

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Гефитиниб Тева 250 mg филмирани таблетки  
Gefitinib Teva 250 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg гефитиниб (gefitinib).

#### Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 162 mg лактоза (като монохидрат).

Всяка филмирана таблетка съдържа 1,783 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Кафяви, кръгли, изпъкнали филмирани таблетки с диаметър приблизително 11 mm, маркирани с "250" от едната страна и гладки от другата.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Гефитиниб Тева е показан като монотерапия за лечението на възрастни пациенти с локално авансирал или метастатичен недребноклетъчен белодробен карцином (NSCLC) с активиращи мутации на EGFR-TK (вж. точка 4.4).

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение с Гефитиниб Тева трябва да се започва и контролира от лекар с опит в приложението на противоракови лекарства.

#### Дозировка

Препоръчителната дозировка на Гефитиниб Тева е една таблетка от 250 mg веднъж дневно. Ако бъде пропусната една доза, тя трябва да бъде приета веднага след като пациентът си спомни. Ако до следващия прием останат по-малко от 12 часа, пациентът не трябва да приема пропуснатата доза. Пациентът не трябва да приема двойна доза (две дози едновременно), за да компенсира пропуснатата доза.

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на гефитиниб при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Няма съответно приложение на гефитиниб в педиатричната популация за показанието NSCLC.

|                                                  |                  |
|--------------------------------------------------|------------------|
| <b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>       |                  |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |                  |
| Към Рег. №                                       | 20190029         |
| Разрешение №                                     | 63361 17-08-2023 |
| ВГ/МА/МР -                                       | /                |
| Одобрение №                                      | /                |



#### *Чернодробно увреждане*

Пациентите с умерено до тежко чернодробно увреждане (клас В или С по Child-Pugh) вследствие на цирроза имат повишени плазмени концентрации на гефитиниб. Тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно за поява на нежелани реакции. При пациенти с повишени стойности на аспартат аминотрансфераза (АСАТ), алкална фосфатаза или билирубин вследствие на чернодробни метастази плазмените концентрации не са повишени (вж. точка 5.2).

#### *Бъбречно увреждане*

При пациентите с нарушена бъбречна функция при креатининов клирънс  $>20$  ml/min не се налага адаптиране на дозата. Данните при пациенти с креатининов клирънс  $\leq 20$  ml/min са ограничени и при такива пациенти се препоръчва повишено внимание (вж. точка 5.2).

#### *Старческа възраст*

Не е необходима корекция на дозата въз основа на възрастта на пациента (вж. точка 5.2).

#### *Бавни метаболитизатори на CYP2D6*

При пациенти с установен генотип на бавни метаболитизатори на CYP2D6, не се налага корекция на дозата, но тези пациенти трябва да бъдат проследявани внимателно за поява на нежелани реакции (вж. точка 5.2).

#### *Адаптиране на дозата вследствие на токсичност*

Пациенти с тежка диария или кожни нежелани реакции могат да се повлияят добре от кратко (до 14 дни) прекъсване на приема, последвано от възстановяване на дозата от 250 mg (вж. точка 4.8). При пациенти, които не понасят лечението след прекъсване на терапията, лечението с гефитиниб трябва да се прекрати и да се обсъди алтернативно лечение.

#### Начин на приложение

Таблетката може да се приема перорално със или без храна, приблизително по едно и също време всеки ден. Таблетката може да се погълне цяла с малко вода или, ако приемът на цели таблетки не е възможен, таблетките могат да се приемат разтворени във вода (негазирана вода). Не трябва да се използват други течности. Без да се разчупва, таблетката трябва да се пусне в половин чаша вода за пиене. Чашата трябва да се разклаца от време на време, докато таблетката се разтвори (това може да отнеме до 20 минути). Разтворът трябва да се изпие веднага след като таблетката се разтвори (т.е. в рамките на 60 минути). Чашата трябва да се изплакне като се долее до половината с вода, която също трябва да се изпие. Разтворът може също да се приложи и през назогастрална сонда или гастростомна тръба.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Кърмене (вж. точка 4.6).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Като се има предвид употребата на Гефитиниб Тева за лечение на локално авансирал или метастатичен NSCLC е важно да се направи оценка на EGFR-мутационния статус на туморната тъкан за всички пациенти. Ако туморната проба не може да бъде оценена, тогава може да се използва проба за циркулираща туморна ДНК (ctDNA), получена от кръв (плазма).

Трябва да се използват само точни, надеждни и чувствителни тестове с доказаната способност за определяне на EGFR-мутационния статус на тумори или ctDNA, за да се избегнат фалшиво-отрицателни или фалшиво-положителни резултати (вж. точка 5.1).





### *Интерстициална белодробна болест (ИББ)*

При 1,3% от пациентите, приемащи гефитиниб е наблюдавана ИББ, която може да започне остро, а в някои случаи – с летален изход (вж. точка 4.8). Ако при пациента се наблюдава влошаване на респираторните симптоми, като диспнея, кашлица и фебрилитет, приемът на Гефитиниб Тева трябва да се прекрати и пациентът трябва да бъде изследван незабавно. Ако се потвърди ИББ, приемът на Гефитиниб Тева трябва да се преустанови и пациентът да се лекува по подходящ начин.

В японско фармакоепидемиологично случай контролирано проучване при 3 159 пациенти с NSCLC, лекувани с гефитиниб или химиотерапия, проследявани в продължение на 12 седмици, са установени следните рискови фактори за развитие на ИББ (независимо от това дали са приемали гефитиниб или химиотерапия): тютюнопушене, пациенти в лошо общо състояние ( $PS \geq 2$  по скалата на ECOG), КАТ данни за редуциран белодробен паренхим ( $\leq 50\%$ ), новодиагностициран NSCLC ( $< 6$  месеца), предшестваща ИББ, напреднала възраст ( $\geq 55$  години) и съпътстващо сърдечно заболяване. Повишен риск от развитие на ИББ при лечение с гефитиниб, в сравнение с лечението с химиотерапевтик, е наблюдаван през първите 4 седмици от терапията (коригирано OR 3,8; 95% CI 1,9 до 7,7); след това относителният риск е по-нисък (коригирано OR 2,5; 95% CI 1,1 до 5,8). Рискът от повишена смъртност при пациенти, лекувани с гефитиниб или химиотерапия, е по-висок при пациентите със следните рискови фактори: тютюнопушене, КАТ данни за редуциран белодробен паренхим ( $\leq 50\%$ ), предшестваща ИББ, напреднала възраст ( $\geq 65$  години), обширна локализация в близост до плеврата ( $\geq 50\%$ ).

### *Хепатотоксичност и чернодробно увреждане*

Въпреки че често са наблюдавани отклонения в изследванията на чернодробната функция (включително повишаване на аланин аминотрансферазата, аспартат аминотрансферазата и билирубина), които рядко водят до поява на хепатит (вж. точка 4.8). Има изолирани съобщения за чернодробна недостатъчност, която в някои случаи води до фатален изход. Поради това се препоръчва периодично изследване на чернодробната функция. Гефитиниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със слабо до умерено изразено увреждане на чернодробната функция. Ако промените са тежко изразени, трябва да се обмисли прекратяване на приема на гефитиниб.

Установено е, че нарушената чернодробна функция вследствие на цироза води до повишаване на плазмената концентрация на гефитиниб (вж. точка 5.2).

