

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IRESSA 250 mg tabletki powlekane.

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Jedna tabletka zawiera 250 mg gefitynibu.

Substancje pomocnicze: jedna tabletka zawiera 163,5 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki powlekane (tabletki).

Brązowe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki z wytłoczonym napisem „IRESSA 250” na jednej stronie tabletki, druga strona gładka.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt IRESSA jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją EGFR-TK (patrz punkt 5.1).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem IRESSA powinno być rozpoczynane i prowadzone przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leczenia przeciwnowotworowego.

#### Dawkowanie

Zalecana dawka to 250 mg (jedna tabletka) raz na dobę. W przypadku pominięcia dawki produktu IRESSA, powinna ona zostać zażyta tak szybko jak pacjent sobie o tym przypomni. Jeśli czas do zastosowania następnej dawki jest krótszy niż 12 godzin, pacjent nie powinien zażywać pominiętej dawki. Pacjent nie powinien zażywać podwójnej dawki (w tym samym czasie) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie ma odpowiedniego wskazania do stosowania produktu IRESSA u dzieci.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością wątroby (stopień B lub C w skali Child-Pugh) z powodu marskości wątroby występuje zwiększone stężenie gefitynibu w osoczu. Należy dokładnie monitorować tych pacjentów ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych. Stężenie nie było zwiększone u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy asparaginowej (AspAT), fosfatazy alkalicznej lub bilirubiny z powodu przerzutów w wątrobie (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jeśli wartość klirensu kreatyniny >20 ml/min. Dane dotyczące pacjentów z klirensem kreatyniny ≤20 ml/min są ograniczone i zaleca się zachowanie ostrożności u tych pacjentów.

### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od wieku pacjenta (patrz punkt 5.2).

### *Osoby z genotypem wolnego metabolizmu CYP2D6*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób z genotypem odpowiedzialnym za wolny metabolizm CYP2D6, jednak należy ściśle monitorować działania niepożądane u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

### *Dostosowanie dawki w zależności od toksyczności*

U pacjentów źle tolerujących działania niepożądane leku takie, jak biegunka lub reakcje skórne zaleca się krótką przerwę w leczeniu (do 14 dni) i ponowne rozpoczęcie leczenia produktem IRESSA w dawce 250 mg (patrz punkt 4.8). U pacjentów, którzy nie tolerują leczenia po przerwie w terapii, należy zaprzestać stosowania produktu IRESSA i rozważyć inny sposób leczenia.

### Sposób podawania

Tabletka może być zażywana z posiłkiem lub bez posiłku, codziennie, mniej więcej o tej samej porze dnia.

Tabletkę można połknąć w całości popijając wodą lub jeśli podawanie całej tabletki nie jest możliwe tabletka może być podana po rozpuszczeniu w wodzie (niegazowanej). Nie należy używać innych płynów. Tabletkę należy wrzucić do szklanki w połowie wypełnionej wodą, nie należy kruszyć tabletki. Można raz na jakiś czas zamieszać, aż tabletka się rozpuści (może to trwać do 20 minut). Zawiesinę należy wypić niezwłocznie po przygotowaniu (tj. w ciągu 60 minut). Szklankę należy ponownie napełnić do połowy wodą i wypić. Roztwór można podawać także przez sondę nosowo-żołądkową lub gastrostomię.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Karmienie piersią.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### *Ocena mutacji EGFR*

Podczas badania statusu mutacji EGFR u pacjenta ważne jest, aby stosowane metody były dobrze zwalidowane i wiarygodne tak, aby uniknąć fałszywie negatywnego lub fałszywie pozytywnego wyniku.

### *Choroba śródmiąższowa płuc (ChŚP)*

U 1,3 % pacjentów otrzymujących gefitynib zaobserwowano wystąpienie śródmiąższowej choroby płuc. Początek choroby może być nagły, w niektórych przypadkach wystąpił zgon pacjenta (patrz punkt 4.8). W razie nasilenia się u pacjenta takich objawów, jak duszność, kaszel i gorączka, należy przerwać leczenie produktem IRESSA i natychmiast rozpocząć postępowanie diagnostyczne. Jeśli rozpoznano śródmiąższową chorobę płuc należy przerwać stosowanie produktu IRESSA i zastosować odpowiednie leczenie.

W badaniu farmakoepidemiologicznym przeprowadzonym w Japonii, u 3159 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca otrzymujących gefitynib lub chemioterapię, obserwowanych przez 12 tygodni, stwierdzono następujące czynniki ryzyka wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc niezależnie od tego czy pacjent otrzymywał gefitynib czy chemioterapię: palenie tytoniu, zły stan ogólny (PS $\geq$ 2), potwierdzone w tomografii komputerowej (CT) zmniejszenie ilości prawidłowego miąższu płucnego ( $\leq$ 50 %), niedługi czas od rozpoznania NDRP (<6 miesięcy), istniejąca wcześniej choroba śródmiąższowa płuc, starszy wiek ( $\geq$ 55 lat) i współistniejąca choroba serca. Zwiększone ryzyko wystąpienia ChŚP po zastosowaniu gefitynibu w porównaniu z chemioterapią występowało głównie podczas pierwszych 4 tygodni leczenia (skorygowany OR 3,8; 95 % CI 1,9 do 7,7), w późniejszym okresie względne ryzyko było mniejsze (skorygowany OR 2,5; 95 % CI 1,1 do 5,8). Ryzyko zgonu u pacjentów, leczonych leczenia produktem IRESSA lub chemioterapią, u których wystąpiła ChŚP było większe w grupie z następującymi czynnikami ryzyka: palenie tytoniu,

potwierdzone w tomografii komputerowej (CT) zmniejszenie ilości prawidłowego mięszu płucnego ( $\leq 50\%$ ), istniejąca wcześniej choroba śródmiąższowa płuc, starszy wiek ( $\geq 65$  lat), znaczne obszary przyrośnięte do opłucnej ( $\geq 50\%$ ).

