

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Gefitinib Sandoz 250 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 250 mg gefitiniba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Svaka filmom obložena tableta sadrži 155,3 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Smeđa, okrugla, bikonveksna tableta, s "250" utisnutom oznakom na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani. Filmom obložena tableta je promjera 11,1 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Gefitinib Sandoz je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pluća ne-malih stanica (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) s aktivirajućim mutacijama tirozin kinaze receptora epidermalnog faktora rasta (*epidermal growth factor receptor tyrosine kinase*, EGFR-TK) (vidjeti dio 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Gefitinib Sandoz mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u korištenju terapija protiv raka.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Gefitinib Sandoz je jedna tableta od 250 mg jednom na dan. Propusti li bolesnik dozu, treba je uzeti čim se sjeti. Ako je do sljedeće doze preostalo manje od 12 sati, bolesnik ne treba uzeti propuštenu dozu. Bolesnici ne smiju uzeti dvostruku dozu (dvije doze odjednom) kako bi nadoknadili propuštenu dozu.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost gefitiniba u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema relevantne primjene gefitiniba u pedijatrijskoj populaciji u indikaciji raka pluća ne-malih stanica (NSCLC).

Oštećenje jetre

Bolesnici s umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh B ili C) uslijed ciroze imaju povišene koncentracije gefitiniba u plazmi. Te bolesnike treba pomno nadzirati radi mogućih štetnih događaja. Koncentracije u plazmi nisu bile povišene u bolesnika s povišenim vrijednostima aspartat transaminaze (AST), alkalne fosfataze ili bilirubina uslijed metastaza u jetri (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije s klirensom kreatinina > 20 ml/min. Dostupni su samo ograničeni podaci u bolesnika s klirensom kreatinina ≤ 20 ml/min te se u tih bolesnika savjetuje oprez (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze s obzirom na dob bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Spori metabolizatori CYP2D6

Nema posebnih preporuka za prilagodbu doze u bolesnika koji su po genotipu spori metabolizatori izoenzima CYP2D6, ali te bolesnike treba pomno nadzirati zbog mogućih štetnih događaja (vidjeti dio 5.2).

Prilagodba doze zbog toksičnosti

Bolesnicima koji teško podnose proljev ili kožne nuspojave može se uspješno pomoći ako im se liječenje nakratko prekine (do 14 dana), a zatim ponovno počne davati doza od 250 mg (vidjeti dio 4.8). U bolesnika koji ni nakon ovog kratkotrajnog prekida ne podnose liječenje, treba ukinuti primjenu gefitiniba i razmotriti druge opcije liječenja.

Način primjene

Tableta se može uzimati kroz usta s ili bez hrane, otprilike u isto vrijeme svakoga dana. Tableta se može progutati cijela s malo vode ili, ako nije moguće uzeti cijelu tabletu, tablete se mogu primijeniti u obliku disperzije u (negaziranoj) vodi. Ne smiju se koristiti druge tekućine. Tabletama treba ubaciti cijelu, bez drobljenja, u pola čaše pitke vode. Čašu treba povremeno protresti dok se tableta ne rastopi (to može potrajati do 20 minuta). Disperzija se mora popiti odmah nakon što je pripravljena (tj. unutar 60 minuta). Stijenke čaše treba isprati s pola čaše vode, koju također treba popiti. Disperzija se može primijeniti i kroz nazogastričnu sondu ili gastrostomu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kada se razmatra primjena gefitiniba za liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog NSCLC-a, važno je pokušati procijeniti status mutacije EGFR-a u tumorskom tkivu kod svih bolesnika. Ako se uzorak tumora ne može ocijeniti, može se upotrijebiti cirkulirajuća tumorska DNK (engl. *circulating tumour DNK*, ctDNK) dobivena iz uzorka krvi (plazme).

Smiju se koristiti samo robusni, pouzdani i osjetljivi testovi koji su dokazano korisni za određivanje statusa mutacije EGFR-a u tumorima ili ctDNK, kako bi se izbjegli lažno negativni ili lažno pozitivni rezultati (vidjeti dio 5.1).

Intersticijska bolest pluća

Intersticijska bolest pluća (*interstitial lung disease*, ILD), koja može nastupiti u akutnom obliku, zabilježena je u 1,3% bolesnika liječenih gefitinibom, a u nekim je slučajevima imala smrtni ishod (vidjeti

dio 4.8). Ako se u bolesnika pogoršaju respiratorni simptomi kao što su dispneja, kašalj i vrućica, liječenje gefitinibom treba prekinuti i bolesnik se mora odmah pregledati. Ako se potvrdi ILD, treba prekinuti liječenje gefitinibom i bolesnika liječiti na odgovarajući način.

U farmakoepidemiološkom ispitivanju slučajeva s kontrolama provedenom u Japanu na 3159 bolesnika s NSCLC-om liječenih gefitinibom ili kemoterapijom koji su praćeni tijekom 12 tjedana, utvrđeni su sljedeći čimbenici rizika za razvoj ILD-a (bez obzira jesu li bolesnici primali gefitinib ili kemoterapiju): pušenje, loše opće stanje (PS (*performance status*) ≥ 2), CT-om dokazano smanjenje normalnog plućnog tkiva ($\leq 50\%$), nedavno dijagnosticiran NSCLC (< 6 mjeseci), otprije postojeći ILD, starija dob (≥ 55 godina) te istodobna srčana bolest. Povećani rizik za ILD uz primjenu gefitiniba u odnosu na kemoterapiju uočen je uglavnom tijekom prva 4 tjedna liječenja (prilagođeni omjer izgleda (*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 smrtnosti bolesnika u kojih se razvio ILD tijekom liječenja gefitinibom ili kemoterapijom bio je veći u bolesnika sa sljedećim čimbenicima rizika: pušenje, CT-om dokazano smanjenje normalnog plućnog tkiva ($\leq 50\%$), otprije postojeći ILD-om, starija dob (≥ 65 godina) te opsežne pleuralne priraslice ($\geq 50\%$).