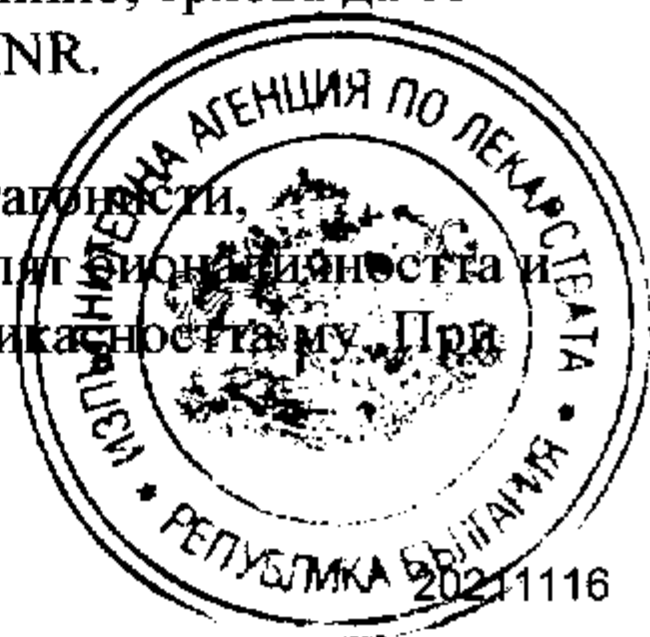
### *Взаимодействия с други лекарствени продукти*

Индукторите на CYP3A4 могат да ускорят метаболизирането на гефитиниб и да доведат до понижаване на плазмената му концентрация. Поради това едновременният прием на гефитиниб с индуктори на CYP3A4 (напр. фенитоин, карбамазепин, рифампицин, барбитурати или билкови продукти, съдържащи жълт кантарион/*Hypericum perforatum*) може да намали ефикасността на лечението и трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

При отделни пациенти с генотип на бавни метаболитатори по CYP2D6, лечението с мощен инхибитор на CYP3A4 може да доведе до повишени плазмени концентрации на гефитиниб. При започване на лечение с инхибитор на CYP3A4, пациентите трябва да се проследяват внимателно за нежелани реакции, предизвикани от гефитиниб (вж. точка 4.5).

При някои пациенти, приемащи варфарин, заедно с гефитиниб, са наблюдавани случаи на повишено международното нормализирано отношение (INR) и/или удължено кървене (вж. точка 4.5). При пациентите, приемащи едновременно варфарин и гефитиниб, трябва да се осъществява периодичен контрол на протромбиновото време (PT) или INR.

Лекарствени продукти, като инхибитори на протонната помпа и H<sub>2</sub>-антагонисти, предизвикващи значимо повишаване на стомашното pH, могат да намалят ефикасността и плазмените концентрации на гефитиниб, и следователно да намалят ефикасността му. При



редовен прием на антиациди във време, близо до приема на гефитиниб, може да се наблюдава сходен ефект (вж. точки 4.5 и 5.2).

Данните от клинични изпитвания във фаза II, в които гефитиниб и винорелбин са прилагани съвместно, показват че гефитиниб може да потенцира неутропеничния ефект на винорелбин.

#### *Допълнителни предпазни мерки*

Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да търсят медицинска помощ при тежка или персистираща диария, гадене, повръщане или анорексия, тъй като те могат непряко да доведат до дехидратиране. Тези симптоми трябва да бъдат овладявани според клиничните показания (вж. точка 4.8).

Пациентите, при които се наблюдават признаци и симптоми, предполагащи наличието на кератит, такива като остро или влошаващо се: възпаление на окото, сълзене, чувствителност към светлина, замъглено зрение, болка в очите и/или зачервяване на очите, трябва веднага да се насочат към специалист офталмолог.

Ако се потвърди диагнозата улцерозен кератит, лечението с гефитиниб трябва да се прекрати, а ако симптомите не отзвучат, или ако при възобновяване на лечението с гефитиниб рецидивират, трябва да се обсъди трайното му прекратяване.

В клинично проучване фаза I/II, изследващо употребата на гефитиниб и лъчетерапия при педиатрични пациенти с новодиагностициран глиом на мозъчния ствол или непълно резециран супратенториален злокачествен глиом, са съобщени 4 случая (1 със смъртен изход) на кръвоизливи в централната нервна система (ЦНС) при включените 45 пациенти. Допълнително е съобщен още един случай на кръвоизлив в ЦНС при дете с епендимом, включен в клинично изпитване на монотерапия с гефитиниб. Не е установен повишен риск от мозъчен кръвоизлив при възрастни пациенти с NSCLC, получаващи гефитиниб.

Съобщават се случаи на гастроинтестинална перфорация при пациенти, приемащи гефитиниб. В повечето случаи това е свързано с други установени рискови фактори, включително едновременно приемане на лекарства като стероиди или НСПВС, анамнеза за ГИ язва, възраст, тютюнопушене, чревни метастази на местата на перфорация.

#### Помощни вещества

##### *Лактоза*

Гефитиниб Тева съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

##### *Натрий*

Гефитиниб Тева съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

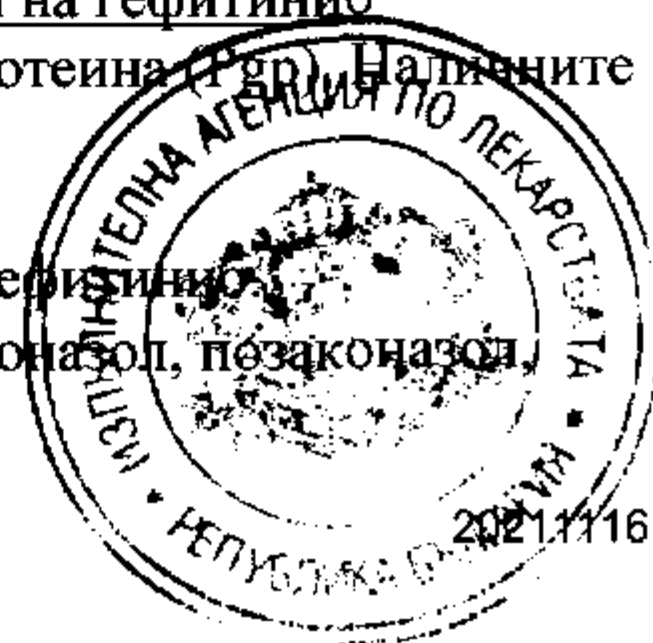
#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Метаболизмът на гефитиниб се осъществява посредством изоензима CYP3A4 (предимно) на цитохром P450 и чрез CYP2D6.

#### Активни вещества, които могат да повишат плазмените концентрации на гефитиниб

Проучванията *in vitro* показват, че гефитиниб е субстрат на р-глицопротеина (P-gp). Наличните данни не говорят за клинични последици от тази *in vitro* находка.

Вещества, които инхибират CYP3A4, могат да понижат клирънса на гефитиниб. Едновременният прием с мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол, позаконазол,





вориконазол, протеазни инхибитори, кларитромицин, телитромицин) може да повиши плазмените концентрации на гефитиниб. Повишаването може да е клинично значимо, тъй като появата на нежеланите реакции е свързана с дозата и експозицията. Повишаването може да е по-изразено при отделни пациенти с генотип на бавни метаболизатори на CYP2D6. При здрави доброволци предшестваният прием на итраконазол (мошен инхибитор на CYP3A4) повишава с 80% средната AUC на гефитиниб. При едновременно лечение с мощни инхибитори на CYP3A4 пациентът трябва да се наблюдава внимателно за поява на нежелани реакции, предизвикани от гефитиниб.