#### *Hepatotoksyczność i zaburzenia czynności wątroby*

Często obserwowano nieprawidłowe wyniki badań diagnostycznych oceniających czynność wątroby (w tym zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginowej, stężenia bilirubiny), rzadko zmiany występowały jako zapalenie wątroby (patrz punkt 4.8). Dlatego zaleca się okresową kontrolę czynności wątroby. Gefitynib należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzonymi zmianami czynności wątroby o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu. W przypadku znacznego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem IRESSA.

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

#### *Interakcje z innymi lekami*

Substancje, które działają pobudzająco na aktywność izoenzymu CYP3A4, mogą zwiększać metabolizm gefitynibu i zmniejszać jego stężenie w osoczu. Dlatego jednoczesne stosowanie substancji pobudzających CYP3A4 (np. fenytoiny, karbamazepiny, ryfampicyny, barbituranów i produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca *Hypericum perforatum*) może zmniejszać skuteczność leczenia i należy go unikać (patrz punkt 4.5).

U niektórych pacjentów z wolnym metabolizmem CYP2D6, leczenie silnym inhibitorem enzymu CYP3A4 może spowodować zwiększenie stężenia gefitynibu w osoczu. Podczas rozpoczynania leczenia inhibitorem enzymu CYP3A4, pacjenta należy ściśle monitorować pod kątem wystąpienia działań niepożądanych związanych z gefitynibem (patrz punkt 4.5).

U niektórych pacjentów przyjmujących jednocześnie warfarynę oraz gefitynib stwierdzano krwawienia i (lub) zwiększone wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) (patrz punkt 4.5). U pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie warfarynę i gefitynib, należy systematycznie kontrolować wartości INR lub czasu protrombinowego (PT).

Leki, które powodują znaczne, trwałe zwiększenie pH soku żołądkowego, takie jak inhibitory pompy protonowej i antagoniści receptora  $H_2$  mogą zmniejszać biodostępność i stężenie gefitynibu w osoczu, a tym samym zmniejszać jego skuteczność. Leki zobojętniające podawane regularnie o tej samej porze dnia co gefitynib mogą mieć podobne działanie (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Wyniki badania klinicznego fazy II z jednoczesnym zastosowaniem gefitynibu i winorelbiny wskazują, że gefitynib może nasilać neutropenię występującą po zastosowaniu winorelbiny.

#### *Laktoza*

Produkt IRESSA zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### *Dalsze środki ostrożności*

Należy poinformować pacjenta o konieczności niezwłocznego skontaktowania się z lekarzem w razie wystąpienia:

- jakichkolwiek objawów dotyczących oka,
- ciężkiej lub utrzymującej się biegunki, nudności, wymiotów lub anoreksji ze względu na możliwość wystąpienia odwodnienia.

W razie wystąpienia powyższych objawów należy zastosować właściwe leczenie (patrz punkt 4.8).

W badaniu fazy I/II z zastosowaniem gefitynibu i leczenia napromienianiem u dzieci z noworozpoznanym glejakiem pnia mózgu lub po niecałkowitym usunięciu złośliwego glejaka nadnamiotowego, w grupie 45 pacjentów włączonych do badania stwierdzono 4 przypadki krwawienia

do ośrodkowego układu nerwowego (w jednym przypadku wystąpił zgon). Kolejny przypadek krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego stwierdzono u dziecka z wyściółczakiem, które brało udział w badaniu z zastosowaniem samego gefitynibu. Nie stwierdzono, aby u dorosłych pacjentów z NDRP otrzymujących gefitynib istniało zwiększone ryzyko krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego.

#### 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Gefitynib jest metabolizowany przez izoenzym CYP3A4 (przede wszystkim) i izoenzym CYP2D6 układu cytochromu P450.

##### *Substancje czynne, które mogą zwiększać stężenie gefitynibu w osoczu*

Wyniki badań *in vitro* wykazują, że gefitynib jest substratem dla glikoproteiny-p (Pgp). Dostępne dane nie wskazują, aby obserwacje *in vitro* miały znaczenie kliniczne.

Substancje, które hamują CYP3A4 mogą zmniejszać klirens gefitynibu. Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami aktywności CYP3A4 (np. ketokonazolem, pozakonazolem, worykonazolem, inhibitorami proteaz, klarytromycyną, telitromycyną) może zwiększać stężenie gefitynibu. Zwiększenie to może mieć znaczenie kliniczne, ponieważ działania niepożądane są zależne od dawki i ekspozycji. Zwiększenie może być jeszcze większe u osób z genotypem odpowiedzialnym za wolny metabolizm przez izoenzym CYP2D6. Wcześniejsze leczenie itrakonazolem (silnym inhibitorem CYP3A4) powodowało u zdrowych ochotników zwiększenie średniej powierzchni pola pod krzywą AUC o 80 %. W sytuacji jednoczesnego leczenia silnymi inhibitorami CYP3A4 należy ściśle obserwować pacjentów ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych po gefitynibie.

Brak danych klinicznych dotyczących jednoczesnego stosowania z inhibitorami CYP2D6, jednak silne inhibitory tego izoenzymu mogą powodować około 2-krotne zwiększenie stężenia gefitynibu u osób z szybkim metabolizmem CYP2D6 (patrz punkt 5.2). Jeśli rozpoczyna się jednoczesne leczenie silnym inhibitorem CYP2D6, należy ściśle obserwować pacjenta pod kątem możliwości wystąpienia działań niepożądanych.

##### *Substancje czynne, które mogą zmniejszać stężenie gefitynibu w osoczu*

Substancje, które indukują aktywność CYP3A4 mogą zwiększać metabolizm i zmniejszać stężenie gefitynibu w osoczu i w ten sposób zmniejszyć skuteczność produktu IRESSA. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktów leczniczych indukujących CYP3A4 (np. fenytoiny, karbamazepiny, ryfampicyny, barbituranów lub ziela dziurawca (*Hypericum perforatum*)). Wcześniejsze leczenie ryfampicyną (silnie indukującą CYP3A4) powodowało u zdrowych ochotników zmniejszenie średniej powierzchni pola pod krzywą AUC o 83 % (patrz punkt 4.4).