Hepatotoksičnost i oštećenje jetre

Primijećeni su poremećaji u testovima jetrene funkcije (uključujući povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze, bilirubina), koji su se manje često manifestirali kao hepatitis (vidjeti dio 4.8). Postoje izolirana izvješća o zatajenju jetre koje je u nekim slučajevima imalo smrtni ishod. Stoga se preporučuje periodički kontrolirati jetrenu funkciju. Gefitinib se mora primjenjivati uz oprez u slučaju blagih do umjerenih promjena jetrene funkcije. Ako su promjene teške, treba razmotriti prekid liječenja.

Pokazalo se da oštećena funkcija jetre uslijed ciroze dovodi do povišenja koncentracije gefitiniba u plazmi (vidjeti dio 5.2).

Interakcije s drugim lijekovima

Induktori izoenzima CYP3A4 mogu pojačati metabolizam gefitiniba i sniziti koncentracije gefitiniba u plazmi. Stoga istodobna primjena induktora CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, rifampicin, barbiturati ili biljni pripravci koji sadrže gospinu travu/*Hypericum perforatum*) može smanjiti djelotvornost liječenja te se treba izbjegavati (vidjeti dio 4.5).

U pojedinih bolesnika koji su po genotipu spori metabolizatori CYP2D6, liječenje snažnim inhibitorom CYP3A4 može dovesti do porasta razine gefitiniba u plazmi. Na početku liječenja inhibitorom CYP3A4, bolesnike treba pomno nadzirati zbog mogućih nuspojava gefitiniba (vidjeti dio 4.5).

U nekih bolesnika koji su zajedno s gefitinibom uzimali varfarin zabilježen je porast međunarodnog normaliziranog omjera (*international normalised ratio*, INR) i/ili epizode krvarenja (vidjeti dio 4.5). Bolesnike koji istodobno uzimaju varfarin i gefitinib treba redovito nadzirati kako bi se uočile promjene protrombinskog vremena (PV) ili INR-a.

Lijekovi koji uzrokuju značajno trajno povišenje želučanog pH, kao što su inhibitori protonske pumpe i antagonisti H₂-receptora, mogu smanjiti bioraspoloživost i plazmatske koncentracije gefitiniba te tako umanjiti njegovu djelotvornost. Antacidi mogu imati sličan učinak ako se uzimaju redovito u kratkom vremenskom razmaku u odnosu na primjenu gefitiniba (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Podaci iz kliničkih ispitivanja faze II, u kojima su se istodobno primjenjivali gefitinib i vinorelbin, ukazuju da gefitinib može pojačati neutropenijski učinak vinorelbina.

Dodatne mjere opreza pri primjeni

Bolesnicima treba savjetovati da odmah potraže liječničku pomoć ako iskuse teški ili perzistirajući proljev, mučninu, povraćanje ili anoreksiju jer to može neizravno dovesti do dehidracije. Ove simptome treba liječiti kako je klinički indicirano (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike u kojih su prisutni znakovi i simptomi koji upućuju na keratitis, akutni ili pogoršani: upale očiju, suzenje, osjetljivost na svjetlost, zamučeni vid, bol i/ili crvenilo očiju, treba odmah uputiti specijalistu oftalmologu.

Ako je potvrđena dijagnoza ulceroznog keratitisa, liječenje gefitinibom treba prekinuti, a ako se simptomi ne povuku, ili se vrate nakon ponovnog uvođenja gefitiniba, treba razmotriti trajni prestanak uzimanja gefitiniba.

U kliničkom ispitivanju faze I/II u kojem se ispitala primjena gefitiniba i zračenja u pedijatrijskih bolesnika s novodijagnosticiranim gliomom moždanog debla ili nepotpuno reseciranim supratentorijalnim malignim gliomom, prijavljena su 4 slučaja (1 sa smrtnim ishodom) krvarenja u središnjem živčanom sustavu (SŽS) na 45 uključenih bolesnika. Još jedan slučaj krvarenja u SŽS-u prijavljen je u djeteta s ependimomom u ispitivanju u kojem se primjenjivao samo gefitinib. Nije utvrđen povećani rizik od moždanog krvarenja u odraslih bolesnika s NSCLC-om koji primaju gefitinib.

U bolesnika koji su uzimali gefitinib zabilježene su perforacije u gastrointestinalnom traktu. Većinom je to udruženo s drugim poznatim čimbenicima rizika, uključujući istodobnu primjenu drugih lijekova kao što su steroidi ili NSAID, postojeću anamnezu gastrointestinalnih ulceracija, dob, pušenje ili metastaze u crijevima na mjestima perforacije.

Gefitinib Sandoz sadrži natrij i laktozu

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Metabolizam gefitiniba se odvija putem izoenzima CYP3A4 citokroma P450 (predominantno) te putem izoenzima CYP2D6.

Djelatne tvari koje mogu povisiti koncentracije gefitiniba u plazmi

In vitro ispitivanja su pokazala da je gefitinib supstrat P-glikoproteina (Pgp). Dostupni podaci ne ukazuju na kliničke posljedice ovog *in vitro* nalaza.

Tvari koje inhibiraju CYP3A4 mogu smanjiti klirens gefitiniba. Istodobna primjena sa snažnim inhibitorima aktivnosti CYP3A4 (npr. ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, inhibitori proteaze, klaritromicin, telitromicin) može povećati koncentracije gefitiniba u plazmi. Povećanje može biti klinički značajano, jer su nuspojave povezane s dozom i izloženošću. Povećanje može biti veće u pojedinim bolesnika koji su po genotipu spori metabolizatori CYP2D6. Prethodno liječenje itrakonazolom (snažan inhibitor CYP3A4) u zdravih je dobrovoljaca izazvalo porast prosječnog AUC-a gefitiniba za 80%. U

slučaju istodobnog liječenja snažnim inhibitorima CYP3A4 bolesnika treba pomno nadzirati zbog mogućih nuspojava gefitiniba.