Няма данни за едновременно лечение с инхибитор на CYP2D6, но мощните инхибитори на този ензим могат да предизвикат двукратно повишаване на плазмената концентрация на гефитиниб при бързи метаболизатори на CYP2D6 (вж. точка 5.2). Ако се започне едновременно лечение с мощен инхибитор на CYP2D6, пациентът трябва да бъде внимателно проследяван за поява на нежелани реакции.

Активни вещества, които могат да намалят плазмените концентрации на гефитиниб  
Веществата, които индуцират действието на CYP3A4, могат да ускорят метаболизирането и да понижат плазмените концентрации на гефитиниб, следователно и да намалят ефикасността на гефитиниб. Едновременният прием с лекарствени продукти, които индуцират CYP3A4 (напр. фенитоин, карбамазепин, рифампицин, барбитурати или жълт кантарион/*Hypericum perforatum*), трябва да се избягва. При здрави доброволци предшестваният прием на рифампицин (мошен индуктор на CYP3A4) води до понижаване на средната AUC на гефитиниб с 83% (вж. точка 4.4).

Вещества, които предизвикват значимо и трайно повишаване на стомашното pH, могат да предизвикат понижаване на плазмените концентрации на гефитиниб и следователно да намалят ефикасността на гефитиниб. Високи дози от краткодействащите антиациди може да имат сходен ефект, ако се приемат редовно и непосредствено около приема на гефитиниб. При здрави доброволци едновременният прием на гефитиниб с ранитидин в доза, която води до трайно повишаване на стомашното pH  $\geq 5$ , води до понижаване на средната AUC с 47% (вж. точки 4.4 и 5.2).

Активни вещества, чиито плазмени концентрации могат да бъдат променени от гефитиниб  
Проучванията *in vitro* показват, че гефитиниб има нисък инхибиторен потенциал по отношение на CYP2D6. В клинично изпитване при пациенти гефитиниб е прилаган заедно с метопролол (субстрат на CYP2D6). Това води до 35% повишаване на плазмената концентрация на метопролол. Такова повишаване може да бъде потенциално значимо при субстрати на CYP2D6 с тесен терапевтичен индекс. Когато се обсъжда едновременното приложение на субстрати на CYP2D6 и гефитиниб, трябва да се има предвид модификация на дозата на субстрата на CYP2D6, особено при продукти с тясна терапевтична ширина.

*In vitro* гефитиниб инхибира транспортния протеин BCRP, но клиничното значение на тези данни е неизвестно.

#### Други потенциални взаимодействия

Има съобщения за повишаване на INR и/или случаи на кръвоизливи при пациенти, които едновременно с гефитиниб приемат варфарин (вж. точка 4.4).

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да не забременяват по време на лечението.



### Бременност

Няма данни за употребата на гефитиниб при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Гефитиниб Тева не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

### Кърмене

Не е известно дали гефитиниб се екскретира в човешката кърма. Гефитиниб и метаболитите му кумулират в млякото на лактиращи плъхове (вж. точка 5.3). Употребата на гефитиниб е противопоказана по време на кърмене, поради което кърменето трябва да се прекрати, по време на лечение с гефитиниб (вж. точка 4.3).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Има съобщения за астения по време на лечение с гефитиниб. Поради това, пациентите с поява на този симптом трябва да подхождат с повишено внимание при шофиране и работа с машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Обобщение на профила за безопасност

Обобщените данни от клиничните изпитвания във фаза III – ISEL, INTEREST и IPASS (2 462 пациенти, лекувани с гефитиниб) – показват, че нежеланите лекарствени реакции (НЛР), за които се съобщава най-често и които се развиват при повече от 20% от пациентите, са диария и нежелани реакции от страна на кожата (включително обриви, акне, ксеродермия и пруритус). НЛР обикновено се развиват през първия месец от лечението и по принцип са обратими. Приблизително 8% от пациентите получават тежки НЛР (от степен 3 или 4 по СТС (критерии за обща токсичност на Националния раков институт на САЩ)). При приблизително 3% от пациентите лечението е прекратено поради НЛР.

Интерстициална белодробна болест (ИББ) се развива при 1,3% от пациентите, често тежка (от степен 3-4 по СТС). Има съобщения за случаи с летален изход.

### Списък на нежеланите реакции, представен в таблица

Профилът на безопасност, представен в Таблица 1, се основава на клиничната програма за развитие на гефитиниб и на постмаркетинговия опит. Нежеланите реакции са групирани по честота в Таблица 1, където е възможно въз основа на честотата на сравними нежелани събития, за които има съобщения според обобщения доклад от клиничните изпитвания във фаза III - ISEL, INTEREST и IPASS (2 462 пациенти, лекувани с гефитиниб).

Честотата на поява на нежеланите реакции е определена като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ); много редки ( $< 1/10\,000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

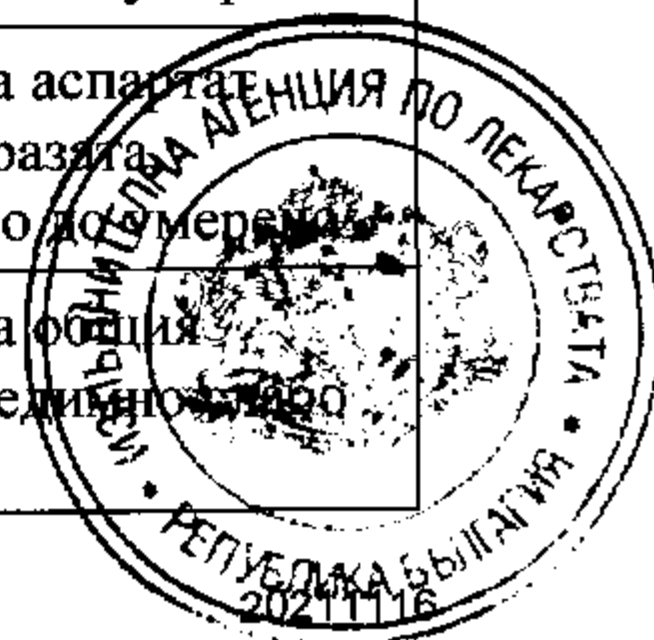
При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.





**Таблица 1: Нежелани реакции**

| Нежелани реакции по системно-органични класове и по честота |             |                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения на метаболизма и храненето                        | Много чести | Слабо или умерено изразена анорексия (степен 1 или 2 по СТС).                                                      |
| Нарушения на очите                                          | Чести       | Конюнктивит, блефарит и сухо око*, предимно слабо изразени (степен 1 по СТС).                                      |
|                                                             | Нечести     | Ерозия на роговицата, обратима и понякога свързана с аномален растеж на мигли.                                     |
|                                                             |             | Кератит (0,12%)                                                                                                    |
| Съдови нарушения                                            | Чести       | Кръвоизлив, като епистаксис и хематурия.                                                                           |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения              | Чести       | Интерстициална белодробна болест (1,3%), често тежка (степен 3-4 по СТС).<br>Съобщавани са случаи с фатален изход. |
| Стомашно-чревни нарушения                                   | Много чести | Диария, предимно слабо или умерено изразена (степен 1 или 2 по СТС).                                               |
|                                                             |             | Повръщане, предимно слабо или умерено изразено (степен 1 или 2 по СТС).                                            |
|                                                             |             | Гадене, предимно слабо изразено (степен 1 по СТС).                                                                 |
|                                                             |             | Стоматит, предимно слабо изразен (степен 1 по СТС).                                                                |
|                                                             | Чести       | Дехидратация вследствие на диария, гадене, повръщане или анорексия.                                                |
|                                                             |             | Сухота в устата*, предимно слабо изразена (степен 1 по СТС).                                                       |
|                                                             | Нечести     | Панкреатит.<br>Стомашно-чревна перфорация.                                                                         |
| Хепатобилиарни нарушения                                    | Много чести | Повишаване на аланин аминотрансферазата, предимно слабо до умерено.                                                |
|                                                             | Чести       | Повишаване на аспартат аминотрансферазата, предимно слабо до умерено.                                              |
|                                                             |             | Повишаване на билирубин, предимно слабо до умерено.                                                                |



