

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

IRESSA 250 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her film kaplı tablette 250 mg gefitinib içerir.

Yardımcı maddeler: Her bir tablet;

Sığır sütünden elde edilen laktoz monohidrat 163,5 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Kahverengi, yuvarlak, bikonveks, bir yüzünde "IRESSA 250" baskısı olan, diğer yüzü düz tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) gen exon 19 delesyonu ve/veya exon 21 mutasyonu, akredite bir laboratuvarında gösterilmiş metastatik non-skuamöz küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında progresyona kadar kullanımı endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

IRESSA ile tedavi, antikanser terapilerinin kullanımında deneyimli olan bir hekim tarafından başlatılmalı ve gözetiminde gerçekleştirilmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen günlük doz 250 mg'dır.

IRESSA'nın önerilen pozolojisi günde bir kez bir adet 250 mg tablettir. Eğer bir doz atlanırsa, unutulmuş doz hasta hatırlar hatırlamaz alınmalıdır. Eğer bir sonraki doza 12 saatten

az süre kalmışsa, hasta atlanan dozu almamalıdır. Hastalar unutulmuş dozu telafi etmek için çift doz (aynı anda iki doz) almamalıdır.

Uygulama şekli

Tablet aç veya tok karına, her gün aynı saatte oral yoldan alınabilir. Tablet bir miktar suyla yutulabilir veya bütün tabletlerin dozlanması mümkün değilse, tabletler su (karbonatsız) içinde dispersiyon halinde uygulanabilir. Başka sıvılar kullanılmamalıdır. Tablet yarım bardak içme suyuna atılmalı, ezilmemelidir. Tablet dağılana kadar su zaman zaman döndürülmelidir (tabletlerin dağılması 20 dakikaya kadar sürebilir). Dispersiyon tamamlandıktan hemen sonra dispersiyon içilmelidir (yani 60 dakika içerisinde). Bardak yarım bardak su ile çalkalanmalı ve bu da içilmelidir. Dispersiyon bir nazo-gastrik veya gastrostomi tüpü aracılığıyla da uygulanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

IRESSA'nın çocuklarda ve 18 yaş altı ergenlerdeki güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Gefitinibin KHOAK endikasyonunda pediyatrik popülasyonda kullanımıyla ilgili bir kullanım mevcut değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Siroza bağlı olarak orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh B veya C) gefitinibin artan plazma konsantrasyonları gözlenmiştir. Bu hastalar istenmeyen olaylar için yakından izlenmelidir. Karaciğer metastazlarına bağlı olarak yükselmiş aspartat transaminaz (AST), alkalen fosfataz veya bilirubin düzeyleri olan hastalarda plazma konsantrasyonları artmamıştır (Bkz. Bölüm 5.2).

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonu bozulmuş olan hastalarda kreatinin klirensi >20 ml/dak olduğunda doz ayarlaması gerekli değildir. Kreatinin klirensi ≤ 20 ml/dak olan hastalarda sadece sınırlı veri mevcuttur ve bu hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilmektedir (Bkz. Bölüm 5.2).

Geriyatrik popülasyon:

Hasta yaşına dayanarak doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur (Bkz. Bölüm 5.2).

Zayıf CYP2D6 metabolize ediciler:

Zayıf CYP2D6 metabolize edici genotipin mevcut olduğu bilinen hastalarda spesifik doz ayarlaması önerilmemektedir, fakat bu hastalar istenmeyen olaylar için yakından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 5.2).

Toksisteye bağlı olarak doz ayarlaması:

Kötü tolere edilen diyaresi veya istenmeyen deri reaksiyonları olan hastalar, tedavinin kısa süreyle (14 güne kadar) kesilmesini takiben 250 mg'lık dozla tedaviye yeniden başlanarak başarılı şekilde yönetilebilir (Bkz. Bölüm 4.8). Terapinin kesilmesinden sonra tedaviyi tolere edemeyen hastalar için gefitinib kesilmeli ve alternatif bir tedavi düşünülmelidir.