Nema podataka o istodobnom liječenju s inhibitorom CYP2D6, ali snažni inhibitori ovog enzima mogu uzrokovati približno dvostruko povećanje plazmatske koncentracije gefitiniba u bolesnika koji su opsežni metabolizatori CYP2D6 (vidjeti dio 5.2). Ako se uvodi istodobno liječenje snažnim inhibitorom CYP2D6, bolesnika treba pomno nadzirati zbog mogućih nuspojava.

Djelatne tvari koje mogu sniziti koncentracije gefitiniba u plazmi

Tvari koje su induktori aktivnosti CYP3A4 mogu pojačati metabolizam i sniziti koncentracije gefitiniba u plazmi te time umanjiti djelotvornost gefitiniba. Treba izbjegavati istodobnu primjenu lijekova koji induciraju CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, rifampicin, barbiturati ili gospina trava/*Hypericum perforatum*). Prethodno liječenje rifampicinom (snažan induktor CYP3A4) u zdravih je dobrovoljaca smanjilo prosječni AUC gefitiniba za 83% (vidjeti dio 4.4).

Tvari koje uzrokuju značajno trajno povišenje želučanog pH mogu smanjiti plazmatske koncentracije gefitiniba te tako umanjiti djelotvornost gefitiniba. Visoke doze kratkodjelujućih antacida mogu imati sličan učinak ako se uzimaju redovito u kratkom vremenskom razmaku u odnosu na primjenu gefitiniba. Istodobna primjena gefitiniba s ranitidinom u dozi koja uzrokuje trajno povišenje želučanog pH ≥ 5 , u zdravih je dobrovoljaca uzrokovala smanjenje prosječnog AUC-a gefitiniba za 47% (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Djelatne tvari čija se koncentracija u plazmi može promijeniti djelovanjem gefitiniba

In vitro studije su pokazale da gefitinib ima ograničen potencijal za inhibiciju CYP2D6. U jednom je kliničkom ispitivanju gefitinib primijenjen bolesnicima zajedno s metoprololom (supstratom CYP2D6). To je rezultiralo 35%-tnim povećanjem izloženosti metoprololu. Takav porast se može pokazati značajnim za supstrate CYP2D6 s uskim terapijskim indeksom. Kad se razmatra primjena supstrata CYP2D6 u kombinaciji s gefitinibom, mora se uzeti u obzir prilagodba doze supstrata CYP2D6, osobito za lijekove s uskim terapijskim rasponom.

Gefitinib *in vitro* inhibira transportni protein BCRP (*breast cancer resistance protein*), no klinički značaj tog nalaza nije poznat.

Ostale moguće interakcije

U nekih bolesnika koji su istodobno uzimali varfarin prijavljene su povišene INR vrijednosti i/ili krvarenja (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u generativnoj dobi

Ženama u generativnoj dobi mora se savjetovati da tijekom liječenja ne smiju zatrudnjeti.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni gefitiniba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Nije poznat potencijalni rizik za ljude. Gefitinib Sandoz se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako to nije neophodno.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se gefitinib u majčino mlijeko u ljudi. Gefitinib i njegovi metaboliti izlučuju se u mlijeko štakorica u laktaciji (vidjeti dio 5.3). Gefitinib je kontraindiciran tijekom dojenja te se stoga dojenje mora prekinuti tijekom liječenja gefitinibom (vidjeti dio 4.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tijekom liječenja gefitinibom zabilježena je astenija. Stoga, bolesnici kod kojih se javi taj simptom trebaju biti oprezni ako upravljaju vozilom ili rade sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U zbirnim podacima iz kliničkih ispitivanja faze III ISEL, INTEREST i IPASS (2462 bolesnika liječena gefitinibom), najčešće prijavljene nuspojave, koje se javljaju u više od 20% bolesnika, su proljev i kožne reakcije (uključujući osip, akne, suhu kožu i svrbež). Nuspojave se obično javljaju tijekom prvog mjeseca liječenja i općenito su reverzibilne. Približno 8% bolesnika imalo je teške nuspojave (stupnja 3 ili 4 prema općim kriterijima toksičnosti (*common toxicity criteria*, CTC)). Približno 3% bolesnika je zbog nuspojava prekinulo liječenje.

Intersticijska bolest pluća (ILD) se javila u 1,3% bolesnika i često je bila teška (CTC stupanj 3-4). Prijavljeni su slučajevi sa smrtnim ishodom.

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnosni profil prikazan u Tablici 1 temelji se na programu kliničkog razvoja gefitiniba i iskustvu nakon puštanja lijeka u promet. Nuspojavama su kategorije učestalosti u Tablici 1 određene kad je to bilo moguće na temelju incidencije usporedivih prijava nuspojava u zbirnim podacima iz kliničkih ispitivanja faze III ISEL, INTEREST i IPASS (2462 bolesnika liječena gefitinibom).

Učestalost nuspojava definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznata učestalost (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Unutar iste kategorije učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1 Nuspojave

Nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti pojavljivanja		
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	Anoreksija blaga ili umjerena (CTC stupanj 1 ili 2).
Poremećaji oka	Često	Konjunktivitis, blefaritis i suhoća oka*, uglavnom blagi (CTC stupanj 1).
	Manje često	Erozija rožnice, reverzibilna i ponekad udružena s aberantnim rastom trepavica. Keratitis (0,12%)
Krvožilni poremećaji	Često	Krvarenje, kao što su epistaksa i hematurija.
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	Često	Intersticijska bolest pluća (1,3%), često teška (CTC stupanj 3-4). Prijavljeni su slučajevi sa smrtnim ishodom.

Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Proljev, većinom blag ili umjeren (CTC stupanj 1 ili 2).
		Povraćanje, većinom blago ili umjereno (CTC stupanj 1 ili 2).
		Mučnina, većinom blaga (CTC stupanj 1).
		Stomatitis, pretežno blag (CTC stupanj 1).
	Često	Dehidracija kao posljedica proljeva, mučnina, povraćanje ili anoreksija
		Suha usta*, pretežno blaga (CTC stupanj 1)
Manje često	Pankreatitis; Gastrointestinalna perforacija	
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo često	Povišenje vrijednosti alanin aminotransferaze, većinom blago do umjereno.
	Često	Povišenje vrijednosti aspartat aminotransferaze, većinom blago do umjereno.
		Povišenje vrijednosti ukupnog bilirubina, većinom blago do umjereno.
	Manje često	Hepatitis**
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Kožne reakcije, uglavnom blage ili umjerene (CTC stupanj 1 ili 2)
	Često	Poremećaj noktiju
		Alopecija
		Alergijske reakcije (1,1%), uključujući angioedem i urtikariju
	Manje često	Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije
	Rijetko	Bulozna stanja uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu, Stevens-Johnsonov sindrom i eritema multiforme
Kožni vaskulitis		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	Asimptomatsko povišenje laboratorijskih vrijednosti kreatinina u krvi
		Proteinurija
		Cistitis
	Rijetko	Hemoragijski cistitis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Astenija, pretežno blaga (CTC stupanj 1).
	Često	Pireksija

Učestalost nuspojava koje se odnose na odstupanja laboratorijskih vrijednosti temelji se na bolesnicima koji su imali promjene relevantnih laboratorijskih parametara za 2 ili više CTC stupnjeva u odnosu na početne vrijednosti.

*Ova nuspojava može biti udružena s drugim stanjima u kojima je prisutna suhoća (uglavnom kožnim reakcijama) opaženima uz primjenu gefitiniba.

**Ovo uključuje izolirana izvješća o zatajenju jetre koje je u nekim slučajevima imalo smrtni ishod.

Intersticijska bolest pluća (ILD)

U kliničkom ispitivanju INTEREST incidencija nuspojava tipa intersticijske bolesti pluća iznosila je 1,4% (10) bolesnika u skupini liječenoj gefitinibom u odnosu na 1,1% (8) bolesnika u skupini koja je primala docetaksel. Jedan slučaj tipa ILD-a imao je smrtni ishod, a radilo se o bolesniku koji je primao gefitinib.

U kliničkom ispitivanju ISEL incidencija nuspojava tipa ILD-a u ukupnoj populaciji iznosila je približno 1% u obje liječene skupine. Većina prijavljenih nuspojava tipa ILD-a javljala se u bolesnika azijskog etničkog podrijetla, pri čemu je incidencija ILD-a u bolesnika azijskog podrijetla koji su primali gefitinib iznosila oko 3%, a u onih koji su primali placebo oko 4%. Jedan slučaj tipa ILD-a imao je smrtni ishod, a radilo se o bolesniku koji je primao placebo.

U ispitivanju praćenja nakon stavljanja lijeka na tržište u Japanu (3350 bolesnika) zabilježena je stopa nuspojava tipa ILD-a od 5,8% u bolesnika koji su primali gefitinib. Udio događaja tipa ILD-a sa smrtnim ishodom iznosio je 38,6%.

U otvorenom kliničkom ispitivanju faze III (IPASS) s 1217 bolesnika, u kojem se uspoređivao gefitinib s dvostrukom kemoterapijom karboplatinom/paklitakselom u prvoj liniji liječenja u odabranih bolesnika s uznapredovalim NSCLC-om u Aziji, incidencija nuspojava tipa ILD-a iznosila je 2,6% u skupini liječenoj gefitinibom u usporedbi s 1,4% u skupini koja je primala karboplatin/paklitaksel.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u [Dodatku V.](#)**

4.9 Predoziranje

Nema specifične terapije u slučaju predoziranja gefitinibom. Međutim, u kliničkom ispitivanju faze I ograničen broj bolesnika liječen je dnevnim dozama do 1000 mg. Opažena je povećana učestalost i težina nekih nuspojava, uglavnom proljeva i osipa kože. Nuspojave povezane s predoziranjem treba liječiti simptomatski; osobito se teški proljev mora liječiti kako je klinički indicirano. U jednom kliničkom ispitivanju ograničen broj bolesnika liječen je tjedno dozama od 1500 mg do 3500 mg. U tom se ispitivanju izloženost gefitinibu nije povećala s povećanjem doze, a nuspojave su uglavnom bile blage do umjereno teške i sukladne poznatom sigurnosnom profilu gefitinibu.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein-kinaze; ATK oznaka: L01EB01

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Utvrđeno je da su epidermalni faktor rasta (EGF) i njegov receptor (EGFR [HER1; ErbB1]) ključni čimbenici u procesu rasta i proliferacije normalnih stanica i stanica raka. Aktivirajuća mutacija EGFR-a unutar stanice raka je važan čimbenik u promociji rasta tumorske stanice, blokiranju apoptoze, povećanju stvaranja angiogenih faktora i omogućavanju procesa metastaziranja.

Gefitinib je selektivni mali molekularni inhibitor tirozin kinaze receptora epidermalnog faktora rasta te je učinkovit u liječenju bolesnika koji imaju tumor s aktivirajućom mutacijom na domeni tirozin kinaze EGFR-a, neovisno o liniji liječenja. Nije pokazano klinički značajno djelovanje u bolesnika s tumorom koji je negativan na mutaciju EGFR-a.

Postoje robusni podaci o odgovoru čestih mutacija koje aktiviraju EGFR (delecije u eksonu 19; L858R), koji potvrđuju osjetljivost na gefitinib; primjerice, omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) (95% CI) za preživljenje bez progresije bolesti iznosi 0,489 (0,336; 0,710) uz gefitinib naspram dvostruke kemoterapije [WJTOG3405]. Podaci o odgovoru na gefitinib su malobrojniji kod bolesnika s tumorima koji imaju manje česte mutacije; dostupni podaci upućuju na to da su mutacije G719X, L861Q i S768I senzibilizirajuće, dok samo mutacija T790M ili samo insercije u eksonu 20 predstavljaju mehanizme rezistencije.

