SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Phrompo 250 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 250 mg gefitiniba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:
Jedna tableta sadrži 163,5 mg laktoze hidrata.
Jedna tableta sadrži 1,9 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete.

Smeđe obojene, okrugle bikonveksne obložene tablete (promjera otprilike 11 mm), s utisnutom oznakom G9FB 250 na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Phrompo mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju raka.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Phrompo 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 lijeka Phrompo u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Ne postoji relevantna primjena gefitiniba u pedijatrijskoj populaciji u indikaciji raka pluća nemalih stanica (NSCLC).

H A L M E D
12 - 08 - 2025
O D O B R E N O

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 kratkotrajnim prekidom liječenja (do 14 dana) nakon čega slijedi ponovno uvođenje liječenja dozom 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 na 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. Tableta se mora ubaciti u pola čaše pitke vode bez drobljenja. 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

Pri razmatranju primjene lijeka Phrompo za liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog NSCLC-a, važno je pokušati procijeniti status mutacije EGFR-a u tumorskom tkivu svakog bolesnika. Ako se uzorak tumorskog tkiva ne može procijeniti, moguće je upotrijebiti cirkulirajuću tumorsku DNA (ctDNA) dobivenu iz uzorka krvi (plazme).

Za određivanje statusa mutacije EGFR-a tumorske ili ctDNA treba upotrebljavati samo robusnu, pouzdanu i osjetljivu pretragu ili pretrage kako bi se izbjegli lažno negativni ili lažno pozitivni rezultati

H A L M E D
12 - 08 - 2025
O D O B R E N O

(vidjeti dio 5.1).

Intersticijska bolest pluća (engl. interstitial lung disease, ILD)
Intersticijska bolest pluća (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 lijekom Phrompo treba prekinuti i bolesnik se mora odmah pregledati. Ako se potvrdi ILD, treba prekinuti liječenje lijekom Phrompo 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 (status izvedbe (engl. *performance status*, PS) ≥ 2), CT-om dokazano smanjenje normalnog plućnog tkiva (≤ 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 (engl. *odds ratio*, OR) 3,8; 95 % CI 1,9 do 7,7); a 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 (≤ 50 %), otprije postojeći ILD, starija dob (≥ 65 godina) te opsežne pleuralne priraslice (≥ 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 prikazivali kao hepatitis (vidjeti dio 4.8). Postoje izolirana izvješća o zatajenju jetre koje je u nekim slučajevima dovelo do smrtnih ishoda. 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 CYP3A4 mogu pojačati metabolizam gefitiniba i smanjiti koncentracije gefitiniba u plazmi. Stoga istodobna primjena induktora CYP3A4 (npr. fenitoina, karbamazepina, rifampicina, barbiturata ili biljnih pripravaka koji sadrže gospinu travu/*Hypericum perforatum*) može smanjiti djelotvornost liječenja te je 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 (engl. *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 H_2-receptora, mogu smanjiti bioraspoloživost i plazmatske koncentracije gefitiniba te tako umanjiti njegovu djelotvornost. Antacidi mogu imati sličan učinak ako se redovito uzimaju u kratkom

H A L M E D
12 - 08 - 2025
O D O B R E N O

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
Bolesnike treba uputiti da odmah potraže savjet liječnika ako imaju težak ili uporan 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 akutni ili pogoršani znakovi i simptomi koji upućuju na keratitis: upale očiju, suzenje, osjetljivost na svjetlost, zamućeni 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 primjene gefitiniba.

U kliničkom ispitivanju faze I/II u kojem se ispitivala 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. Dodatni 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. U većini slučajeva ovo je udruženo s drugim poznatim čimbenicima rizika, uključujući istodobnu primjenu drugih lijekova kao što su steroidi ili NSAIL-ovi, postojeću anamnezu gastrointestinalnih ulceracija, dob, pušenje ili metastaze u crijevima na mjestima perforacije.