Leki, które powodują znaczne, trwałe zwiększenie pH soku żołądkowego mogą zmniejszać stężenie gefitynibu i tym samym zmniejszać skuteczność produktu IRESSA. Duże dawki krótkodziałających leków zobojętniających mogą mieć podobne działanie, jeśli są stosowane regularnie w porze zbliżonej do czasu zażywania gefitynibu. Jednoczesne stosowanie gefitynibu i ranitydyny w dawkach powodujących trwałe zwiększenie pH soku żołądkowego  $\geq 5$ , u zdrowych ochotników powodowało zmniejszenie średniej powierzchni pola pod krzywą AUC dla gefitynibu o 47 % (patrz punkty 4.4 i 5.2).

##### *Substancje czynne, których stężenie w osoczu może być zmienione przez gefitynib*

Wyniki badań *in vitro* wykazały, że gefitynib w niewielkim stopniu hamuje izoenzym CYP2D6. W badaniu klinicznym pacjentom podawano jednocześnie gefitynib i metoprolol (lek metabolizowany przez izoenzym CYP2D6). Zaobserwowano niewielkie zwiększenie ekspozycji na metoprolol (35 %). Takie zwiększenie może mieć znaczenie w przypadku substancji o wąskim indeksie terapeutycznym, będących substratem izoenzymu CYP2D6. Kiedy rozważa się zastosowanie substratów dla izoenzymu CYP2D6 jednocześnie z gefitynibem, należy wziąć pod uwagę dostosowanie dawki substratu dla CYP2D6 zwłaszcza dla produktów o wąskim indeksie terapeutycznym.

Gefitynib *in vitro* hamuje białko transportujące BCRP, jednak znaczenie kliniczne tego działania jest nieznane.

#### *Inne możliwe interakcje*

U niektórych pacjentów przyjmujących jednocześnie warfarynę stwierdzano krwawienia i (lub) zwiększone wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) (patrz punkt 4.4).

#### **4.6 Ciąża i laktacja**

Brak danych dotyczących stosowania gefitynibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Gefitynibu nie należy stosować w ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić unikanie zajścia w ciążę w trakcie leczenia.

Nie wiadomo czy gefitynib przenika do mleka karmiących kobiet. Gefitynib i jego metabolity kumulowały się w mleku karmiących samic szczura (patrz punkt 5.3). IRESSA jest przeciwwskazana w okresie karmienia piersią i dlatego karmienie powinno być przerwane podczas leczenia produktem IRESSA (patrz punkt 4.3)

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Produkt IRESSA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Jednakże podczas stosowania gefitynibu obserwowano występowanie osłabienia. Pacjenci, u których występuje ten objaw, powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Z łącznych danych pochodzących z badań klinicznych III fazy ISEL, INTEREST i IPASS (2462 pacjentów leczonych gefitynibem) wynika, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, stwierdzanymi u ponad 20 % pacjentów, są biegunka i objawy skórne (w tym wysypka, trądzik, suchość skóry i świąd). Działania niepożądane występują zazwyczaj podczas pierwszego miesiąca leczenia i najczęściej są odwracalne. U około 8 % pacjentów wystąpiły ciężkie działania niepożądane (3. lub 4. stopnia według Wspólnej Skali Toksyczności - *Common Toxicity Criteria*, CTC), a u 3 % pacjentów przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych.

U 1,3 % pacjentów wystąpiła choroba śródmiąższowa płuc, często ciężka (3. do 4. stopnia CTC). Stwierdzono przypadki zgonu z powodu śródmiąższowej choroby płuc.

Profil bezpieczeństwa przedstawiony w tabeli 1 opiera się na danych z zastosowania gefitynibu w badaniach klinicznych i po dopuszczeniu go do obrotu. Działania niepożądane przedstawione w tabeli 1 zostały podzielone według częstości występowania na podstawie łącznej analizy zgłoszeń porównywalnych działań niepożądanych z badań ISEL, INTEREST i IPASS (badania III fazy, 2462 pacjentów leczonych produktem IRESSA).

Częstość występowania działań niepożądanych została określona następująco: występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ), występujące często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), występujące niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), występujące rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), występujące bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W każdej grupie, działania niepożądane zostały przedstawione w kolejności malejącej ciężkości.

Tabela 1 Działania niepożądane

Działania niepożądane podzielone według układów i narządów oraz częstości występowania		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Anoreksja, łagodna do umiarkowanej (1. lub 2. stopnia CTC)
Zaburzenia oka	Często	Zapalenie spojówek, zapalenie powiek, suchość oka*, zwykle łagodna (1. stopnia CTC)
	Niezbyt często	Nadżerka rogówki, odwracalna i czasami współistniejąca z nieprawidłowym wzrostem rzęs
Zaburzenia naczyniowe	Często	Krwawienia takie jak krwawienie z nosa i krwiomocz
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Śródmiąższowa choroba płuc (1,3 %), często ciężka (3.-4. stopnia według CTC). Stwierdzano przypadki zgonu.
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, głównie łagodna i umiarkowana (1. lub 2. stopnia według CTC).
		Wymioty, głównie łagodne i umiarkowane (1. lub 2. stopnia według CTC)
		Nudności, głównie łagodne (1. stopnia według CTC)
		Zapalenie jamy ustnej, głównie łagodne (1. stopnia według CTC)
	Często	Odwodnienie w związku z biegunką, nudnościami, wymiotami lub brakiem łaknienia
		Suchość w jamie ustnej *, przeważnie łagodna (1. stopnia według CTC)
Niezbyt często	Zapalenie trzustki	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, głównie łagodne i umiarkowane
	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, głównie łagodne do umiarkowanego.
		Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, głównie łagodne do umiarkowanego
	Rzadko	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Reakcje skórne, głównie łagodne lub umiarkowane (1. lub 2. stopnia), wysypka krostkowa, czasami swędząca z suchą skórą, na podłożu rumienia
	Często	Zmiany w obrębie paznokci
		Łysienie
	Niezbyt często	Reakcje alergiczne**, w tym obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka
Rzadko	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Bezobjawowe zwiększenie stężenia kreatyniny w badaniach laboratoryjnych
		Białkomocz

Zaburzenia ogólne	Bardzo często	Oslabienie przewaznie lagodne (1. stopnia wedlug CTC)
	Często	Goraczka

Częstość działań niepożądanych, które dotyczą nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych odnosi się do pacjentów ze zmianą o 2 lub więcej stopni w skali CTC dla poszczególnych badań.