Rezistencija

Većina NSCLC-a sa senzibilizirajućim mutacijama EGFR kinaze naposljetku razvije rezistenciju na liječenje lijekom Gefitinib Sandoz, s medijanom vremena do progresije bolesti od 1 godine. U otprilike 60% slučajeva, rezistencija je povezana sa sekundarnom T790M mutacijom za koju bi se T790M ciljani inhibitori tirozin kinaze EGFR-a mogli razmotriti kao opcija sljedeće linije liječenja. Drugi potencijalni mehanizmi rezistencije koji su zabilježeni nakon liječenja blokatorima signala EGFR-a uključuju: zaobilaznu signalizaciju kao što je amplifikacija HER2 i MET gena i PIK3CA mutacija. Fenotipska promjena u rak malih stanica pluća također je zabilježena u 5-10% slučajeva.

Cirkulirajuća tumorska DNK (ctDNK)

U ispitivanju IFUM, status mutacije ocjenjivao se na uzorcima tumora i uzorcima ctDNK dobivenima iz plazme, korištenjem kompleta testnih reagensa *Therascreen EGFR RGQ PCR Kit* (Qiagen). I uzorak ctDNK i uzorak tumora bilo je moguće ocijeniti kod 652 bolesnika od njih 1060 koji su pristupili probiru. Stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) kod bolesnika kojima su i tumor i ctDNK bili pozitivni na mutaciju iznosila je 77% (95% CI: 66% do 86%), a kod onih kojima je samo tumor bio pozitivan na mutaciju 60% (95% CI: 44% do 74%).

Tablica 2 Sažetak početnog statusa mutacije u uzorcima tumora i ctDNK kod svih bolesnika koji su pristupili probiru i kod kojih su se mogla ocijeniti oba uzorka.

Mjerilo	Definicija	Stopa u ispitivanju IFUM % (CI)	IFUM N
Osjetljivost	Udio M+ tumora kod kojih je ctDNK bio M+	65,7 (55,8; 74,7)	105
Specifičnost	Udio M- tumora kod kojih je ctDNK bio M-	99,8 (99,0; 100,0)	547

Ovi su podaci u skladu s unaprijed planiranom eksploracijskom analizom podskupine japanskih bolesnika iz ispitivanja IPASS (Goto 2012.). U tom se ispitivanju za analizu mutacije EGFR-a koristila ctDNK iz

seruma, a ne iz plazme, a provedena je uz pomoć kompleta testnih reagensa *EGFR Mutation Test Kit* (DxS) (N= 86). U tom je ispitivanju osjetljivost iznosila 43,1%, a specifičnost 100%.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Prva linija liječenja

Randomizirano kliničko ispitivanje faze III prve linije liječenja (IPASS) provedeno je u bolesnika u Aziji¹ koji su imali uznapredovali NSCLC (stadij IIIB ili IV) s histološkom slikom adenokarcinoma, a koji su bili bivši laki pušači (prestali su pušiti prije ≥ 15 godina, a pušili su ≤ 10 kutija godišnje) ili nikada nisu pušili (vidi Tablicu 3).

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

Tablica 3 Ishodi djelotvornosti za gefitinib u usporedbi s karboplatinom/paklitakselom u IPASS ispitivanju

Populacija	N	Stope objektivnog odgovora i 95% CI za razliku između liječenja ^a	Primarna mjera ishoda: Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) ^{a,b}	Ukupno preživljenje ^{ab}
Ukupno	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
Pozitivni na mutaciju 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
Negativni na mutaciju 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
mutacija EGFR nepoznata	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 Prikazane su vrijednosti za gefitinib u usporedbi s karboplatinom/paklitakselom.

b “m” su medijani u mjesecima. Brojevi u uglatim zagradama predstavljaju 95%-tni interval pouzdanosti za omjer rizika (HR).

N Broj randomiziranih bolesnika.

HR Omjer hazarda (omjer hazarda < 1 ide u korist gefitiniba)

Ishodi kvalitete života razlikovali su se s obzirom na status mutacije EGFR-a. Među bolesnicima pozitivnima na mutaciju EGFR-a, poboljšanje kvalitete života i simptoma raka pluća zabilježeno je u

značajno većem broju onih liječenih gefitinibom u odnosu na one liječene karboplatinom/paklitakselom (vidi Tablicu 4).

Tablica 4 Ishodi kvalitete života za gefitinib u usporedbi s karboplatinom/paklitakselom u ispitivanju IPASS

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

Indeksirani ishodi ispitivanja podržali su FACT-L i LCS rezultate

- a Prikazane su vrijednosti za gefitinib u usporedbi s karboplatinom/paklitakselom.
- N Broj bolesnika pogodnih za analizu kvalitete života
- QoL Kvaliteta života (Quality of life)
- FACT-L Funkcionalna procjena terapije raka pluća (Functional assessment of cancer therapy-lung)
- LCS Podljestvica za rak pluća (Lung cancer subscale)

U ispitivanju IPASS, gefitinib se pokazao boljim što se tiče preživljenja bez progresije bolesti, stope objektivnog odgovora, kvalitete života i olakšanja simptoma, dok nije bilo značajne razlike u ukupnom preživljenju u usporedbi s liječenjem karboplatinom/paklitakselom u prethodno neliječenih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pluća nemalih stanica, koji imaju tumor s aktivirajućom mutacijom tirozin kinaze EGFR-a.

Prethodno liječeni bolesnici

Randomizirano kliničko ispitivanje faze III (INTEREST) provedena je u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pluća ne-malih stanica koji su prethodno liječeni kemoterapijom temeljenom na platini. U ukupnoj populaciji nije zabilježena statistički značajna razlika između gefitiniba i docetaksela (75 mg/m²) u ukupnom preživljenju, preživljenju bez progresije bolesti i stopi objektivnog odgovora (vidi Tablicu 5).

Tablica 5 Ishodi djelotvornosti za gefitinib u usporedbi s docetakselom u INTEREST ispitivanju

Populacija	N	Stope objektivnog odgovora i 95% CI za razliku između liječenja ^a	Preživljenje bez progresije bolesti ^{ab}	Primarna mjera ishoda ukupno preživljenje ^{ab}
Ukupno	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
Pozitivni na mutaciju 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
Negativni na mutaciju 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
Azijati ^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
Neazijati	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 Prikazane su vrijednosti za gefitinib u usporedbi s docetakselom.