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

Phrompo sadrži umreženi karmelozanatrij i natrijev laurilsulfat
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Metabolizam gefitiniba odvija se 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. ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, inhibitorima proteaze, klaritromicinom, telitromicinom) može povećati koncentracije gefitiniba u plazmi. Povećanje može biti klinički značajno, jer su nuspojave povezane s dozom i izloženošću. Povećanje može biti veće u pojedinih bolesnika koji su po genotipu spori metabolizatori CYP2D6. Prethodno liječenje itrakonazolom

H A L M E D
12 - 08 - 2025
O D O B R E N O

(snažnim inhibitorom 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 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 smanjiti koncentracije gefitiniba u plazmi
Tvari koje su induktori aktivnosti CYP3A4 mogu pojačati metabolizam i smanjiti koncentracije gefitiniba u plazmi te time umanjiti djelotvornost gefitiniba. Treba izbjegavati istodobnu primjenu lijekova koji induciraju CYP3A4 (npr. fenitoina, karbamazepina, rifampicina, barbiturata ili gospine trave/*Hypericum perforatum*). Prethodno liječenje rifampicinom (snažnim induktorom 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
Ispitivanja *in vitro* pokazala su da gefitinib ima ograničen potencijal za inhibiciju CYP2D6. U jednom kliničkom ispitivanju u bolesnika, gefitinib je primijenjen zajedno s metoprololom (supstratom CYP2D6). To je dovelo do 35 %-tnog povećanja izloženosti metoprololu. Takav se porast 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 inhibira transportni protein BCRP (protein rezistencije karcinoma dojke, engl. *breast cancer resistance protein*) *in vitro*, 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 generativne dobi

Ženama generativne 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). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Phrompo se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako to nije neophodno.

Dojenje

HALMED
12 - 08 - 2025
ODOBRENO

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 u kojih se pojavi taj simptom moraju biti oprezni ako upravljaju vozilom ili rade sa strojem.

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 (engl. *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 stavljanja lijeka u promet. U Tablici 1 nuspojave su raspoređene prema kategorijama učestalosti koje su 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).

Učestalosti nuspojava definirane su kao: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

U svakoj skupini učestalosti, nuspojave su prikazane padajućim nizom 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

HALMED
12 - 08 - 2025
ODOBRENO

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	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
		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
		Perforacija u probavnom sustavu
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) pustulozni osip, ponekad uz svrbež i suhu kožu uključujući i fisure kože na eritematoznoj podlozi
	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 erythema multiforme
		Kožni vaskulitis
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	Asimptomatsko povišenje laboratorijskih vrijednosti kreatinina u krvi
		Proteinurija
		Cistitis

H A L M E D
12 - 08 - 2025
O D O B R E N O

	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 se nuspojava može pojaviti udruženo 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 gefitinib uspoređivao 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 kožnih osipa. 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 otprije poznatom sigurnosnom profilu gefitiniba.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

HALMED
12 - 08 - 2025
ODOBRENO

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 važan je čimbenik u promociji rasta tumorske stanice, blokiranju apoptoze, povećanju stvaranja angiogenih faktora i olakšavanju procesa metastaziranja.

Gefitinib je selektivni mali molekulski inhibitor tirozin kinaze receptora epidermalnog faktora rasta te je učinkovit u liječenju bolesnika koji imaju tumor s aktivirajućim mutacijama na domeni tirozin kinaze EGFR-a, neovisno o liniji liječenja. Nije pokazano klinički značajno djelovanje u bolesnika s tumorima koji su negativni na mutaciju EGFR-a.

Uobičajene aktivirajuće mutacije EGFR-a (delecije u eksonu 19, L858R) imaju robusne podatke o odgovoru na liječenje koji podržavaju osjetljivost na gefitinib, na primjer preživljenje bez napredovanja bolesti s omjerom hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) [95 %-tni interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI)] od 0,489 (0,336, 0,710) za gefitinib u odnosu na dvostruku kemoterapiju [WJTOG3405]. Podaci o odgovoru na liječenje oskudniji su u bolesnika čiji tumori sadrže mutacije koje su manje česte; dostupni podaci ukazuju da su mutacije G719X, L861Q i S7681 senzitizirajuće, dok samostalna T790M mutacija ili samostalne insercije u eksonu 20 predstavljaju mehanizme otpornosti.