|                                                  |             |                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                  | Нечести     | Хепатит**.                                                                                                                                                                         |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан           | Много чести | Кожни реакции, предимно слабо или умерено изразени (степен 1 или 2 по СТС)<br>Пустулозен обрив, понякога сърбящ със суха кожа, включително кожни фисури върху еритематозна основа. |
|                                                  | Чести       | Нарушения на ноктите.                                                                                                                                                              |
|                                                  |             | Алоpecia.                                                                                                                                                                          |
|                                                  |             | Алергични реакции (1,1%), включително ангиоедем и уртикария.                                                                                                                       |
|                                                  | Нечести     | Синдром на палмоплантарна еритродизестезия.                                                                                                                                        |
|                                                  | Редки       | Булозни заболявания, включително токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens Johnson и еритема мултиформе.                                                                  |
|                                                  |             | Кожен васкулит.                                                                                                                                                                    |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища        | Чести       | Безсимптомно лабораторно установено повишаване на креатинина в кръвта.                                                                                                             |
|                                                  |             | Протеинурия.                                                                                                                                                                       |
|                                                  |             | Цистит.                                                                                                                                                                            |
|                                                  | Редки       | Хеморагичен цистит.                                                                                                                                                                |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Много чести | Астения, предимно леко изразена (степен 1 по СТС).                                                                                                                                 |
|                                                  | Чести       | Пирексия.                                                                                                                                                                          |

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, свързани с отклонения в стойностите на лабораторните изследвания, е оценена въз основа на пациентите с промяна на съответния лабораторен показател от 2 или повече степени по СТС в сравнение с изходната стойност.

\*Тази нежелана реакция може да бъде свързана с други състояния с намалена секреция (предимно кожни реакции), наблюдавани при прием на гефитиниб.

\*\*Това включва изолирани съобщения за чернодробна недостатъчност, която в някои случаи е довела до фатален изход.

#### Интерстициална белодробна болест (ИББ)

В клиничното изпитване INTEREST, честотата на реакциите от вида на ИББ е 1,4% (10 пациенти) в групата на гефитиниб, спрямо 1,1% (8 пациенти) в групата на доцетаксел. Едно от събитията от вида на ИББ завършва летално, като се развива при пациент, получаващ гефитиниб.

В клиничното изпитване ISEL честотата на реакциите от вида на ИББ е приблизително еднаква в двете терапевтични рамена. Повечето съобщения за реакции от вида на ИББ са при пациенти с азиатски произход, като честотите на ИББ при пациенти с азиатски произход, получаващи гефитиниб и плацебо, са съответно приблизително 3% и 4%. Една реакция от вида на ИББ завършва с летален изход и тя се развива при пациент, получаващ плацебо.





В изпитване с постмаркетингово наблюдение в Япония (включващо 3 350 пациенти) съобщената честота на събитията от вида на ИББ при пациенти, приемащи гефитиниб е 5,8%. Процентът на реакциите от вида на ИББ, завършили летално е 38,6%.

В открито клинично изпитване във фаза III (IPASS), сравняващо приложението на гефитиниб с това на двойна химиотерапия с карбоплатин/паклитаксел като лечение от първа линия при 1 217 подбрани пациенти с авансирал NSCLC в Азия, честотата на реакциите от вида на ИББ е 2,6% в рамото на лечение с гефитиниб срещу 1,4% в рамото на лечение с карбоплатин/паклитаксел.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

### **4.9 Предозиране**

При предозиране на гефитиниб няма специфично лечение. Все пак в клинични изпитвания във фаза I ограничен брой пациенти са лекувани с дневни дози до 1 000 mg. Наблюдавана е повишена честота на развитие и по-тежка степен на някои нежелани реакции, главно диария и кожен обрив. Нежеланите реакции, свързани с предозиране, трябва да се лекуват симптоматично; като особено тежката диария трябва да бъде лекувана както е клинично показано. В едно проучване ограничен брой пациенти са били лекувани седмично с дози от 1 500 mg до 3 500 mg. В това проучване експозицията на гефитиниб не се повишава с повишаване на дозата, нежеланите събития са предимно леки до умерено изразени по тежест и са в съответствие с познатия профил на безопасност на гефитиниб.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, инхибитори на протеинкиназата, АТС код: L01EB01

#### Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Епидермалният растежен фактор (EGF) и неговият рецептор (EGFR [HER1; ErbB1]) са идентифицирани като ключови в процеса на клетъчен растеж и пролиферация както при нормални, така и при ракови клетки. Активиращата EGFR мутация в раковите клетки е важен фактор, който подпомага туморния клетъчен растеж, като блокира апоптозата, повишава продукцията на ангиогенни фактори и улеснява метастатичните процеси.

Гефитиниб е селективен инхибитор с ниска молекулна маса на рецепторната тирозинкиназа за епидермалния растежен фактор и е ефикасно терапевтично средство при пациенти с тумори, положителни за активиращи мутации на EGFR-тирозинкиназния домен, независимо от линията на лечение. Не е установена клинично значима активност при пациенти с тумори, за които е известно, че са отрицателни за мутации на EGFR.

За често срещаните мутации, активиращи EGFR (делеции на екзон 19; L858R), има ясни данни за отговор, подкрепящи чувствителността към гефитиниб; например преживяемост без прогресия HR (95% CI) от 0,489 (0,336; 0,710) при гефитиниб, спрямо двойна химиотерапия [WJTOG3405]. Данните за отговор на гефитиниб са по-оскъдни при пациенти, чиито тумори съдържат по-редки мутации; наличните данни показват, че G719X, L861Q и S768I са мутации



определящи ефекта от лечението; а T790M самостоятелно или екзон 20 инсерции самостоятелно са механизми за резистентност.

#### Резистентност

Повечето NSCLC тумори с мутации, активиращи киназата на EGFR, развиват резистентност към лечението с гефитиниб, с медиана на времето до прогресия на заболяването от 1 година. При около 60% от случаите, резистентността се свързва с вторична T790M мутация и при тях T790M насочените EGFR TKIs могат да бъдат разглеждани като възможност за следваща линия терапия. Други съобщавани потенциални механизми на резистентност след лечение със средства, блокиращи сигналите на EGFR са: байпас сигнализиране като HER2 и MET генна амплификация и PIK3CA мутации. Също така се съобщава за фенотипна промяна към дребноклетъчен рак на белия дроб при 5-10% от случаите.