\* Ten objaw może występować łącznie z suchością w innych miejscach (głównie skóry) po zastosowaniu produktu IRESSA.

\*\* Całkowita częstość występowania działań niepożądanych w postaci reakcji alergicznych obserwowanych w badaniach ISEL, INTEREST i IPASS wyliczona na podstawie łącznej analizy wynosi 1,5 % (36 pacjentów). Czternastu (14) z 36 pacjentów nie było uwzględnionych w analizie, ponieważ raporty opisujące ich przypadki zawierały dowody świadczące o innej niż alergiczna etiologii lub wskazujące, że reakcja alergiczna była spowodowana przez inny produkt leczniczy.

#### *Choroba śródmiąższowa płuc (ChŚP ang. Interstitial Lung Disease ILD)*

W badaniu INTEREST częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaliczanych do ChŚP wynosiła 1,4 % (10 pacjentów) w grupie gefitynibu; w grupie docetakselu 8 pacjentów [1,1 %]. W jednym przypadku działania niepożądanego zaliczanego do ChŚP u pacjenta otrzymującego gefitynib, wystąpił zgon.

W całej populacji badania ISEL częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaliczanych do ChŚP wynosiła około 1 %. Większość zdarzeń zgłaszanych jako ChŚP wystąpiło u pacjentów pochodzących z Azji. Częstość występowania ChŚP u pacjentów pochodzących z Azji otrzymujących gefitynib i placebo wynosiła odpowiednio 3 % i 4 %. W jednym przypadku działania niepożądanego zaliczanego do ChŚP, u pacjenta otrzymującego placebo, nastąpił zgon.

W badaniu oceniającym bezpieczeństwo, wykonanym po wprowadzeniu produktu do obrotu w Japonii częstość występowania ChŚP w grupie 3350 pacjentów leczonych gefitynibem wynosiła 5,8 %. Odsetek przypadków działań niepożądanych zaliczonych do ChŚP, w których wystąpił zgon wynosił 38,6 %.

W otwartym badaniu klinicznym III fazy (IPASS) z udziałem 1217 pacjentów pochodzenia azjatyckiego, w którym porównywano produkt IRESSA i chemioterapię skojarzoną - karboplatyna/paklitaksel w leczeniu pierwszego rzutu u wybranych pacjentów z zaawansowanym NDRP, częstość występowania zdarzeń zaliczonych do ChŚP wynosiła 2,6 % w grupie leczonej produktem IRESSA i 1,4 % w grupie leczonej karboplatyną/paklitakselem.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie ma specyficznego leczenia w przypadku przedawkowania gefitynibu, jak również nie ustalono, jakie są możliwe objawy przedawkowania. Jednak w badaniach klinicznych I fazy ograniczona liczba pacjentów otrzymywała produkt w dawce dobowej do 1000 mg. Obserwowano zwiększenie częstości i ciężkości nasilenia niektórych działań niepożądanych, głównie biegunki i wysypek skórnych. Działania niepożądane występujące w związku z przedawkowaniem produktu powinny być leczone objawowo, szczególnie w przypadku ciężkiej biegunki należy zapewnić odpowiednie leczenie.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej; kod ATC: L01XE02

#### *Mechanizm działania*

Naskórkowy czynnik wzrostu (ang. *Epidermal Growth Factor* EGF) i jego receptor (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor* EGFR [HER1; ErbB1]) zostały zidentyfikowane jako główne czynniki

odpowiedzialne za proces wzrostu i podziału w komórkach prawidłowych i nowotworowych. Aktywująca mutacja EGFR w komórce nowotworowej jest ważnym czynnikiem pobudzającym wzrost komórki, blokującym apoptozę, zwiększającym produkcję czynników angiogenezy i ułatwiającym proces powstawania przerzutów.

Gefitynib jest wybiórczym, małocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu i jest skutecznym sposobem leczenia u pacjentów z nowotworem z obecnością mutacji aktywującej domenę kinazy tyrozynowej EGFR niezależnie od rzutu leczenia. Nie stwierdzono istotnego klinicznie działania u pacjentów z potwierdzonym brakiem mutacji EGFR w guzie.

#### *Leczenie pierwszego rzutu*

Randomizowane badanie kliniczne III fazy, w leczeniu pierwszego rzutu, IPASS, przeprowadzono z udziałem pacjentów pochodzących z Azji<sup>1</sup> z zaawansowanym (stadium IIIB lub IV) NDRP o utkaniu gruczołowym, którzy w przeszłości palili papierosy w niewielkiej ilości (rzucili palenie >15 lat temu i palili <10 paczko-lat) lub nigdy nie palili (patrz tabela 2).

<sup>1</sup> Chiny, Hong Kong, Indonezja, Japonia, Malezja, Filipiny, Singapur, Taiwan i Tajlandia.

*Tabela 2 Ocena skuteczności gefitynibu w porównaniu do leczenia karboplatyną/paklitaksellem w badaniu IPASS*

<b>Populacja</b>	<b>N</b>	<b>Odsetek odpowiedzi obiektywnych i przedział ufności 95 % dla różnicy pomiędzy sposobami leczenia<sup>a</sup></b>	<b>Pierwszorzędowy punkt końcowy Czas przeżycia wolny od progresji<sup>ab</sup></b>	<b>Ogólne przeżycie<sup>abc</sup></b>
Ogólna	1217	43,0 % vs. 32,2 % [5,3 %; 16,1 %]	HR 0,74 [0,65; 0,85] 5,7 m vs. 5,8 m p<0,0001	HR 0,91 [0,76; 1,10] 18,6 m vs. 17,3 m
Z mutacją EGFR	261	71,2 % vs. 47,3 % [12,0 %; 34,9 %]	HR 0,48 [0,36; 0,64] 9,5 m vs. 6,3 m p<0,0001	HR 0,78 [0,50; 1,20] NR vs. 19,5 m
Bez mutacji EGFR	176	1,1 % vs. 23,5 % [-32,5 %; -13,3 %]	HR 2,85 [2,05; 3,98] 1,5 m vs. 5,5 m p<0,0001	HR 1,38 [0,92; 2,09] 12,1 m vs. 12,6 m

<sup>a</sup> Przedstawiono wartości dla produktu IRESSA vs karboplatyna/paklitaksel.