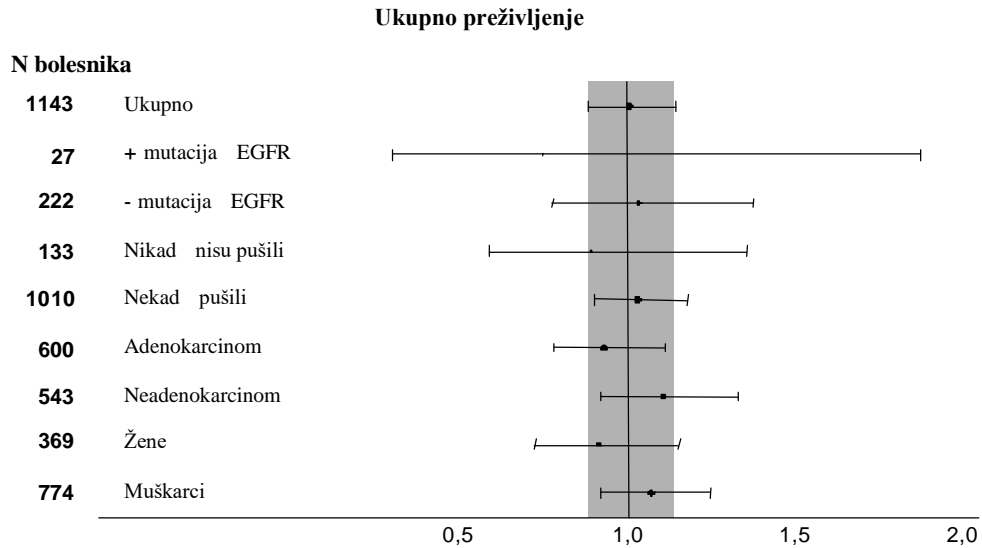
b "m" su medijani u mjesecima. Brojevi u uglatim zagradama predstavljaju 96%-tni interval pouzdanosti za omjer rizika za ukupno preživljenje u ukupnoj populaciji, odnosno 95%-tni interval pouzdanosti za omjer rizika

c Interval pouzdanosti je u cijelosti ispod granice neinferiornosti od 1,154

N Broj randomiziranih bolesnika.

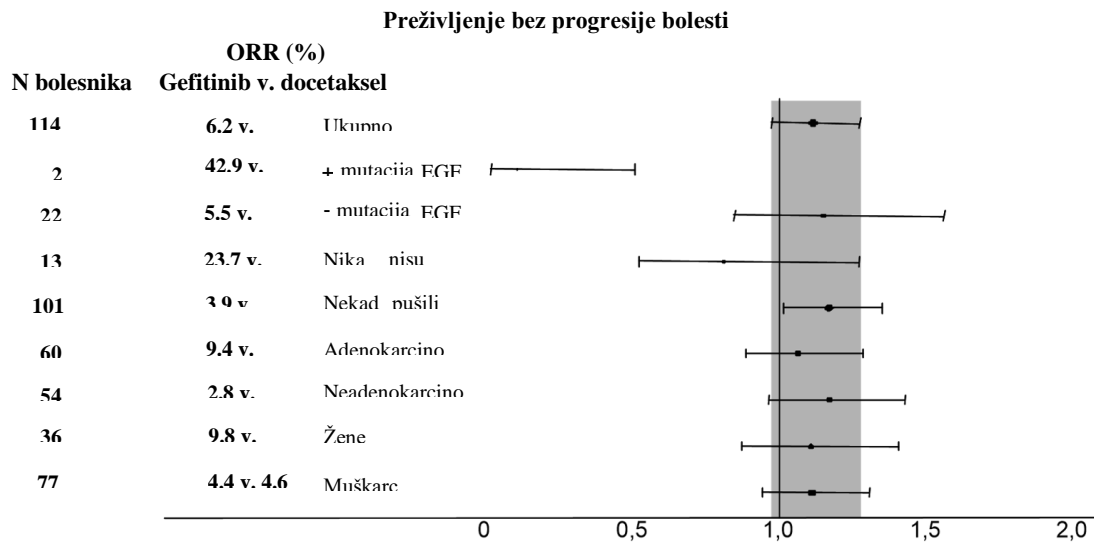
HR Omjer hazarda (omjer hazarda < 1 ide u korist gefitiniba)

Slike 1 i 2 Ishodi djelotvornosti u podskupinama bolesnika koji nisu Azijati u INTEREST ispitivanju (N bolesnika = broj randomiziranih bolesnika)



Omjer rizika (gefitinib u odnosu na docetaksel) i 95% CI

Neprilagođena analiza Populacija liječena prema protokolu (PP) za kliničke čimbenike Populacija koju se namjeravalo liječiti (ITT) za čimbenike biomarkera



Omjer rizika (gefitinib u odnosu na docetaksel) i 95% CI

Neprilagođena analiza EFR populacija

Randomizirano kliničko ispitivanje faze III (ISEL) provedeno je u bolesnika s uznapredovalim NSCLC-om koji su prethodno primili 1 ili 2 režima kemoterapije te nisu odgovorili na posljednju kemoterapiju ili je nisu podnosili. Gefitinib uz najbolju suportivnu skrb uspoređen je s placebom uz najbolju suportivnu skrb. Gefitinib nije produžio preživljenje u ukupnoj populaciji. Ishodi preživljenja razlikovali su se prema pušačkom statusu i etničkoj pripadnosti (vidi Tablicu 6).

