR 0,82 [0,73; 0,92] 3,0 m prema 2,6 m p=0,0006	HR 0,89 [0,77; 1,02] 5,6 m prema 5,1 m p=0,0871
Pozitivni na mutaciju EGFR	26	37,5% prema 0% [-15,1%, 61,4%]	HR 0,79 [0,20; 3,12] 10,8 m prema 3,8 m p=0,7382	HR NI ND prema 4,3 m
Negativni na mutaciju EGFR	189	2,6% prema 0% [-5,6%, 7,3%]	HR 1,10 [0,78; 1,56] 2,0 m prema 2,6 m p=0,5771	HR 1,16 [0,79; 1,72] 3,7 m prema 5,9 m p=0,4449
Nepušači (nikad nisu pušili)	375	18,1% prema 0% [12,3%, 24,0%]	HR 0,55 [0,42; 0,72] 5,6 m prema 2,8 m p<0,0001	HR 0,67 [0,49; 0,92] 8,9 m prema 6,1 m p=0,0124
Pušači (nekad pušili)	1317	5,3% prema 1,6% [1,4%, 5,7%]	HR 0,89 [0,78; 1,01] 2,7 m prema 2,6 m p=0,0707	HR 0,92 [0,79; 1,06] 5,0 m prema 4,9 m p=0,2420
Azijati ^d	342	12,4% prema 2,1% [4,0%, 15,8%]	HR 0,69 [0,52; 0,91] 4,4 m prema 2,2 m p=0,0084	HR 0,66 [0,48; 0,91] 9,5 m prema 5,5 m p=0,0100
Nisu Azijati	1350	6,8% prema 1,0% [3,5%, 7,9%]	HR 0,86 [0,76; 0,98] 2,9 m prema 2,7 m p=0,0197	HR 0,92 [0,80; 1,07] 5,2 m prema 5,1 m p=0,2942

- ^a Prikazane su vrednosti za gefitinib u poređenju sa placebo
- ^b "m" predstavlja medijanu u mesecima. Brojevi u uglastim zagrada predstavlja 95%-tni interval pouzdanosti za HR
- ^c Sveukupni stratifikovani *log-rank* test; drugačije rečeno *cox* model proporcionalni rizika
- ^d Azijska etnička grupacija isključuje pacijente indijskog porekla i odnosi se na rasno poreklo grupe pacijenata i ne obavezuje na njihovo mesto rođenja
- N Broj randomizovanih pacijenata
- NI Nije izračunato za odnos rizika za ukupno preživljavanje jer je premali broj događaja
- ND Nije dostignuto
- HR *Hazard ratio* (odnosi rizika < 1 u korist gefitiniba)

Studija IFUM je multicentrična studija sprovedena sa jednom grupom pacijenata bele rase (n=106) sa nemikrocelularnim karcinomom pluća i aktivirajućom, senzibilizirajućom EGFR mutacijom, kako bi se potvrdilo da je aktivnost gefitiniba ista kod pacijenata bele i žute rase. Prema oceni istraživača stopa objektivnog odgovora (engl. *Objective response rate*, ORR) je bila 70%, a medijana vremena do progresije bolesti (engl. *Progression-free interval*, PFS) je iznosila 9,7 meseci. Ovi podaci odgovaraju rezultatima dobijenim u IPASS studiji.

Status EGFR mutacije i kliničke karakteristike

Pokazano je da su kliničke karakteristike nepušača, histologije adenokarcinoma, i osoba ženskog pola nezavisni predskazatelji pozitivnog statusa EGFR mutacije u multivarijantnoj analizi 786 pacijenata bele rase u okviru studija sa gefitinibom* (videti Tabelu 7). Pacijenti azijskog porekla takođe imaju povećanu učestalost tumora pozitivnih na mutaciju EGFR.

Tabela 7 Kratak pregled multivarijantne logističke regresione analize u kojoj se identifikuju faktori koji nezavisno predviđaju prisustvo mutacija na EGFR kod 786 pacijenata pripadnika bele rase*

Faktori koji predviđaju prisustvo mutacija na EGFR	p vrednost	Verovatnoća mutacije na EGFR	Pozitivna prediktivna vrednost (9,5% ukupne populacije je pozitivno na mutaciju EGFR (M+))
Pušački status	< 0,0001	6,5 puta veća kod osoba koje nikada nisu pušile u odnosu na osobe koje su nekada pušile	28/70 (40%) osoba koje nikada nisu pušile su M+ 47/716 (7%) osoba koje su nekada pušile su M+
Histologija	< 0,0001	4,4 puta veća kod adenokarcinoma u odnosu na neadenokarcinome	63/396 (16%) pacijenata sa histologijom adenokarcinoma su M+ 12/390 (3%) pacijenata bez histologije adenokarcinoma su M+
Pol	0,0397	1,7 puta veća kod žena nego kod muškaraca	40/235 (17%) žena su M+ 35/551 (6%) muškaraca su M+