<sup>b</sup> Mediana w miesiącach „m”. Liczby w nawiasach kwadratowych to przedział ufności 95 % dla współczynnika ryzyka.

<sup>c</sup> Na podstawie wstępnej analizy, obserwacja ogólnego przeżycia trwa

N Liczba zrandomizowanych pacjentów

NR Nie osiągnięto

HR Współczynnik ryzyka (współczynnik ryzyka <1 oznacza, że produkt IRESSA jest lepszy)

Wyniki oceny jakości życia różniły się w zależności od statusu mutacji EGFR. W grupie pacjentów z mutacją EGFR, leczonych produktem IRESSA, u znacząco większej grupy pacjentów poprawiła się jakość życia i objawy raka płuca w porównaniu do grupy leczonej karboplatiną/paklitakselem (patrz tabela 3).

*Tabela 3 Wyniki badania jakości życia dla gefitynibu w porównaniu do leczenia karboksyplatiną/paklitakselem w badaniu IPASS*

Populacja	N	Odsetek popraw w skali FACT-L QoL <sup>a</sup>	Odsetek popraw objawów w skali LCS <sup>a</sup>
Ogólna	1151	(48,0 % vs. 40,8 %) p=0,0148	(51,5 % vs. 48,5 %) p=0,3037
Z mutacją EGFR	259	(70,2 % vs. 44,5 %) p<0,0001	(75,6 % vs. 53,9 %) p=0,0003
Bez mutacji EGFR	169	(14,6 % vs. 36,3 %) p=0,0021	(20,2 % vs. 47,5 %) p=0,0002

Wyniki mierzone w skali TOI (*Trial Outcome Index*) potwierdzały wyniki uzyskane w skali FACT-L i LCS

<sup>a</sup> Przedstawiono wartości dla produktu IRESSA vs. karboplatyna/paklitaksel.

N - Liczba pacjentów, u których możliwe było przeprowadzenie analizy jakości życia.

QoL – Jakość życia.

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

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

#### *Pacjenci uprzednio leczeni*

Przeprowadzono randomizowane badanie kliniczne III fazy INTEREST, u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami NDRP, którzy otrzymywali wcześniej leczenie związkami platyny. W ogólnej populacji nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy gefitynibem i docetakselem (75 mg/m<sup>2</sup>), jeśli chodzi o przeżycie całkowite, czas przeżycia wolny od progresji i odsetek odpowiedzi obiektywnych (patrz tabela 4).

*Tabela 4 Wyniki badania skuteczności gefitynibu w porównaniu do leczenia docetakselem w badaniu INTEREST*

Populacja	N	Odsetek odpowiedzi obiektywnych i przedział ufności 95 % dla różnicy sposobami leczenia <sup>a</sup>	Czas przeżycia wolny od progresji <sup>ab</sup>	Pierwszorzędowy punkt końcowy Ogólne przeżycie <sup>ab</sup>
Ogólna	1466	9,1 % vs. 7,6 % [-1,5 %; 4,5 %]	HR 1,04 [0,93;1,18] 2,2 m vs. 2,7 m p=0,4658	HR 1,020 [0,905; 1,150] <sup>c</sup> 7,6 m vs. 8,0 m p=0,7332

Populacja	N	Odsetek odpowiedzi obiektywnych i przedział ufności 95 % dla różnicy pomiędzy sposobami leczenia <sup>a</sup>	Czas przeżycia wolny od progresji <sup>ab</sup>	Pierwszorzędowy punkt końcowy Ogólne przeżycie <sup>ab</sup>
Z mutacją EGFR	44	42,1 % vs. 21,1 % [-8,2 %; 46,0 %]	HR 0,16 [0,05; 0,49] 7,0 m vs. 4,1 m p=0,0012	HR 0,83 [0,41; 1,67] 14,2 m vs. 16,6 m p=0,6043
Bez mutacji EGFR	253	6,6 % vs. 9,8 % [-10,5 %; 4,4 %]	HR 1,24 [0,94; 1,64] 1,7 m vs. 2,6 m p=0,1353	HR 1,02 [0,78; 1,33] 6,4 m vs. 6,0 m p=0,9131
Azjaci <sup>c</sup>	323	19,7 % vs. 8,7 % [3,1 %; 19,2 %]	HR 0,83 [0,64; 1,08] 2,9 m vs. 2,8 m p=0,1746	HR 1,04 [0,80; 1,35] 10,4 m vs. 12,2 m p=0,7711
Nie Azjaci	1143	6,2 % vs. 7,3 % [-4,3 %; 2,0 %]	HR 1,12 [0,98; 1,28] 2,0 m vs. 2,7 m p=0,1041	HR 1,01 [0,89; 1,14] 6,9 m vs. 6,9 m p=0,9259