Rezistencija
Većina NSCLC tumora sa senzitizirajućim mutacijama EGFR kinaze naposljetku razvije rezistenciju na liječenje gefitinibom s medijanom do napredovanja bolesti od 1 godine. U otprilike 60 % slučajeva rezistencija je povezana sa sekundarnom mutacijom T790M uz koju mogućnost iduće linije liječenja predstavljaju TKI-ovi EGFR-a usmjereni na T790M. Drugi potencijalni mehanizmi rezistencije koji su prijavljeni nakon liječenja lijekovima koji blokiraju signal EGFR-a uključuju premošavanje signalizacije poput genske amplifikacije za HER2 i MET i mutacije PIK3CA. Prijavljen je i fenotipski prijelaz na karcinom pluća malih stanica u 5 – 10 % slučajeva.

Cirkulirajuća tumorska DNA (ctDNA)

U ispitivanju IFUM status mutacija procijenjen je u uzorcima tumora i ctDNA dobivenim iz plazme koristeći Therascreen EGFR, RGQ PCR pribor (Qiagen). I uzorci ctDNA i uzorci tumora mogli su se procijeniti u 652 bolesnika od 1060 u probiru. Stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) u bolesnika u kojih su tumorska i ctDNA bile pozitivne iznosila je 77 % (95 % CT: 66 % do 86 %), 60 % a u onih u kojih je bila pozitivna samo tumorska mutacija (95 % CI: 44 % do 74 %).

Tablica 2 Sažetak početnog statusa mutacije za uzorke tumora i ctDNA u svih bolesnika u probiru kojima su se mogla procijeniti oba uzorka

Mjera	**Definicija**	**Stopa IFUM % (CI)**	**IFUM N**
Osjetljivost	Udio M+ tumora koji su M+ prema ctDNA	65,7 (55,8; 74,7)	105
Specifičnost	Udio M- tumora koji su M- prema ctDNA	99,8 (99,0; 100,0)	547

Ovi su podaci sukladni s unaprijed planiranom istraživačkom analizom podskupine japanskih bolesnika u

H A L M E D
12 - 08 - 2025
O D O B R E N O

ispitivanju IPASS (Goto 2012.). U tom ispitivanju je za analizu mutacije EGFR-a korištena ctDNA dobivena iz seruma, a ne iz plazme koristeći pribor za ispitivanje mutacije EGFR Mutation Test Kit (DxS) (N = 86). U tom ispitivanju, osjetljivost je bila 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 Aziji[1] 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 (vidjeti 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 ispitivanju IPASS

Populacija	N	Stope objektivnog odgovora (ORR) i 95 % CI za razliku između liječenja [a]	Primarna mjera ishoda Preživljenje bez napredovanja bolesti (engl. *progression free survival*, PFS)[a,b]	Ukupno preživljenje [a,b]
Ukupno	1217	43,0 % u odnosu na 32,2 % [5,3 %, 16,1 %]	HR 0,74 [0,65, 0,85] 5,7 m u odnosu na 5,8 m p < 0,0001	HR 0,90 [0,79, 1,02] 18,8 m u odnosu na 17, 4 m p = 0,1087
Pozitivni na mutaciju EGFR-a	261	71,2 % u odnosu na 47,3 % [12,0 %, 34,9 %]	HR 0,48 [0,36, 0,64] 9,5 m u odnosu na 6,3 m p < 0,0001	HR 1,00 [0,76, 1,33] 21,6 m u odnosu na 21,9 m
Negativni na mutaciju EGFR-a	176	1,1 % u odnosu na 23,5 % [-32,5 %, -13,3 %]	HR 2,85 [2,05, 3,98] 1,5 m u odnosu na 5,5 m p < 0,0001	HR 1,18 [0,86, 1,63] 11,2 m u odnosu na 12,7 m
Mutacija EGFR-a nije poznata	780	43,3 % u odnosu na 29,2 % [7,3 %, 20,6 %]	HR 0,68 [0,58 do 0,81] 6,6 m u odnosu na 5,8 m p < 0,0001	HR 0,82 [0,70 do 0,96] 18,9 m u odnosu na 17,2 m

a Prikazane su vrijednosti za gefitinib u odnosu na karboplatin/paklitaksel.
b „m" su medijani u mjesecima. Brojevi u uglatim zagradama su 95 %-tni intervali pouzdanosti za HR
N Broj randomiziranih bolesnika.
HR Omjer hazarda (omjeri hazarda <1 daju prednost gefitinibu)