#### Циркулираща туморна ДНК (ct DNA)

В изпитването IFUM, е направена оценка на мутационния статус на туморни и ctDNA проби, извлечени от плазмата, използвайки Therascreen EGFR RGQ PCR комплект (Qiagen). И двете проби - ctDNA и туморни - са били годни за оценка при 652 пациенти от 1 060 скринирани. Обективното повлияване от лечението (ОПЛ) при тези пациенти, които са позитивни за туморни и ctDNA мутации е 77% (95% CI: 66% до 86%), а при тези, които са позитивни само за туморни мутации е 60% (95% CI: 44% до 74%).

**Таблица 2 Обобщение на мутационния статус от изходното ниво в проби от тумори и ctDNA при всички скринирани пациенти за двете проби**

| Показател      | Определение                                      | IFUM rate<br>% (CI) | IFUM<br>N |
|----------------|--------------------------------------------------|---------------------|-----------|
| Чувствителност | Съотношение на тумори с M+, които са M+ за ctDNA | 65,7 (55,8, 74,7)   | 105       |
| Специфичност   | Съотношение на тумори с M-, които са M- за ctDNA | 99,8 (99,0, 100.0)  | 547       |

Тези данни са в съответствие с предварително планиран изследователски анализ на японска подгрупа в IPASS (Goto 2012). В това проучване, ctDNA е извлечена от серума, а не от плазмата, и се използва за анализ на EGFR мутации, с помощта на комплект за тест на EGFR мутации (DxS) (N=86). В това проучване, чувствителността е 43,1%; специфичността е 100%.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Терапия от първа линия

Рандомизираното клинично изпитване във фаза III за терапия от първа линия IPASS е проведено при пациенти в Азия<sup>1</sup> с авансирал (стадий IIIB или IV) NSCLC с хистология на аденокарцином, бивши умерени пушачи (спрели да пушат преди >15 години и пушили <10 пакетогодини) или непущачи (вж. Таблица 3).

<sup>1</sup>Китай, Хонконг, Индонезия, Япония, Малайзия, Филипините, Сингапур, Тайван и Тайланд.

**Таблица 3 Резултати за ефикасността за гефитиниб спрямо карбоплатин/паклитаксел от изпитването IPASS**

| Популация | N | Обективно повлияване от лечението и 95% CI за разликата между лечението <sup>a</sup> | Първична крайна точка: Преживяемост без прогресия (PFS) <sup>a,b</sup> | Обща преживяемост <sup>a,b</sup> |
|-----------|---|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
|           |   |                                                                                      |                                                                        |                                  |





|                                |      |                                    |                                                          |                                                          |
|--------------------------------|------|------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Общо                           | 1217 | 43,0% c/y 32,2%<br>[5,3%, 16,1%]   | HR 0,74<br>[0,65, 0,85]<br>5,7 m c/y 5,8 m<br>p<0,0001   | HR 0,90<br>[0,79, 1,02]<br>18,8 m c/y 17,4 m<br>p=0,1087 |
| Положителни за мутации на EGFR | 261  | 71,2% c/y 47,3%<br>[12,0%, 34,9%]  | HR 0,48<br>[0,36, 0,64]<br>9,5 m c/y 6,3 m<br>p<0,0001   | HR 1,00<br>[0,76, 1,33]<br>21,6 m c/y 21,9 m             |
| Отрицателни за мутации на EGFR | 176  | 1,1% c/y 23,5%<br>[-32,5%, -13,3%] | HR 2,85<br>[2,05, 3,98]<br>1,5 m c/y 5,5 m<br>p<0,0001   | HR 1,18<br>[0,86, 1,63]<br>11,2 m c/y 12,7 m             |
| Неизвестна за мутации на EGFR  | 780  | 43,3% c/y 29,2%<br>[7,3%, 20,6%]   | HR 0,68<br>[0,58 до 0,81]<br>6,6 m c/y 5,8 m<br>p<0,0001 | HR 0,82<br>[0,70 до 0,96]<br>18,9 m c/y 17,2 m           |

a Представените стойности са за гефитиниб срещу карбоплатин/паклитаксел.

b „m” са средните стойности в месеци. Стойностите в средни скоби са 95% доверителни интервали за HR.

N Брой рандомизирани пациенти.

HR Относителен риск (относителен риск <1 обозначава предимство за гефитиниб).

Резултатите за качество на живот се различават в зависимост от EGFR-мутационния статус.

При пациенти, положителни за мутации на EGFR, качеството на живот и симптомите на рак на белия дроб се подобряват при значимо по-голям брой лекувани с гефитиниб пациенти, отколкото при лекувани с карбоплатин/паклитаксел пациенти (вж. Таблица 4).

**Таблица 4 Резултати за качество на живот за гефитиниб спрямо карбоплатин/паклитаксел от изпитването IPASS**

| Популация                      | N    | Подобрение на качеството на живот по FACT-L QoL <sup>a</sup><br>% | Подобрение по симптомите от LCS <sup>a</sup><br>% |
|--------------------------------|------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Общо                           | 1151 | (48,0% c/y 40,8%)<br>p=0,0148                                     | (51,5% c/y 48,5%)<br>p=0,3037                     |
| Положителни за мутации на EGFR | 259  | (70,2% c/y 44,5%)<br>p<0,0001                                     | (75,6% c/y 53,9%)<br>p=0,0003                     |
| Отрицателни за мутации на EGFR | 169  | (14,6% c/y 36,3%)<br>p=0,0021                                     | (20,2% c/y 47,5%)<br>p=0,0002                     |

Резултатите от индекса на изпитването подкрепят резултатите по FACT-L и LCS.

a Представените стойности са за гефитиниб срещу карбоплатин/паклитаксел.

N Брой пациенти, подходящи за оценка на качеството на живот.

QoL Качеството на живот

FACT-L Функционална оценка на противотуморното лечение на рака на белия дроб.

LCS Субскала за белодробен карцином

В изпитването IPASS, гефитиниб демонстрира превъзходство по отношение на преживяемостта без прогресия, степента на обективно повлияване от лечението, подобрението на качеството на живот и облекчението на симптомите, без разлика в общата преживяемост, в сравнение с карбоплатин/паклитаксел при нелекувани предварително пациенти, с локално авансирал или метастатичен NSCLC, тумори при които са налични мутации активиращи EGFR тирозин киназата.

*Пациенти след предшестващо лечение*

Рандомизираното клинично изпитване във фаза III INTEREST е проведено при пациенти с локално авансирал или метастатичен NSCLC, преди това провели химиотерапия с платинови лекарствени продукти. В общата популация не се наблюдава статистически значима разлика



между гефитиниб и доцетаксел (75 mg/m<sup>2</sup>) по отношение на общата преживяемост, преживяемост без прогресия и обективно повлияване от лечението (вж. Таблица 5).