Tablica 6 Ishodi djelotvornosti za gefitinib u usporedbi s placebom u ispitivanju ISEL

Populacija	N	Stope objektivnog odgovora i 95% CI za razliku između liječenja ^a	Vrijeme do prestanka odgovora na liječenje ^{ab}	Primarna mjera ishoda: ukupno preživljenje ^{abc}
Ukupno	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
Pozitivni na mutaciju 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 NI ND vs 4,3 m
Negativni na mutaciju 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
Nikad nisu pušili	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
Nekad pušili	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
Azijati ^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
Neazijati	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 Prikazane su vrijednosti za gefitinib u usporedbi s placebom.

b “m” su medijani u mjesecima. Brojevi u uglatim zagradama predstavljaju 95%-tni interval pouzdanosti za omjer rizika

c Stratificirani log-rank test za ukupno; u prozivnom Coxov model razmjernih rizika

d Azijsko porijeklo ne obuhvaća bolesnike indijskog podrijetla i odnosi se na rasno podrijetlo skupine bolesnika, a ne nužno na njihovo mjesto rođenja

- N Broj randomiziranih bolesnika
 NI Nije izračunato za omjer rizika za ukupno preživljenje jer je premali broj događaja
 ND Nije dostignuto
 HR Omjer hazarda (omjer hazarda <1 ide u korist gefitiniba)

Multicentrično ispitivanje s jednom skupinom, IFUM, provedeno je na ispitanicima bijele rase (n=106) s rakom pluća nemalih stanica (NSCLC) s aktivirajućom senzibilizirajućom mutacijom EGFR s ciljem potvrde da je aktivnost gefitiniba jednaka u populaciji bijelaca i azijata. Stopa objektivnog odgovora bila je prema ocjeni istraživača 70%, a medijan vremena do progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) bio je 9,7 mjeseci. Ovi su podaci jednaki rezultatima prijavljenima u IPASS ispitivanju.

Status mutacije EGFR-a i klinička obilježja

U multivarijantnoj analizi 786 bolesnika bijele rase iz ispitivanja s gefitinibom*, pokazalo se da su klinička obilježja da osoba nikada nije pušila, da ima histologiju adenokarcinoma i da je ženskog spola neovisni pretkazatelji pozitivnog statusa mutacije EGFR (vidi Tablicu 7). Bolesnici azijskog podrijetla također imaju veću incidenciju tumora pozitivnih na mutaciju EGFR.

Tablica 7 Sažetak multivarijantne logističke regresijske analize za utvrđivanje čimbenika koji su neovisno pretkazali prisutnost mutacije EGFR u 786 bolesnika bijele rase*

Čimbenici koji su pretkazali prisutnost mutacije EGFR	p-vrijednost	Izgledi za mutaciju EGFR	Pozitivna prediktivna vrijednost (9,5% ukupne populacije je pozitivno na mutaciju EGFR (M+))
Pušački status	<0,0001	6,5 puta veći u osoba koje nikada nisu pušile u odnosu na osobe koje su ikada pušile	28/70 (40%) osoba koje nikada nisu pušile su M+ 47/716 (7%) osoba koje su ikada pušile su M+
Histologija	<0,0001	4,4 puta veći kod adenokarcinoma u odnosu na ne-adenokarcinome	63/396 (16%) osoba s histologijom adenokarcinoma su M+ 12/390 (3%) osoba s histologijom neadenokarcinoma su M+
Spol	0,0397	1,7 puta veći u žena nego u muškaraca	40/235 (17%) žena su M+ 35/551 (6%) muškaraca su M+

*iz sljedećih studija: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, apsorpcija gefitiniba je umjereno spora te se vršne koncentracije gefitiniba u plazmi u pravilu postižu 3 do 7 sati nakon primjene. Sredanja apsolutna bioraspodivnost iznosi 59% u bolesnika s rakom. Hrana ne mijenja značajno izloženost gefitinibu. U jednom ispitivanju u zdravih dobrovoljaca u kojih je želučani pH bio održavan iznad pH 5, izloženost gefitinibu smanjena je za 47%, najvjerojatnije uslijed slabije topljivosti gefitiniba u želucu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Distribucija

Gefitinib ima srednji volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže od 1400 l, što ukazuje na opsežnu raspodjelu u tkivu. Vežanje na proteine u plazmi iznosi približno 90%. Gefitinib se veže na serumski albumin i alfa-1-kiseli glikoprotein.

Podaci dobiveni *in vitro* ukazuju da je gefitinib supstrat za membranski transportni protein Pg-p.

Biotransformacija

Podaci dobiveni *in vitro* ukazuju da su CYP3A4 i CYP2D6 glavni izoenzimi citokroma P450 uključeni u oksidativni metabolizam gefitiniba.

In vitro ispitivanja su pokazala da gefitinib ima ograničeni potencijal za inhibiciju CYP2D6. Gefitinib ne pokazuje učinke indukcije enzima u ispitivanjima na životinjama, kao ni značajnu inhibiciju (*in vitro*) bilo kojeg drugog enzima citokroma P450.

Gefitinib se opsežno metabolizira u ljudi. U potpunosti je utvrđeno 5 metabolita u izlučevinama i 8 metabolita u plazmi. Glavni utvrđeni metabolit je O-demetil gefitinib, koji 14 puta slabije od gefitiniba inhibira stanični rast stimuliran EGFR-om i nema inhibitornog djelovanja na rast tumorskih stanica u miševa. Stoga se ne smatra vjerojatnim da on doprinosi kliničkom djelovanju gefitiniba.

Nastajanje O-demetil gefitiniba se odvija putem CYP2D6, kako je pokazano *in vitro*. Uloga CYP2D6 u metaboličkom klirensu gefitiniba ispitana je u kliničkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima genotipiziranim radi određivanja statusa CYP2D6. U sporih metabolizatora nisu nastajale mjerljive razine O-demetil gefitiniba. Razine izloženosti gefitinibu postignute i u brzih i u sporih metabolizatora bile su široke i preklapale su se, ali je prosječna izloženost gefitinibu bila dvostruko veća u skupini sporih metabolizatora. Više prosječne izloženosti koje su se mogle postići kod pojedinaca s neaktivnim CYP2D6 mogu biti klinički značajne, jer su nuspojave povezane s dozom i izloženošću.