Ishodi kvalitete života razlikovali su se s obzirom na status mutacije EGFR-a. Među bolesnicima pozitivnima na mutaciju EGFR-a, značajno veći broj bolesnika liječenih gefitinibom doživio je poboljšanje kvalitete života i simptoma raka pluća u odnosu na bolesnike liječene

HALMED
12 - 08 - 2025
ODOBRENO

karboplatinom/paklitakselom (vidjeti 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 % u odnosu na 40,8 %) p = 0,0148	(51,5 % u odnosu na 48,5 %) p = 0,3037
Pozitivni na mutaciji EGFR-a	259	(70,2 % u odnosu na 44,5 %) p < 0,0001	(75,6 % u odnosu na 53,9 %) p = 0,0003
Negativni na mutaciju EGFR-a	169	(14,6 % u odnosu na 36,3 %) p = 0,0021	(20,2 % u odnosu na 47,5 %) p = 0,0002

Indeksirani ishodi ispitivanja podržali su FACT-L i LCS rezultate
[a] Prikazane su vrijednosti za gefitinib u odnosu na karboplatin/paklitaksel.
N Broj bolesnika pogodnih za analizu kvalitete života
QoL Kvaliteta života (engl. *Quality of life*)
FACT-L Funkcionalna procjena terapije raka pluća (engl. *Functional assessment of cancer therapy-lung*)
LCS Podljestvica za rak pluća (engl. *Lung cancer subscale*)

U ispitivanju IPASS gefitinib se pokazao boljim što se tiče preživljenja bez progresije bolesti (PFS-a), stope objektivnog odgovora (ORR-a), kvalitete života (QoL) i olakšanja simptoma, dok u ukupnom preživljenju nije bilo značajne razlike u usporedbi s liječenjem karboplatinom/paklitakselom u prethodno neliječenih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om koji je imao aktivirajuću mutaciju tirozin kinaze EGFR-a.

Prethodno liječeni bolesnici
Randomizirano kliničko ispitivanje faze III INTEREST provedeno je u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om koji su prethodno primali kemoterapiju temeljenu na platini. U ukupnoj populaciji nije zabilježena statistički značajna razlika između gefitiniba i docetaksela (75 mg/m^2) u ukupnom preživljenju, preživljenju bez napredovanja bolesti i stopi objektivnog odgovora (vidjeti Tablicu 5).

Tablica 5 Ishodi djelotvornosti za gefitinib u odnosu na docetaksel u ispitivanju INTEREST