<sup>a</sup> Przedstawiono wartości dla produktu IRESSA vs. docetaksel

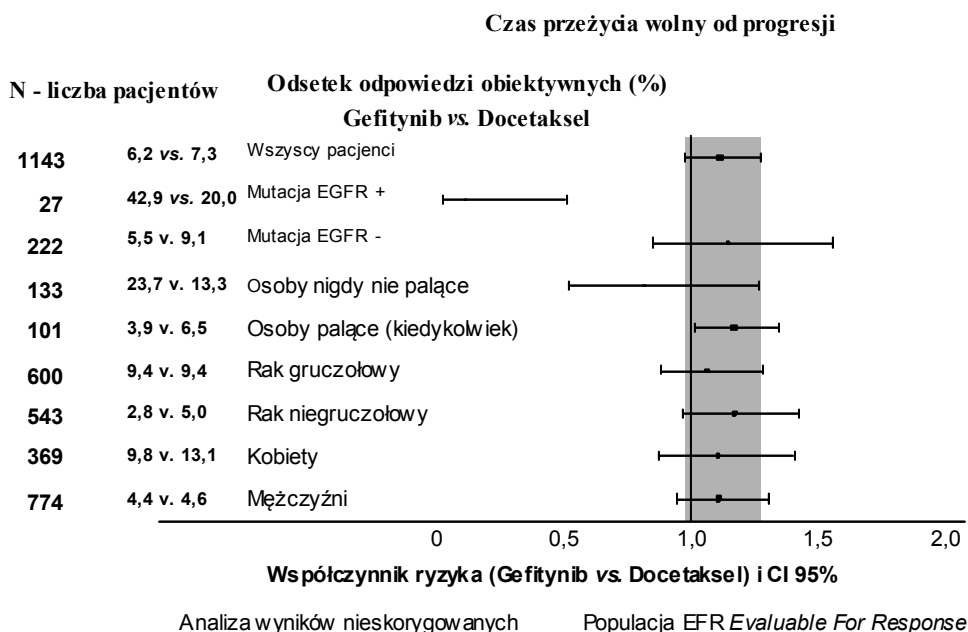
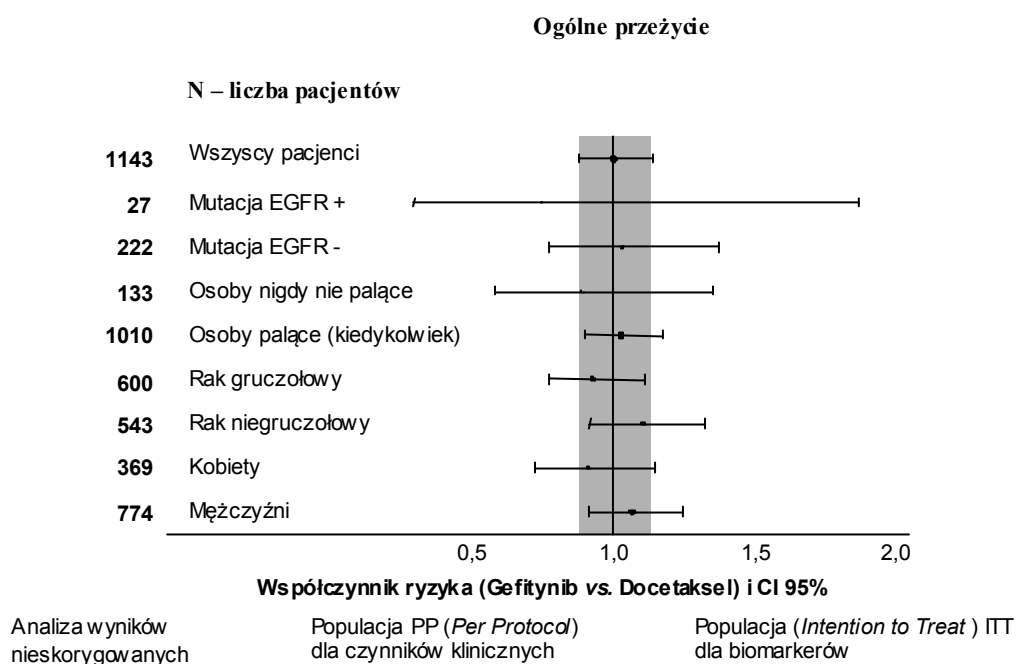
<sup>b</sup> Mediana w miesiącach. Liczby w nawiasach kwadratowych to przedział ufności 96 % dla ogólnego przeżycia, HR w ogólnej populacji, lub jeśli nie to przedział ufności 95 % dla HR

<sup>c</sup> przedział ufności całkowicie poniżej zakładanego limitu non-inferiority 1,154

N Liczba zrandomizowanych pacjentów

HR Współczynnik ryzyka (współczynnik ryzyka <1 oznacza, że produkt IRESSA jest lepszy)

Rysunek 1 i 2 Wyniki badań skuteczności w podgrupach pacjentów nie-Azjatów w badaniu INTEREST (N=liczba pacjentów)



Randomizowane badanie kliniczne III fazy ISEL, było przeprowadzone u pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy otrzymywali wcześniej 1 lub 2 kursy chemioterapii i nie tolerowali lub nie zareagowali na ostatni kurs leczenia. Gefitynib i najlepsze leczenie objawowe było porównywane z placebo i najlepszym leczeniem objawowym. W ogólnej populacji IRESSA nie wydłużała przeżycia. Wyniki przeżycia były różne w zależności od palenia tytoniu i rasy (patrz tabela 5).

Tabela 5 Wyniki skuteczności produktu IRESSA versus placebo w badaniu ISEL

Populacja	N	Odsetek odpowiedzi obiektywnych i przedział ufności 95 % dla różnicy pomiędzy sposobami leczenia <sup>a</sup>	Czas do niepowodzenia leczenia <sup>ab</sup>	Pierwszorzędowy punkt końcowy Ogólne przeżycie <sup>abc</sup>
Ogólna	1692	8,0 % vs. 1,3 % [4,7 %; 8,8 %]	HR 0,82 [0,73; 0,92] 3,0 m vs. 2,6 m p=0,0006	HR 0,89 [0,77; 1,02] 5,6 m vs. 5,1 m p=0,0871
Obecna mutacja EGFR	26	37,5 % vs. 0 % [-15,1 %; 61,4 %]	HR 0,79 [0,20; 3,12] 10,8 m vs. 3,8 m p=0,7382	HR NC NR vs. 4,3 m
Bez mutacji EGFR	189	2,6 % vs. 0 % [-5,6 %; 7,3 %]	HR 1,10 [0,78; 1,56] 2,0 m vs. 2,6 m p=0,5771	HR 1,16 [0,79; 1,72] 3,7 m vs. 5,9 m p=0,4449
Osoby nigdy nie palące	375	18,1 % vs. 0 % [12,3 %; 24,0 %]	HR 0,55 [0,42; 0,72] 5,6 m vs. 2,8 m p<0,0001	HR 0,67 [0,49; 0,92] 8,9 m vs. 6,1 m p=0,0124
Osoby palące (kiedykolwiek)	1317	5,3 % vs. 1,6 % [1,4 %; 5,7 %]	HR 0,89 [0,78; 1,01] 2,7 m vs. 2,6 m p=0,0707	HR 0,92 [0,79; 1,06] 5,0 m vs. 4,9 m p=0,2420
Azjaci <sup>ed</sup>	342	12,4 % vs. 2,1 % [4,0 %; 15,8 %]	HR 0,69 [0,52; 0,91] 4,4 m vs. 2,2 m p=0,0084	HR 0,66 [0,48; 0,91] 9,5 m vs. 5,5 m p=0,0100
Nie-Azjaci	1350	6,8 % vs. 1,0 % [3,5 %; 7,9 %]	HR 0,86 [0,76; 0,98] 2,9 m vs. 2,7 m p=0,0197	HR 0,92 [0,80; 1,07] 5,2 m vs. 5,1 m p=0,2942