**Таблица 5 Резултати за ефикасността на гефитиниб срещу доцетаксел от изпитването INTEREST**

| Популация                      | N    | Обективно повлияване от лечението и 95% CI за разликата между леченията <sup>a</sup> | Преживяемост без прогресия <sup>a,b</sup>              | Първична крайна точка – обща преживяемост <sup>a,b</sup>               |
|--------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Общо                           | 1466 | 9,1% c/y 7,6%<br>[-1,5%, 4,5%]                                                       | HR 1,04<br>[0,93,1,18]<br>2,2 m c/y 2,7 m<br>p=0,4658  | HR 1,020<br>[0,905, 1,150] <sup>c</sup><br>7,6 m c/y 8,0 m<br>p=0,7332 |
| Положителни за мутации на EGFR | 44   | 42,1% c/y 21,1%<br>[-8,2%, 46,0%]                                                    | HR 0,16<br>[0,05, 0,49]<br>7,0 m c/y 4,1 m<br>p=0,0012 | HR 0,83<br>[0,41, 1,67]<br>14,2 m c/y 16,6 m<br>p=0,6043               |
| Отрицателни за мутации на EGFR | 253  | 6,6% c/y 9,8%<br>[-10,5%, 4,4%]                                                      | HR 1,24<br>[0,94,1,64]<br>1,7 m c/y 2,6 m<br>p=0,1353  | HR 1,02<br>[0,78, 1,33]<br>6,4 m c/y 6,0 m<br>p=0,9131                 |
| Азиатци <sup>c</sup>           | 323  | 19,7% c/y 8,7%<br>[3,1 %, 19,2 %]                                                    | HR 0,83<br>[0,64,1,08]<br>2,9 m c/y 2,8 m<br>p=0,1746  | HR 1,04<br>[0,80, 1,35]<br>10,4 m c/y 12,2 m<br>p=0,7711               |
| Неазиатци                      | 1143 | 6,2% c/y 7,3%<br>[-4,3%, 2,0%]                                                       | HR 1,12<br>[0,98, 1,28]<br>2,0 m c/y 2,7 m<br>p=0,1041 | HR 1,01<br>[0,89, 1,14]<br>6,9 m c/y 6,9 m<br>p=0,9259                 |

a Представените стойности са за гефитиниб срещу доцетаксел.

b „m” са средните стойности в месеци. Стойностите в средни скоби представляват 96% доверителни интервали за общата преживяемост в общата популация, а в останалите случаи – 95% доверителни интервали за HR.

c Доверителният интервал е изцяло под долната граница за неинфериорност от 1,154.

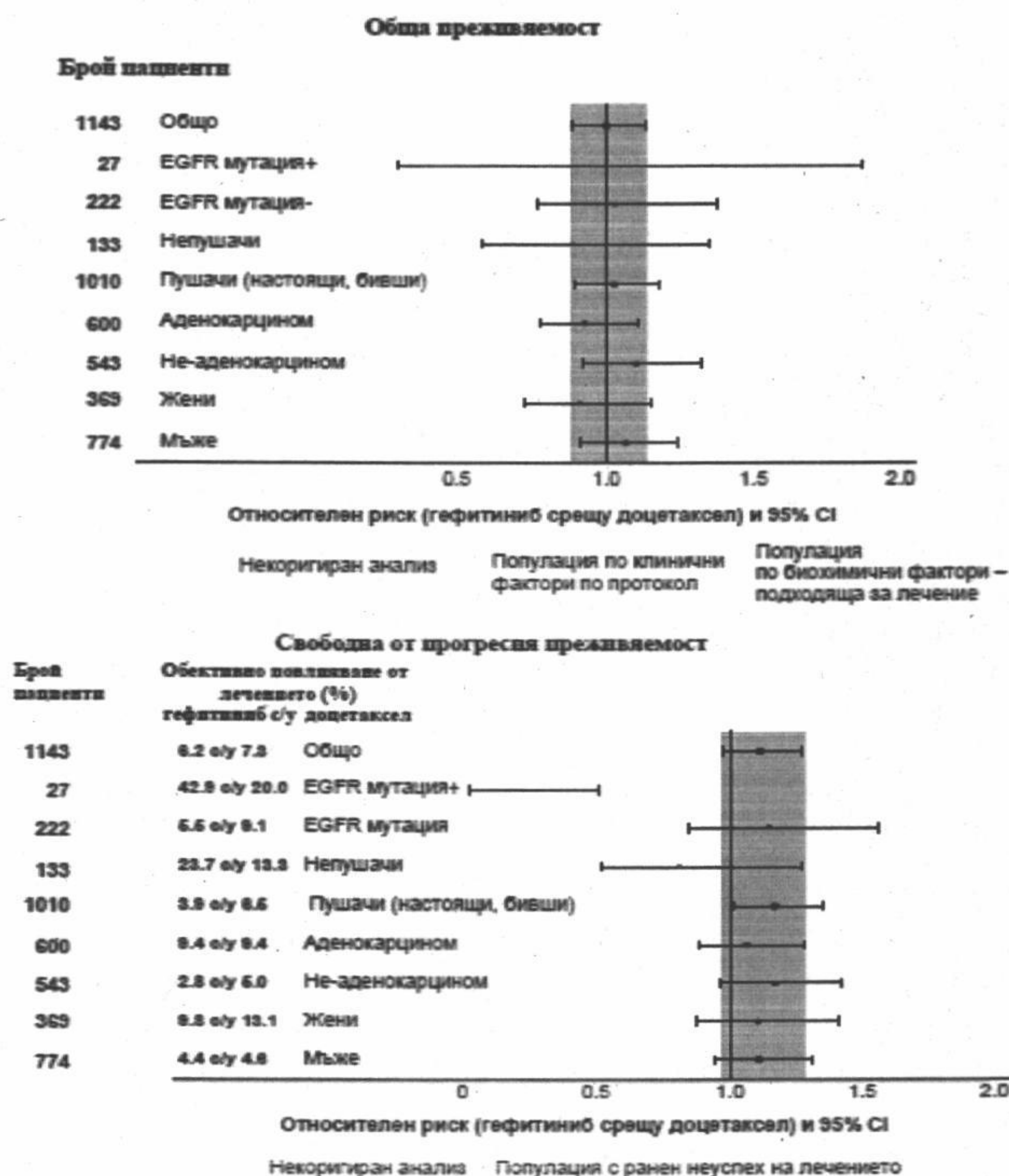
N Брой рандомизирани пациенти.

HR Относителен риск (относителен риск <1 обозначава предимство за гефитиниб).





Фигура 1 и 2 Резултати за ефикасност по подгрупи пациенти от неазиатската популация в изпитването INTEREST (N пациенти = брой рандомизирани пациенти)



Рандомизираното клинично изпитване във фаза III ISEL е проведено при пациенти с авансирал NSCLC, преминали 1 или 2 курса предшестваща химиотерапия и преценени като рефрактерни или с непоносимост към последния режим. Гефитиниб плюс оптимално поддържащо лечение е сравнен с плацебо плюс оптимално поддържащо лечение. В общата популация гефитиниб не удължава преживяемостта. Резултатите за преживяемостта се различават в зависимост от анамнеза за тютюнопушене и етническата принадлежност (вж. Таблица 6).