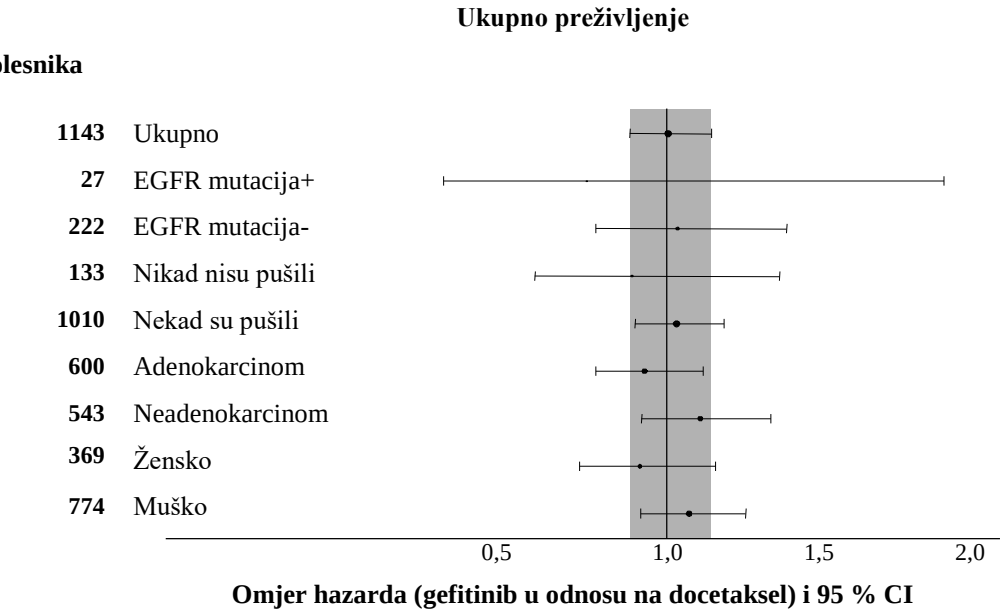
Populacija	N	Stope objektivnog odgovora (ORR) i 95 % CI za razliku između liječenja [a]	Preživljenje bez napredovanja bolesti [ab]	Primarna mjera ishoda ukupnog preživljenja [ab]
Ukupno	1466	9,1 % u odnosu na 7,6 % [-1,5 %, 4,5 %]	HR 1,04 [0,93, 1,18] 2,2 m u odnosu na 2,7 m p = 0,4658	HR 1,020 [0,905, 1,150] c 7,6 m u odnosu na 8,0 m p = 0,7332
Pozitivni na mutaciju EGFR-a	44	42,1 % u odnosu na 21,1 % [-8,2 %, 46,0 %]	HR 0,16 [0,05, 0,49] 7,0 m u odnosu na 4,1 m p = 0,0012	HR 0,83 [0,41, 1,67] 14,2 m u odnosu na 16,6 m p = 0,6043

H A L M E D
12 - 08 - 2025
O D O B R E N O

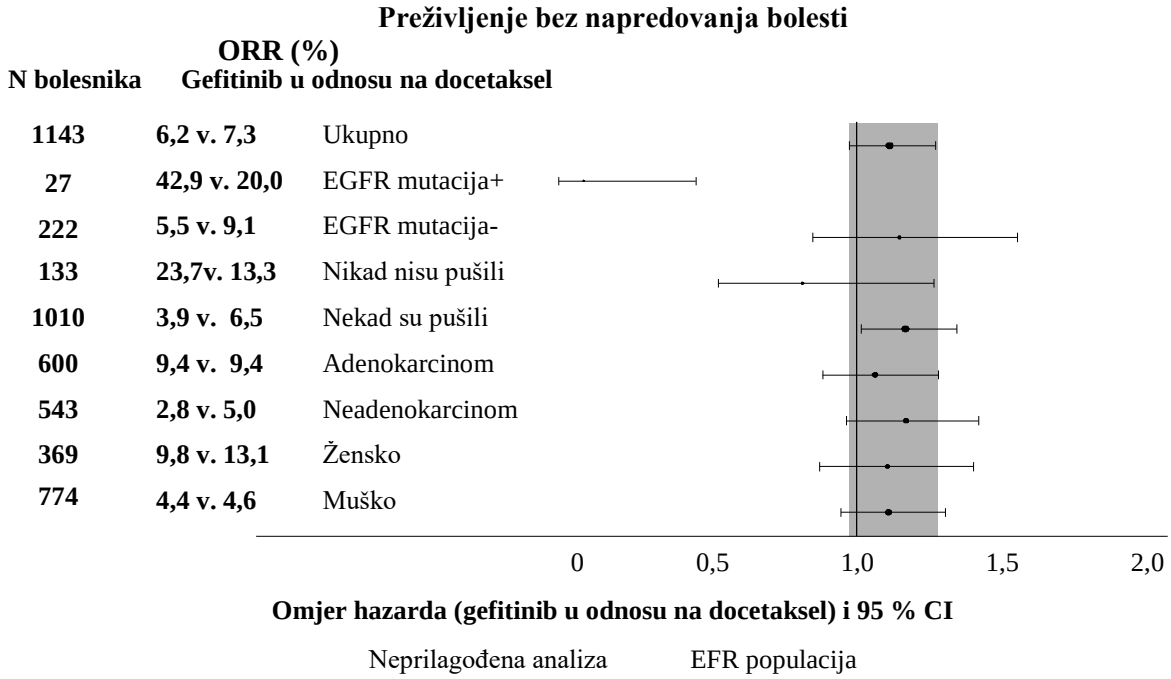
Negativni na mutaciju EGFR-a	253	6,6 % u odnosu na 9,8 % [-10,5 %, 4,4 %]	HR 1,24 [0,94, 1,64] 1,7 m u odnosu na 2,6 m p = 0,1353	HR 1,02 [0,78, 1,33] 6,4 m u odnosu na 6,0 m p = 0,9131
Azijati [c]	323	19,7 % u odnosu na 8,7 % [3,1 %, 19,2 %]	HR 0,83 [0,64, 1,08] 2,9 m u odnosu na 2,8 m p = 0,1746	HR 1,04 [0,80, 1,35] 10,4 m u odnosu na 12,2 m p = 0,7711
Neazijati	1143	6,2 % u odnosu na 7,3 % [-4,3 %, 2,0 %]	HR 1,12 [0,98, 1,28] 2,0 m u odnosu na 2,7 m p = 0,1041	HR 1,01 [0,89, 1,14] 6,9 m u odnosu na 6,9 m p = 0,9259