<sup>a</sup> Przedstawiono wartości dla produktu IRESSA versus placebo

<sup>b</sup> Mediana jest podana w miesiącach. Liczby w nawiasach kwadratowych to przedział ufności 95 % dla HR  
<sup>c</sup> dla populacji ogólnej stratyfikowany test logarytmiczny rang, w innym wypadku model proporcjonalnego ryzyka Coxa

<sup>d</sup> W grupie pacjentów pochodzenia azjatyckiego nie uwzględniono pacjentów pochodzących z Indii i odnoszono się do rasy a nie do miejsca urodzenia

N - Liczba zrandomizowanych pacjentów

NC - współczynnik ryzyka ogólnego przeżycia nieliczony z powodu zbyt małej liczby zdarzeń

NR – nie osiągnięto

HR Współczynnik ryzyka (współczynnik ryzyka <1 oznacza, że produkt IRESSA jest lepszy)

#### Status mutacji EGFR i charakterystyka kliniczna

W analizie badań klinicznych nad gefitynibem\*, przeprowadzonej u 786 pacjentów rasy kaukaskiej, uwzględniającej różne czynniki, niezależnym czynnikiem klinicznym wskazującym na obecność mutacji EGFR okazał się być brak palenia tytoniu w wywiadzie, rak gruczołowy i płeć żeńska (patrz tabela 6). Guzy z mutacją EGFR częściej występują u pacjentów pochodzenia azjatyckiego (patrz tabela 4 i 5).

Tabela 6 Podsumowanie wieloczynnikowej analizy regresji logistycznej w celu identyfikacji niezależnych czynników klinicznych wskazujących na obecność mutacji EGFR u 786 pacjentów rasy kaukaskiej.

Czynniki wskazujące na obecność mutacji EGFR	Wartość p	Szansa mutacji EGFR	Wartość pozytywnie predestynująca (u 9,5 % ogólnej populacji występuje mutacja EGFR (M+))
Palenie tytoniu	<0,0001	6,5 raza większa u osób, które nigdy nie paliły niż u osób, które kiedykolwiek paliły	u 28/70 (40 %) osób nigdy nie palących M+ u 47/716 (7 %) osób kiedykolwiek palących M+
Histologia	<0,0001	4,4 raza większa u osób z rakiem gruczołowym niż niegruczołowym	u 63/396 (16 %) pacjentów z rakiem gruczołowym występuje M+ u 12/390 (3 %) pacjentów z rakiem niegruczołowym występuje M+
Płeć	0,0397	1,7 raza większa u kobiet niż u mężczyzn	u 40/235 (17 %) kobiet M+ u 35/551 (6 %) mężczyzn M+

\* badania kliniczne: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym gefitynib jest umiarkowanie wolno wchłaniany, a maksymalne stężenie gefitynibu w osoczu występuje zazwyczaj po 3 do 7 godzinach od zażycia leku. Średnia bezwzględna biodostępność u pacjentów z nowotworem wynosi 59 %. Pokarm nie wpływa istotnie na ekspozycję na gefitynib. W badaniu przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników, gdy utrzymywano pH soku żołądkowego powyżej 5, ekspozycja na gefitynib zmniejszyła się o 47 %, prawdopodobnie ze względu na zaburzoną rozpuszczalność gefitynibu w żołądku (patrz punkt 4.4 i 4.5).

### Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji gefitynibu w stanie stacjonarnym wynosi 1400 l, co wskazuje na znaczną dystrybucję do tkanek. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 90 %. Gefitynib wiąże się z albuminami osocza i kwaśną  $\alpha$ 1-glikoproteiną.

Dane z badań *in vitro* wskazują, że gefitynib jest substratem dla białka Pgp odpowiedzialnego za transport przez błonowy.

### Metabolizm

Dane z badań *in vitro* wskazują, że izoenzym CYP3A4 i CYP2D6 są głównymi izoenzymami układu cytochromu P450 biorącymi udział w metabolizmie tlenowym gefitynibu.

Badania *in vitro* wykazały, że gefitynib ma ograniczony wpływ hamujący na izoenzym CYP2D6. W badaniach na zwierzętach gefitynib nie wykazuje działania pobudzającego enzymy ani istotnego działania hamującego (badania *in vitro*) na jakikolwiek inny enzym układu cytochromu P450.

U ludzi gefitynib jest intensywnie metabolizowany. W pełni określono pięć metabolitów znajdujących się w wydzielinach i 8 występujących w osoczu. Głównym zidentyfikowanym metabolitem jest O-demetylowany gefitynib. Ma on 14-krotnie słabsze działanie hamujące wzrost komórki powodowany przez pobudzenie EGFR, jak również nie wykazuje działania hamującego wzrost komórek guza u myszy. Dlatego wydaje się, że nie bierze on udziału w działaniu klinicznym gefitynibu.

W badaniach *in vitro* wykazano, że O-demetylowany gefitynib powstaje z udziałem CYP2D6. Rola CYP2D6 w przemianach metabolicznych gefitynibu była określona w badaniu klinicznym z udziałem zdrowych ochotników z określonym genotypem enzymu CYP2D6. U osób wolno metabolizujących nie stwierdzono wykrywalnych stężeń O-demetylowanego gefitynibu. Zakresy ekspozycji stwierdzane u osób wolno i szybko metabolizujących były szerokie i częściowo pokrywały się, jednak średnia ekspozycja na gefitynib była 2-krotnie większa u osób wolno metabolizujących. Większa średnia ekspozycja u osób z nieaktywnym CYP2D6 może mieć znaczenie kliniczne, ponieważ działania niepożądane są zależne od dawki i ekspozycji.