Eliminacija

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

Ukupan klirens gefitiniba iz plazme iznosi približno 500 ml/min, a srednja vrijednost poluvijeka je 41 sat u bolesnika s rakom. Primjena gefitiniba jednom na dan dovodi do nakupljanja od 2 do 8 puta, a izloženost u stanju dinamičke ravnoteže postiže se nakon 7 do 10 doza. U stanju dinamičke ravnoteže, koncentracije koje cirkuliraju u plazmi su tijekom 24-satnog intervala doziranja u pravilu održane unutar raspona od dvostruke do trostruke razine normalnih vrijednosti.

Posebne populacije

Iz analiza podataka o populacijskoj farmakokinetici u bolesnika s rakom, nije utvrđena povezanost između predviđene najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže i bolesnikove dobi, tjelesne težine, spola, etničke pripadnosti te klirensa kreatinina (iznad 20 ml/min).

Oštećenje jetre

U otvorenom kliničkom ispitivanju faze I u kojem se ispitivala primjena jednokratne doze gefitiniba od 250 mg bolesnicima s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije uslijed ciroze (prema Child-Pugh klasifikaciji), zabilježena je povećana izloženost u svim skupinama u odnosu na zdrave ispitanike u kontrolnoj skupini. U bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem jetre opažen je porast izloženosti gefitinibu za prosječno 3,1 puta. Niti jedan bolesnik nije imao rak, svi su imali cirozu, a neki hepatitis. Taj porast izloženosti može biti od kliničkog značaja, jer su nuspojave povezane s dozom i izloženošću gefitinibu.

Gefitinib je ispitan u kliničkom ispitivanju provedenom u 41 bolesnika sa solidnim tumorom i normalnom funkcijom jetre, ili umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (klasificirano prema početnim stupnjevima općeg kriterija toksičnosti (CTC) za AST, alkalnu fosfatazu i bilirubin) uslijed metastaza u jetri. Pokazalo se da su nakon dnevne primjene doze od 250 mg gefitiniba, vrijeme do postizanja stanja dinamičke ravnoteže, ukupan klirens iz plazme (C_{maxSS}) i izloženost u stanju dinamičke ravnoteže (AUC_{24SS}) bili slični u skupini s normalnom i onoj s umjereno oštećenom funkcijom jetre. Podaci o 4 bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije uslijed metastaza u jetri ukazuju da je i u tih bolesnika izloženost u stanju dinamičke ravnoteže slična kao u bolesnika s normalnom funkcijom jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nuspojave koje nisu uočene u kliničkim ispitivanjima, no koje su zapažene u životinja pri razinama izloženosti sličnim kliničkim, i s mogućim značajem za kliničku primjenu, bile su sljedeće:

- Atrofija epitela rožnice i prozirnost rožnice
- Bubrežna papilarna nekroza
- Hepatocelularna nekroza i eozinofilna sinusoidalna infiltracija makrofagima

Podaci iz nekliničkih (*in vitro*) ispitivanja ukazuju da gefitinib ima potencijal za inhibiciju procesa repolarizacije srčanog akcijskog potencijala (npr. QT-interval). Kliničko iskustvo nije pokazalo uzročnu povezanost između QT produljenja i primjene gefitiniba.

Opaženo je smanjenje plodnosti ženki štakora pri dozi od 20 mg/kg/dan.

Objavljene studije su pokazale su da genetski modificirani miševi, kojima manjka ekspresija EGFR-a, pokazuju razvojne poremećaje povezane s nezrelošću epitela u nizu organa, uključujući kožu, gastrointestinalni trakt i pluća. Kad je gefitinib primijenjen štakorima tijekom organogeneze, nije bilo učinaka na razvoj embrija i fetusa pri najvišim dozama (30 mg/kg/dan). Međutim, u zečeva je došlo do smanjenja težine fetusa pri dozama od 20 mg/kg/dan i višim. U drugih vrsta nisu zabilježene malformacije uzrokovane spojem. Prilikom primjene u štakora tijekom gestacije i okota, došlo je do smanjenog preživljenja mladunčadi pri dozi od 20 mg/kg/dan.

Nakon peroralne primjene C-14 obilježenog gefitiniba u štakorica u laktaciji 14 dana po okotu, koncentracije radioaktivnosti u mlijeku bile su 11-19 puta više nego u krvi.

Gefitinib nije pokazao genotoksični potencijal.

Dvogodišnje ispitivanje karcinogenosti u štakora pokazalo je malo, ali statistički značajno, povećanu incidenciju hepatocelularnih adenoma i u mužjaka i u ženki te hemangiosarkoma mezenterijalnih limfnih čvorova u ženki samo pri najvišoj dozi (10 mg/kg/dan). Hepatocelularni adenomi opaženi su i u dvogodišnjem ispitivanju karcinogenosti u miševa, u kojemu je ustanovljena malo povećana incidencija ovog nalaza u mužjaka pri srednjoj dozi, a pri najvišoj dozi i u mužjaka i u ženki. Učinci su dosegli statističku značajnost za ženke miševa, ali ne i za mužjake. Pri razinama bez učinka i u miševa i u štakora nije bilo granica kliničke izloženosti. Klinički značaj tih nalaza nije poznat.

Rezultati ispitivanja fototoksičnosti *in vitro* pokazali su da gefitinib može imati fototoksični potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična (E460)
karmelozanatrij, umrežena
povidon K30 (E1201)
magnezijev stearat (E470b)
natrijev laurilsulfat
polivinil alkohol (E1203)
makrogol 3350 (E1521)
talk (E553b)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtjeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Gefitinib Sandoz filmom obložene tablete su pakiranje u aluminijski-OPA/Al/PVC perforirani jedinični blister ili aluminijski-OPA/Al/PVC neperforirani blister.

Pakiranja od 30 i 30x1, 60x1, 90x1, 100x1 i 120x1 filmom obloženih tableta.

Višestruko pakiranje od 60x1 (2 pakiranja od 30x1) filmom obloženih tableta

Višestruko pakiranje od 90x1 (3 pakiranja od 30x1) filmom obloženih tableta

Višestruka pakiranja međusobno su povezana folijom i naljepnicom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb, Hrvatska.

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-844090380

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

07. rujna 2018./ 25. siječnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18. svibnja 2023.