*na osnovu podataka iz sledećih studija: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne primene gefitiniba, resorpcija je umereno spora i maksimalne koncentracije gefitiniba u plazmi obično se postižu od 3 do 7 sati nakon primene. Srednja apsolutna biološka raspoloživost iznosi 59% kod onkoloških pacijenata. Hrana ne menja značajno izloženost gefitinibu. U jednoj studiji na zdravim

ispitanicima kod kojih je želudačni pH održavan iznad pH 5, izloženost gefitinibu smanjena je za 47% verovatno usled smanjene rastvorljivosti gefitiniba u želucu (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Distribucija

Srednji volumen distribucije gefitiniba u stanju ravnoteže iznosi 1400 L što ukazuje na obimnu distribuciju u tkivima. Vezivanje za proteine plazme iznosi približno 90%. Gefitinib se vezuje za albumin u serumu i za alfa1-kiseli glikoprotein.

In vitro podaci ukazuju da je gefitinib supstrat membranskog transportnog proteina Pgp.

Biotransformacija

In vitro podaci ukazuju da su CYP3A4 i CYP2D6 glavni izoenzimi citohroma P450 uključeni u oksidativni metabolizam gefitiniba.

In vitro studije su pokazale da gefitinib ima ograničeni potencijal da inhibira CYP2D6. Gefitinib ne pokazuje efekte indukcije enzima u studijama na životinjama, niti značajnu inhibiciju (*in vitro*) bilo kog drugog enzima citohroma P450.

Gefitinib se obimno metaboliše kod ljudi. Identifikovano je pet metabolita u izlučevinama i 8 metabolita u plazmi. Glavni identifikovani metabolit je O-desmetil gefitinib, koji je od gefitiniba 14 puta slabiji kada se radi o inhibiciji ćelijskog rasta stimulisanog EFGR-om i nema inhibitornog dejstva na rast tumorskih ćelija kod miševa. Zbog toga se smatra da nije verovatno da on doprinosi kliničkoj aktivnosti gefitiniba.

In vitro je pokazano da se stvaranje O-desmetil gefitiniba odvija preko CYP2D6. Uloga CYP2D6 u metaboličkom klirensu gefitiniba je ispitivana u kliničkoj studiji kod zdravih ispitanika kod kojih je genotipski utvrđen CYP2D6 status. Kod sporih metabolizera nije bilo stvaranja merljivih koncentracija O-desmetil gefitiniba. Raspon izloženosti gefitinibu koji je postignut i kod brzih i kod sporih metabolizera bio je širok sa preklapanjima, ali je srednja izloženost gefitinibu bila dvostruko veća u grupi sporih metabolizera. Veće prosečne izloženosti koje su se mogle postići kod pojedinaca sa neaktivnim CYP2D6 mogu biti klinički značajne, jer su neželjena dejstva povezana sa dozom i izloženošću.

Eliminacija

Gefitinib se uglavnom izlučuje u obliku metabolita putem stolice, a eliminacija gefitiniba i njegovih metabolita putem bubrega iznosi manje od 4% primenjene doze.

Ukupni klirens gefitiniba iz plazme iznosi približno 500 mL/min i srednje poluvreme eliminacije je 41 sat kod pacijenata sa kancerom. Primena gefitiniba jednom dnevno razultira u 2 do 8 puta većoj kumulaciji, a izloženost u stanju ravnoteže se postiže nakon 7 do 10 doza. U stanju ravnoteže, koncentracije u plazmi se obično održavaju u okviru 2 do 3 puta većeg opsega tokom 24-časovnog doznog intervala.

Posebne populacije

U populacionim analizama podataka kod obolelih od kancera, nije utvrđena povezanost između predviđenih najmanjih koncentracija u stanju ravnoteže i pacijentovih godina starosti, telesne mase, pola, etničkog porekla ili klirensa kreatinina (preko 20 mL/min).

Oštećenje funkcije jetre

U jednoj otvorenoj studiji faze I, pojedinačna doza gefitiniba 250 mg kod pacijenata sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre usled ciroze (prema *Child-Pugh* klasifikaciji) dolazilo je do povećane izloženosti u svim grupama, u poređenju sa zdravim ispitanicima u kontrolnoj grupi. Primećeno je povećanje izloženosti gefitinibu za prosečno 3,1 puta, kod pacijenata sa umerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre. Nijedan od ovih pacijenata nije imao kancer, svi su imali cirozu ili hepatitis. Ovo povećanje izloženosti može da bude klinički značajno jer su neželjeni događaji povezani sa dozom i izloženošću gefitinibu.