Таблица 6 Резултати за ефикасността за гефитиниб срещу плацебо от изпитването ISEL

| Популация | N    | Обективно повлияване от лечението и 95% CI за разликата между лечението <sup>a</sup> | Време до неуспех от лечението <sup>a,b</sup>           | Първична крайна точка – обща преживяемост <sup>a,b,c</sup> |
|-----------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Общо      | 1692 | 8,0% с/у 1,3%<br>[4,7%, 8,8%]                                                        | HR 0,82<br>[0,73, 0,92]<br>3,0 m с/у 2,6 m<br>p=0,0006 | HR 0,89<br>[0,77, 1,02]<br>5,6 m с/у 5,1 m<br>p=0,0874     |





|                                |      |                                   |                                                         |                                                        |
|--------------------------------|------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Положителни за мутации на EGFR | 26   | 37,5% c/y 0%<br>[-15,1%, 61,4%]   | HR 0,79<br>[0,20, 3,12]<br>10,8 m c/y 3,8 m<br>p=0,7382 | HR NC<br><br>NR c/y 4,3 m                              |
| Отрицателни за мутации на EGFR | 189  | 2,6% c/y 0%<br>[-5,6%, 7,3%]      | HR 1,10<br>[0,78, 1,56]<br>2,0 m c/y 2,6 m<br>p=0,5771  | HR 1,16<br>[0,79, 1,72]<br>3,7 m c/y 5,9 m<br>p=0,4449 |
| Никога непушили                | 375  | 18,1% c/y 0%<br>[12,3 %, 24,0 %]  | HR 0,55<br>[0,42, 0,72]<br>5,6 m c/y 2,8 m<br>p<0,0001  | HR 0,67<br>[0,49, 0,92]<br>8,9 m c/y 6,1 m<br>p=0,0124 |
| Настоящи или бивши пушачи      | 1317 | 5,3% c/y 1,6%<br>[1,4%, 5,7%]     | HR 0,89<br>[0,78, 1,01]<br>2,7 m c/y 2,6 m<br>p=0,0707  | HR 0,92<br>[0,79, 1,06]<br>5,0 m c/y 4,9 m<br>p=0,2420 |
| Азиатци <sup>d</sup>           | 342  | 12,4% c/y 2,1%<br>[4,0 %, 15,8 %] | HR 0,69<br>[0,52, 0,91]<br>4,4 m c/y 2,2 m<br>p=0,0084  | HR 0,66<br>[0,48, 0,91]<br>9,5 m c/y 5,5 m<br>p=0,0100 |
| Неазиатци                      | 1350 | 6,8% c/y 1,0%<br>[3,5%, 7,9%]     | HR 0,86<br>[0,76, 0,98]<br>2,9 m c/y 2,7 m<br>p=0,0197  | HR 0,92<br>[0,80, 1,07]<br>5,2 m c/y 5,1 m<br>p=0,2942 |

a Представените стойности са за гефитиниб срещу плацебо.

b „m” - средните стойности в месеци. Стойностите в средни скоби представляват 95% доверителни интервали за HR.

c Стратифициран *log-rank* тест за общата популация; в останалите случаи – пропорционален рисков модел на Cox.

d От азиатската популация са изключени пациентите с индийски произход; терминът касае расовия произход, а не непременно месторождението.

N Брой рандомизирани пациенти.

NC Не е изчислявано за HR за обща преживяемост, тъй като броят на събитията е твърде нисък.

NR Не е достигнат.

HR Относителен риск (относителен риск <1 обозначава предимство за гефитиниб).

Клиничното изпитване IFUM е мултицентрово, с едно терапевтично рамо при пациенти от кавказката раса (n=106) с NSCLC, позитивен за активиращи, сенсibiliзиращи мутации на EGFR, да потвърди, че действието на гефитиниб е сходно при азиатската и кавказката раса. ОПЛ според изследователския преглед е 70%, докато медианата на СПП е 9,7 месеца. Тези данни са сходни на съобщените в изпитването IPASS.

#### EGFR-мутационен статус и клинична характеристика

Многовариантният анализ на 786 пациенти от кавказката раса, участвали в клинични изпитвания на гефитиниб,\* показва, че клиничните критерии „никога непушили”, „хистология на аденокарцином” и „женски пол” са независими предиктори на положителен EGFR-мутационен статус (вж. таблица 7). Също така при пациентите от азиатската раса честотата на положителните за мутации на EGFR тумори е по-висока.



**Таблица 7 Обобщение на многовариантния логистичен регресионен анализ, целящ идентифициране на фактори, които са независими предиктори за наличието на мутации на EGFR, при 786 пациенти от кавказката раса\***

| Фактори, които са предиктори за наличието на EGFR мутация | p-стойност | Вероятност за мутация на EGFR                                                     | Позитивна предикторна стойност (9,5% от общата популация са положителни за EGFR мутация (M+))                                      |
|-----------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Статус на тютюнопушене                                    | <0,0001    | 6,5 пъти по-висока при никога непушилите, отколкото при бившите и настоящи пушачи | 28/70 (40%) от никога непушилите са M+<br>47/716 (7%) от бившите и настоящите пушачи са M+                                         |
| Хистология                                                | <0,0001    | 4, пъти по-високи при аденокарцином, отколкото при не-аденокарцином               | 63/396 (16%) от пациентите с хистология за аденокарцином са M+<br>12/390 (3%) от пациентите с хистология за не-аденокарцином са M+ |
| Пол                                                       | 0,0397     | 1,7 пъти по-високи при жени, отколкото при мъже                                   | 40/235 (17%) от жените са M+ 35/551 (6%) от мъжете са M+                                                                           |

\*От следните изпитвания: INTEREST, ISEL, INTACT 1 и 2, IDEAL 1 и 2, INVITE

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Максималната плазмена концентрация на гефитиниб нормално се постига 3 до 7 часа след перорално приложение, като резорбцията е умерено бавна. Средната абсолютна бионаличност е 59% при пациенти с неопластични заболявания. Плазмените концентрации не се повлияват значимо от приема на храна. В клинично изпитване при здрави доброволци, при поддържане на стомашното рН над 5, плазмената концентрация на гефитиниб спада с 47%, вероятно поради понижена разтворимост на гефитиниб в стомаха (вж. точки 4.4 и 4.5).

### Разпределение

Гефитиниб има среден обем на разпределение в стационарно състояние от 1 400 l, което говори за екстензивно тъканно разпределение. Приблизително 90% от лекарството е свързано с плазмените протеини. Гефитиниб се свързва със серумния албумин и с киселия алфа-1-гликопротеин.

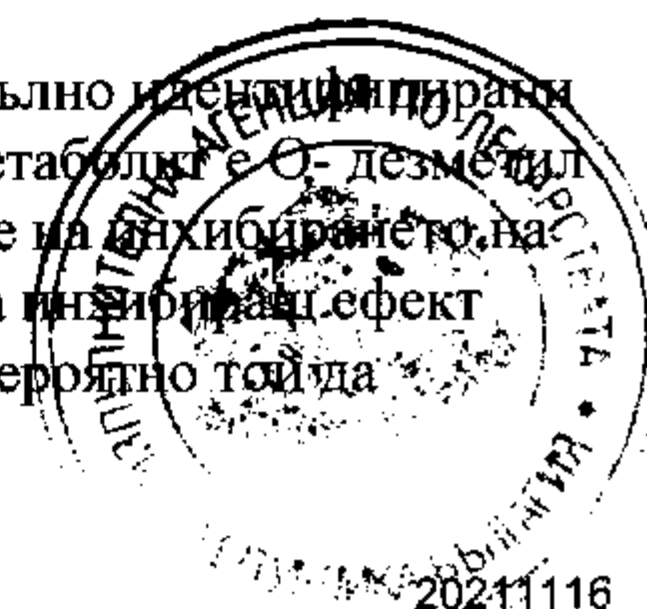
Данните от *in vitro* изследвания говорят, че гефитиниб е субстрат на мембрания транспортен протени P-gr.

### Биотрансформация

*In vitro* данните показват, че CYP3A4 и CYP2D6 са основните изоензими на цитохром P450 оксидазата, които участват в окислителното метаболизиране на гефитиниб.

*In vitro* проучванията показват, че гефитиниб има ограничен инхибиторен потенциал по отношение на CYP2D6. При проучвания върху животни гефитиниб не показва ензимна индукция или значимо инхибиране (*in vitro*) на който и да е друг изоензим на цитохром P450 оксидазата.