#### *Wydalenie*

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

Całkowity klirens osoczowy gefitynibu wynosi mniej więcej 500 ml/min, a średni okres półtrwania u pacjentów z nowotworem wynosi 41 godzin. Podawanie gefitynibu raz na dobę powodowało 2- do 8-krotną kumulację, a typowa dla stanu stacjonarnej ekspozycja została osiągnięta po podaniu 7 do 10 dawek. W stanie stacjonarnym, stężenie w osoczu jest 2 do 3-krotnie większe, przez cały okres 24 godzin między kolejnymi dawkami.

#### *Specjalne grupy pacjentów*

W analizach uwzględniających dane farmakokinetyczne populacji pacjentów z nowotworem nie stwierdzono zależności między przewidywanym minimalnym stężeniem leku w stanie stacjonarnym a wiekiem, masą ciała, płcią, rasą lub wartością klirensu kreatyniny (powyżej 20 ml/min).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

W otwartym badaniu I fazy przeprowadzonym z udziałem pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby z powodu marskości (zgodnie z klasyfikacją Child-Pugh), po podaniu pojedynczej dawki gefitynibu 250 mg obserwowano zwiększenie ekspozycji we wszystkich grupach w porównaniu z ekspozycją u osób zdrowych. U osób z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby obserwowano średnio 3,1 –krotne zwiększenie ekspozycji na gefitynib. U żadnego z pacjentów nie występował nowotwór, u wszystkich stwierdzano marskość, a u niektórych zapalenie wątroby. Zwiększenie ekspozycji może mieć znaczenie kliniczne, ponieważ działania niepożądane są zależne od dawki i ekspozycji na gefitynib.

Gefitynib był badany w grupie 41 pacjentów z litymi guzami nowotworowymi, którzy mieli prawidłową czynność wątroby albo umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (sklasyfikowane zgodnie z Common Toxicity Criteria, w oparciu o stwierdzone na początku badania wartości AspAT, fosfatazy alkalicznej i bilirubiny) z powodu przerzutów do wątroby. Wykazano, że gdy podawano gefitynib w dawce 250 mg na dobę, czas do osiągnięcia stanu stacjonarnej, całkowity klirens osoczowy ( $C_{max,ss}$ ), ekspozycja na lek w stanie stacjonarnym ( $AUC_{24,ss}$ ), były porównywalne w przypadku pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dane od 4 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby z powodu przerzutów sugerują, że ekspozycja w stanie stacjonarnym u tych pacjentów jest zbliżona do ekspozycji u osób z prawidłową czynnością wątroby.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane, które nie występowały w badaniach klinicznych, natomiast były obserwowane u zwierząt po ekspozycji porównywalnej do ekspozycji klinicznej i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej:

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

Dane z badań (*in vitro*) wskazują, że gefitynib ma potencjalne działanie hamujące repolaryzację mięśnia serca (np. odcinek QT). Znaczenie kliniczne tego działania nie jest znane.

U szczurów po dawce 20 mg/kg/dobę obserwowano zmniejszenie płodności samic.

Wyniki opublikowanych badań wskazują, że genetycznie modyfikowane myszy, u których brak jest ekspresji EGFR wykazują zaburzenia rozwojowe związane z niedojrzałością nabłonka w wielu narządach, w tym skórze, przewodzie pokarmowym i płucach. Gefitynib podawany szczurom w okresie organogenezy w największej dawce (30 mg/kg/dobę) nie wpływał na rozwój płodów, jednak u królików otrzymujących dawki 20 mg/kg na dobę i większe stwierdzono zmniejszoną masę ciała płodów. U żadnego z tych gatunków nie obserwowano występowania wad rozwojowych wywołanych przez podawany lek. Stosowany u szczurów w dawce 20 mg/kg na dobę w okresie ciąży i podczas porodu zmniejsza przeżycie nowo narodzonych szczurów.

Po doustnym podaniu, 14 dni po porodzie, karmiącym samicom szczura, znakowanego C-14 gefitynibu stwierdzano, że radioaktywność mleka była 11-19 razy większa niż krwi.

Gefitynib nie wykazuje działania genotoksycznego.

W trwającym 2-lata badaniu nad potencjalnym działaniem rakotwórczym przeprowadzonym na szczurach obserwowano małe, ale statystycznie znamienne zwiększenie częstości występowania gruczolaka wątroby u szczurów obu płci oraz naczyniakomięsaka krwionośnego węzłów krezki u samic szczura tylko po największej zastosowanej dawce (10 mg/kg/dobę). Występowanie gruczolaka wątroby obserwowano także u myszy w trwającym 2 lata badaniu, gdzie stwierdzono niewielkie zwiększenie częstości jego występowania u samców myszy po zastosowaniu średniej dawki, u myszy obu płci po zastosowaniu największej dawki. Działanie to osiągnęło poziom istotności statystycznej w grupie samic myszy, natomiast w grupie samców nie osiągnęło znamienności statystycznej. Dawki nie wywołujące zmian u szczurów ani myszy były poza zakresem ekspozycji klinicznej. Znaczenie kliniczne tych działań nie jest znane.

Wyniki przeprowadzonego *in vitro* badania nad fototoksycznością wskazują, że gefitynib może mieć działanie fototoksyczne.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

*Tabletka:*

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna E460  
Kroskarmeloza sodowa  
Powidon (K-29-32) E1201  
Sodu laurylosiarczan  
Magnezu stearynian

*Otoczka tabletki:*

Hypromeloza E464

Makrogol 300

Tytanu dwutlenek E171

Żelaza tlenek żółty E172

Żelaza tlenek czerwony E172

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

4 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z perforacją z PVC/Aluminium zawierający 10 tabletek lub blister bez perforacji z PVC/Aluminium, zawierający 10 tabletek.

3 blistry w opakowaniu z folii aluminiowej laminowanej w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 30 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

AstraZeneca AB

S-151 85 Sodertalje

Szwecja

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/09/526/001

EU/1/09/526/002

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

24.06.2009 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

17-09-2009 r.

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.