a Prikazane su vrijednosti za gefitinib u odnosu na docetaksel.
b „m" su medijani u mjesecima. Brojevi u uglatim zagradama su 96 %-tni intervali pouzdanosti za ukupno preživljenje HR u ukupnoj populaciji, odnosno 95 %-tni intervali pouzdanosti za omjer hazarda
c Interval pouzdanosti je u cijelosti ispod granice neinferiornosti od 1,154
N Broj randomiziranih bolesnika.
HR Omjer hazarda (omjeri hazarda <1 daju prednost gefitinibu)

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



HALMED
12 - 08 - 2025
ODOBRENO



Randomizirano kliničko ispitivanje faze III ISEL provedeno je u bolesnika s uznapredovalim NSCLC-om koji su prethodno primili 1 ili 2 režima kemoterapije te je njihova bolest bila refraktorna na posljednji režim kemoterapije ili ga nisu podnosili. Gefitinib uz najbolju suportivnu njegu uspoređen je s placebom uz najbolju suportivnu skrb. Gefitinib nije produljio preživljenje u ukupnoj populaciji. Ishodi preživljenja razlikovali su se prema pušačkom statusu i etničkoj pripadnosti (vidjeti Tablicu 6).

Tablica 6 Ishodi djelotvornosti za gefitinib u odnosu na placebo u ispitivanju ISEL

Populacija	N	Stope objektivnog odgovora i 95 % CI za razliku između liječenja [a]	Vrijeme do neuspjeha liječenja [ab]	Primarna krajnja točka ukupnog preživljenja [abc]
Ukupno	1692	8,0 % u odnosu na 1,3 % [4,7 %, 8,8 %]	HR 0,82 [0,73, 0,92] 3,0 m u odnosu na 2,6 m p = 0,0006	HR 0,89 [0,77, 1,02] 5,6 m u odnosu na 5,1 m p = 0,0871
Pozitivni na mutaciju EGFR-a	26	37,5 % u odnosu na 0 % [-15,1 %, 61,4 %]	HR 0,79 [0,20, 3,12] 10,8 m u odnosu na 3,8 m p = 0,7382	HR NI ND u odnosu na 4,3 m
Negativni na mutaciju EGFR-a	189	2,6 % u odnosu na 0 % [-5,6 %, 7,3 %]	HR 1,10 [0,78, 1,56] 2,0 m u odnosu na 2,6 m p = 0,5771	HR 1,16 [0,79, 1,72] 3,7 m u odnosu na 5,9 m p = 0,4449