При хора гефитиниб се метаболизира екстензивно. В екскретите са напълно идентифицирани 5 метаболита, а в плазмата – 8 метаболита. Главният идентифициран метаболит е O-дезметил гефитиниб, който е с 14 пъти по-слаб ефект от гефитиниб по отношение на инхибирането на стимулирания от EGFR клетъчен растеж, като при мишки не притежава инхибиторен ефект върху растежа на туморните клетки. Поради това се смята, че е малко вероятно той да допринася за клиничната активност на гефитиниб.





*In vitro* е доказано, че метаболизирането до О-дезметил гефитиниб се осъществява от CYP2D6. Ролята на CYP2D6 в метаболитния клирънс на гефитиниб е оценена в клинично изпитване при здрави доброволци, които са генотипирани за статуса относно CYP2D6. При бавните метаболизатори в плазмата не се установява О-дезметил гефитиниб в измерими концентрации. Плазмените концентрации на гефитиниб при бързи и бавни метаболизатори варират в широки граници и се припокриват, но средната плазмена концентрация на гефитиниб в групата на бавните метаболизатори е 2 пъти по-висока. По-високата средна плазмена концентрация, която би могла да се постигне при пациенти без активна CYP2D6 може да е клинично значима, тъй като нежеланите лекарствени реакции са свързани с дозата и плазмената концентрация.

#### Елиминиране

Гефитиниб се екскретира главно под формата на метаболити чрез изпражненията, а екскрецията с урината на гефитиниб и метаболитите му допринася за елиминирането на по-малко от 4% от приложената доза.

Тоталният плазмен клирънс на гефитиниб е приблизително 500 ml/min, а средният му терминален полуживот при пациенти със злокачествени тумори е 41 часа. Еднократното дневно приложение на гефитиниб води до 2- до 8-кратно кумулиране, като равновесна плазмена концентрация се постига след 7 до 10 приема. При равновесно състояние, в рамките на 24-часовия интервал между приемите, нормално плазмената концентрация се поддържа в рамките на 2- до 3-кратни вариации.

#### Специални популации

Анализите на популационни фармакокинетични данни при пациенти с неопластични заболявания не показват връзка между очакваните равновесни концентрации и възрастта на пациентите, телесното тегло, етническата принадлежност или креатининовия клирънс (над 20 ml/min).

#### Чернодробно увреждане

В открито изпитване фаза I на еднократен прием на 250 mg гефитиниб при пациенти с лека, умерена или тежка чернодробно увреждане вследствие на чернодробна цироза (по класификацията на Child-Pugh), във всички групи се установява повишена плазмена концентрация в сравнение със здравите контроли. При пациентите с умерено и тежко чернодробно увреждане се установява увеличаване от 3,1 пъти на плазмената концентрация на гефитиниб. Нито един от пациентите няма рак, всички имат цироза, и някои имат хепатит. Това повишаване на плазмената концентрация може да е от клинично значение, тъй като нежеланите лекарствени реакции са свързани с дозата и плазмената концентрация на гефитиниб.

Гефитиниб е оценен в клинично изпитване, проведено при 41 пациенти със солидни тумори и нормална чернодробна функция или умерено до тежко чернодробно увреждане (класифицирана според изходната степен по Общите критерии за токсичност за АСАТ, алкална фосфатаза и билирубин) вследствие на чернодробни метастази. Изпитването показва, че при приложение на 250 mg гефитиниб дневно времето до достигане на равновесна концентрация, тоталният плазмен клирънс ( $C_{maxSS}$ ) и равновесната плазмена концентрация ( $AUC_{24SS}$ ) са сходни в групите с нормална чернодробна функция и с умерено увредена чернодробна функция. Данните от 4 пациенти с тежко чернодробно увреждане вследствие на чернодробни метастази показват, че равновесните концентрации при тези пациенти са сходни с тези при пациенти с нормална чернодробна функция.





### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клиничните изпитвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция и имат възможно значение за клиничната употреба, са както следва:

- Атрофия на епитела на роговицата и полупрозрачност на роговицата.
- Бъбречна папиларна некроза.
- Хепатоцелуларна некроза и инфилтрация на синусоидите с еозинофили и макрофаги.

Данните от неклинични (*in vitro*) изпитвания показват, че гефитиниб притежава потенциал да инхибира фазата на реполяризация на акционния потенциал на сърдечния мускул (т.е. удължава QT-интервала). Клиничният опит не показва причинно-следствена връзка между удължения QT-интервал и гефитиниб.

При женски плъхове, при доза 20 mg/kg/дневно, е наблюдавано понижаване на фертилитета.

Публикувани изпитвания показват, че генно модифицирани мишки, които не експресират EGFR, страдат от нарушения на развитието, свързани с незрялост на епитела в редица органи – включително кожата, стомашно-чревния тракт и белите дробове. При приложението на гефитиниб при плъхове и при най-високата доза (30 mg/kg дневно) през периода на органогенеза не се наблюдават ефекти върху ембриофеталното развитие, но при зайци, при дози от 20 mg/kg дневно и по-високи се наблюдава ниско фетално тегло. При нито един от двата вида не се установяват предизвикани от гефитиниб малформации. При приложение на гефитиниб в доза 20 mg/kg дневно по време на бременността и раждането при плъхове се наблюдава понижена преживяемост на малките.

След перорално приложение на маркиран с C-14 гефитиниб при кърмещи плъхове 14 дни след раждане, концентрациите на радиоактивния изотоп в млякото са 11-19 пъти по-високи, отколкото в кръвта.

Гефитиниб не показва генотоксичен потенциал.

2-годишно изпитване за карциногенен потенциал при плъхове води до малко, но статистически значимо повишаване на честотата на хепатоцелуларния аденом – и при мъжки, и при женски плъхове – и на хемангиосаркомите на мезантериалните лимфни възли при женски плъхове, но само при най-високата прилагана доза (10 mg/kg дневно). Хепатоцелуларни аденоми се наблюдават също и в 2-годишно изпитване за карциногенен потенциал при мишки, при които се установява леко повишаване на честотата на тази находка при мишки от мъжки пол при средната доза, както и при мишки от мъжки и женски пол при най-високата прилагана доза. Честотата е статистически значима при мишки от женски пол, но не и при мишки от мъжки пол. При нива, при които не се установява ефект, при мишки и плъхове няма разлика в клиничната експозиция. Клиничната значимост на тези находки не е известна.

Резултатите от *in vitro* проучванията за фототоксичност показват, че гефитиниб може да има фототоксичен потенциал.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката  
Лактоза монохидрат  
Микрокристална целулоза  
Кроскармелоза натрий



Натриев лаурилсулфат  
Повидон  
Магнезиев стеарат

*Обвивка на таблетката*  
Опадрай II кафяв 85F165081:  
Поли(винилов алкохол)  
Макрогол 3350  
Талк  
Жълт железен оксид  
Червен железен оксид  
Титанов диоксид

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

27 месеца

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

OPA/Alu/PVC/Alu блистери.

Опаковки с по 30 филмирани таблетки в блистери или 30 x 1 филмирани таблетки в перфорирани блистери с единична доза.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Нидерландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg. № 20190029

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**





Дата на първо разрешаване: 12 февруари 2019 г.  
Дата на последно подновяване:

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

13/05/2022