Gefitinib je procenjivan i u jednom kliničkim ispitivanju sprovedenom kod 41 pacijenata sa solidnim tumorima i normalnom funkcijom jetre, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre zbog metastaza na jetri (klasifikacija prema *Common Toxicity Criteria* (CTC) skali za AST, alkalnu fosfatazu i bilirubin). Pokazano je da nakon primene dnevne doze od 250 mg gefitiniba, vreme do postizanja stanja ravnoteže, ukupni klirens iz plazme (C_{max}) i izloženost u stanju ravnoteže (PIK_{24ss}) su bili slični za grupe sa normalnom i umereno oštećenom funkcijom jetre. Podaci o 4 pacijenta sa teškim oštećenjem funkcije jetre zbog metastaza na jetri ukazuju da je izloženost u stanju ravnoteže kod ovih pacijenata slična sa izloženošću pacijenata sa normalnom funkcijom jetre.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Neželjene reakcije koje nisu primećene u kliničkim studijama, ali koje su primećene kod životinja pri dozama sličnim kliničkim dozama i sa mogućim značajem za kliničku primenu, su:

- Atrofija epitela rožnjače i providnost rožnjače;
- Renalna papilarna nekroza;
- Hepatocelularna nekroza i eozinofilna sinusoidalna infiltracija makrofagima.

Podaci iz nekliničkih (*in vitro*) studija ukazuju da gefitinib ima potencijal da inhibira proces repolarizacije srčanog akcionog potencijala (npr. QT intervala). Kliničko iskustvo nije pokazalo uzročnu povezanost između QT produženja i primene gefitiniba.

Primećeno je smanjenje plodnosti ženki pacova pri dozi od 20 mg/kg/dan.

Objavljene studije su pokazale da kod genetski modifikovanih miševa, koji nemaju ekspresiju EGFR, postoje poremećaji u razvoju povezani sa nezrelošću epitela u različitim organima, uključujući kožu, gastrointestinalni trakt i pluća. Kada je gefitinib primenjen pacovima tokom organogeneze, nije bilo dejstava na embriofetalni razvoj pacova pri najvećoj dozi (30 mg/kg/dan). Međutim, kod kunića je došlo do smanjenja težine fetusa pri dozama od 20 mg/kg/dan i višim. U drugim vrstama nisu zabeležene malformacije izazvane ovim jedinjenjem. Kada je ženkama pacova lek davan tokom celokupnog trajanja gestacije i porođaja, došlo je do smanjenja preživljavanja mladunaca pri dozi od 20 mg/kg/dan.

Nakon oralne primene radioaktivno obeleženog gefitiniba (C-14) pacovima u laktaciji 14 dana po okotu, koncentracije radioaktivnosti u mleku bile su 11-19 puta veće nego u krvi.

Gefitinib nije pokazao genotoksični potencijal.

Jedna dvogodišnja studija karcinogenosti kod pacova pokazala je mali, ali statistički značajnog porasta učestalosti hepatocelularnog adenoma kod pacova oba pola, i do hemangiosarkoma mezenterijalnih limfnih čvorova kod ženki pacova samo pri najvećoj dozi (10 mg/kg/dan). Hepatocelularni adenomi su primećeni i u jednoj dvogodišnjoj studiji karcinogenosti kod miševa, u kojoj je ustanovljena malo povećana učestalost ovog nalaza kod mužjaka pri srednjoj dozi, a pri najvećoj dozi i kod mužjaka i kod ženki. Ovo dejstvo dostiže nivo statističke značajnosti kod ženki miševa, ali ne i kod mužjaka. Pri nivoima bez efekta i kod miševa i kod pacova nije bilo granica kliničke izloženosti. Klinički značaj tih nalaza nije poznat.

Rezultati *in vitro* studije fototoksičnosti su pokazali da je moguće da gefitinib ima fototoksični potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro film tablete:

- Natrijum laurilsulfat
- Laktoza, monohidrat
- Celuloza, mikrokristalna
- Povidon K-30
- Kroskarmeloza-natrijum
- Magnezijum-stearat

Film obloga tablete:

Opadry II 85F265052 Brown:

- Polivinilalkohol
- Makrogol 4000
- Talk
- Gvožđe(III)-oksid, crveni (E 172)

- Gvožđe(III)-oksid, žuti (E 172)
- Gvožđe(III)-oksid, crni (E 172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je oPA/Al/PVC aluminijumski blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC, Beogradski put b.b., Vršac

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00287-20-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 10.08.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2021.