HALMED
12 - 08 - 2025
ODOBRENO

Nikad nisu pušili	375	18,1 % u odnosu na 0 % [12,3 %, 24,0 %]	HR 0,55 [0,42, 0,72] 5,6 m u odnosu na 2,8 m p < 0,0001	HR 0,67 [0,49, 0,92] 8,9 m u odnosu na 6,1 m p = 0,0124
Nekad su pušili	1317	5,3 % u odnosu na 1,6 % [1,4 %, 5,7 %]	HR 0,89 [0,78, 1,01] 2,7 m u odnosu na 2,6 m p = 0,0707	HR 0,92 [0,79, 1,06] 5,0 m u odnosu na 4,9 m p = 0,2420
Azijati[d]	342	12,4 % u odnosu na 2,1 % [4,0 %, 15,8 %]	HR 0,69 [0,52, 0,91] 4,4 m u odnosu na 2,2 m p = 0,0084	HR 0,66 [0,48, 0,91] 9,5 m u odnosu na 5,5 m p = 0,0100
Neazijati	1350	6,8 % u odnosu na 1,0 % [3,5 %, 7,9 %]	HR 0,86 [0,76, 0,98] 2,9 m u odnosu na 2,7 m p = 0,0197	HR 0,92 [0,80, 1,07] 5,2 m u odnosu na 5,1 m p = 0,2942

a Prikazane su vrijednosti za gefitinib u odnosu na placebo.
b „m" su medijani u mjesecima. Brojevi u uglatim zagradama su 95 %-tni intervali pouzdanosti za HR
c Stratificirani log-rank test za ukupno; u protivnom Coxov model razmjernih rizika
d Azijatsko porijeklo isključuje 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 hazarda za ukupno preživljenje jer je broj događaja premali
ND Nije dostignuto
HR Omjer hazarda (omjeri hazarda <1 daju prednost gefitinibu)

Multicentrično ispitivanje s jednom skupinom, IFUM, provedeno je na ispitanicima bijele rase (n=106) s NSCLS-om pozitivnim na aktivirajuću senzitizirajuću mutaciju EGFR-a s ciljem potvrde da je aktivnost gefitiniba slična u populaciji bijelaca i azijata. Stopa objektivnog odgovora (ORR) bila je prema ocjeni istraživača 70 %, a medijan vremena do progresije bolesti (PFS-a) bio je 9,7 mjeseci. Ovi su podaci slični rezultatima prijavljenima u ispitivanju IPASS.

Status mutacije EGFR-a i klinička obilježja
Pokazalo se da su klinička obilježja da osoba nikada nije pušila, histologija adenokarcinoma i ženski spol neovisni pretkazatelji pozitivnog statusa mutacije EGFR-a u multivarijatnoj analizi 786 bolesnika bijele rase iz ispitivanja s gefitinibom* (vidjeti Tablicu 7). Bolesnici azijskog podrijetla također imaju veću incidenciju tumora pozitivnih na mutaciju EGFR-a.

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

Čimbenici koji su pretkazali prisutnost mutacije EGFR-a	p-vrijednost	Izgledi za mutaciju EGFR-a	Pozitivna prediktivna vrijednost (9,5 % ukupne populacije je pozitivno na mutaciju EGFR-a (M+))
Pušački status	<0,0001	6,5 puta veći u osoba koje nikada nisu pušile u odnosu na osobe koje su	28/70 (40 %) osoba koje nikada nisu pušile su M+ 47/716 (7 %) osoba koje su ikada nisu

HALMED
12 - 08 - 2025
ODOBRENO

		ikada pušile	pušile su M+
Histologija	<0,0001	4,4 puta veći kod adenokarcinoma u odnosu na neadenokarcinome	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 ispitivanja: 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. Srednja apsolutna bioraspoloživost iznosi 59 % u bolesnika s rakom. Hrana ne mijenja značajno izloženost gefitinibu. U ispitivanju u zdravih dobrovoljaca u kojih se želučani pH održavao 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. Vezanje 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 P-gp.

Biotransformacija

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

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da gefitinib ima ograničen 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 pet metabolita u izlučevinama i 8 metabolita u plazmi. Glavni utvrđeni metabolit je O-dezmetil gefitinib, koji inhibira stanični rast stimuliran EGFR-om 14 puta slabije od gefitiniba i nema inhibitornog djelovanja na rast tumorskih stanica u miševa. Stoga se ne smatra vjerojatnim da on doprinosi kliničkom djelovanju gefitiniba.

Kako je pokazano *in vitro*, nastajanje O-dezmetil gefitiniba odvija se putem CYP2D6. Uloga CYP2D6 u metaboličkom klirensu gefitiniba ispitana je u kliničkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima genotipiziranima radi određivanja statusa CYP2D6. U sporih metabolizatora nisu nastajale mjerljive razine O-dezmetil 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 2 puta veća u skupini sporih metabolizatora. Više prosječne izloženosti koje su se mogle postići u pojedinaca s neaktivnim CYP2D6 mogu biti klinički značajne jer su nuspojave povezane s dozom i izloženošću.

Eliminacija

HALMED
12 - 08 - 2025
ODOBRENO

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 krajnjeg poluvijeka je 41 sat u bolesnika s rakom. Primjena gefitiniba jednom na dan dovodi do nakupljanja od 2 do 8 puta, a izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže postižu 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 dvostrukog do trostrukog raspona.

Posebne populacije
Iz analiza podataka o populacijskoj farmakokinetici u bolesnika s rakom, nije utvrđena povezanost između predviđene najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže i dobi bolesnika, 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 u bolesnika 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 u prosjeku 3,1 put. 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 bolesniku 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 su i u tih bolesnika izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže slične kao u bolesnika s normalnom funkcijom jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nuspojave koje nisu uočene u kliničkim ispitivanjima, no koje su zabilježene u životinja pri razinama izloženosti sličnim kliničkim te 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 srčane repolarizacije (npr. QT-intervala). Kliničko iskustvo nije pokazalo uzročnu povezanost između produljenja QT-intervala i gefitiniba.

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

Objavljena ispitivanja su pokazala su da genetski modificirani miševi, kojima nedostaje izražaj EGFR-a, pokazuju razvojne poremećaje povezane s nezrelošću epitela u nizu organa, uključujući kožu, gastrointestinalni trakt i pluća. Kad je gefitinib primijenjen u štakora tijekom organogeneze, nije bilo učinaka na razvoj embrija i fetusa pri najvišim dozama (30 mg/kg/dan). Međutim, u zečeva je došlo do

H A L M E D
12 - 08 - 2025
O D O B R E N O

smanjenja težine fetusa pri dozama od 20 mg/kg/dan i višim. U drugih vrsta nisu zabilježene malformacije uzrokovane lijekom. Prilikom primjene u štakora tijekom gestacije i koćenja, došlo je do smanjenog preživljenja mladunčadi pri dozi od 20 mg/kg/dan.

Nakon peroralne primjene gefitiniba obilježenog s C-14 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 zabilježeni su i u 2-godišnjem 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* i pokazali su da gefitinib može imati fototoksični potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete
natrijev laurilsulfat
laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
povidon
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat

Ovojnica tablete
poli(vinilni alkohol)
makrogol 4000
talk
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

H A L M E D
12 - 08 - 2025
O D O B R E N O

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Phrompo tablete pakirane su u oPA/Al/PVC-Al perforirani ili neperforirani blister.
Dostupne su kutije koje sadrže 30 tableta u blisterima ili 30x1 tableta u blisterima s jediničnom dozom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alkaloid-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče, Slovenija
Tel.: + 386 1 300 42 90
Fax: + 386 1 300 42 91
email: info@alkaloid.si

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

HR-H-926688098

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 06. travnja 2021.
Datum posljednje obnove odobrenja: 12. kolovoza 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

12. kolovoza 2025.

H A L M E D
12 - 08 - 2025
O D O B R E N O