Sigara içenler:

Sigaranın gefitinib etkinliğini azaltması nedeniyle, IRESSA ile birlikte kullanılmaması önerilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

Emzirme döneminde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.6).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

IRESSA’nın lokal olarak ilerlemiş veya metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHOAK) tedavisinde kullanımı düşünüldüğünde, tüm hastalar için tümör dokusunun EGFR mutasyon değerlendirmesinin denemesi önemlidir. Eğer bir tümör numunesi değerlendirilemiyorsa, o zaman kan (plazma) numunesinden elde edilen dolaşımdaki tümör DNA’sı (ctDNA) kullanılabilir.

Yalancı negatif veya yalancı pozitif tاینlerden kaçınmak için sadece tümörlerin EGFR mutasyon durumu veya ctDNA için uygunluğu gösterilmiş olan sağlam, güvenilir ve hassas test(ler) kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.1).

İntersitisyel akciğer hastalığı (İAH)

Akut başlangıçlı olabilen İAH gefitinib alan hastaların %1,3’ünde gözlenmiştir ve bazı vakalar ölümcül olmuştur (Bkz. Bölüm 4.8). Eğer hastalarda dispne, öksürük ve ateş gibi solunum semptomları kötüleşirse, IRESSA kesilmeli ve hasta hemen incelenmelidir. Eğer İAH doğrulanırsa IRESSA kesilmeli ve hasta uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Gefitinib almakta veya kemoterapi görmekte olan, 12 hafta boyunca takip edilen 3,159 KHOAK hastasının yer aldığı bir Japon farmakoepidemiolojik vaka kontrol çalışmasında İAH geliştirme hususunda aşağıdaki risk faktörleri (hastanın IRESSA veya kemoterapi alıyor olmasından bağımsız olarak) tanımlanmıştır: sigara içme, kötü performans durumu ($PS \geq 2$), normal akciğerin küçüldüğünün BT tarama kanıtı ($\leq \%50$), yakın zamanlarda KHOAK teşhisi (< 6 ay), önceden mevcut olan İAH, yaşça büyük olma (≥ 55 yaş) ve eşzamanlı kardiyak hastalık. Gefitinib kullanırken kemoterapiyle ilgili olarak artan İAH riski ağırlıklı olarak tedavinin ilk 4 haftası sırasında görülmüştür (ayarlanmış OR 3,8; %95 CI 1,9 ila 7,7); bundan sonra bağıl risk daha düşük olmuştur (ayarlanmış OR 2,5; %95 CI 1,1 ila 5,8). IRESSA kullanırken veya kemoterapi alırken İAH geliştiren hastalardaki mortalite riski aşağıdaki risk faktörleri olan hastalarda daha yüksek olmuştur: sigara içme, normal akciğerin küçüldüğünün BT tarama kanıtı ($\leq \%50$), önceden mevcut olan İAH, yaşça büyük olma (≥ 65 yaş) ve plevraya yapışık olan geniş alanlar ($\geq \%50$).

Hepatotoksisite ve karaciğer yetmezliği

Karaciğer fonksiyon testi anormallikleri (alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, bilirubindeki artışlar dahil) gözlenmiş ve yaygın olmayan hepatit vakaları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Bazı vakalarda ölümcül sonuçlara yol açan izole hepatik yetmezlik raporları mevcuttur. Bu nedenle periyodik karaciğer fonksiyon testi yapılması önerilmektedir. Gefitinib karaciğer fonksiyonunda hafiften orta dereceliye kadar değişiklikler olduğunda dikkatli şekilde kullanılmalıdır. Eğer değişiklikler şiddetliyse, tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Siroza bağlı olarak bozulan karaciğer fonksiyonunun artan gefitinib plazma konsantrasyonlarına yol açtığı gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.2).

Diğer tıbbirnlerle etkileşim

CYP3A4 indükleyiciler gefitinib metabolizmasını artırabilir ve gefitinib plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. Bu nedenle CYP3A4 indükleyicilerinin eşzamanlı uygulanması (rn. fenitoin, karbamazepin, rifampisin, barbitüratlar veya St. John's wort/*Hypericum perforatum* (Kantaron) içeren bitkisel preparatlar tedavinin etkililiğini azaltabilir ve bunlardan kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Zayıf CYP2D6 metabolize edici genotipi olan bireysel hastalarda kuvvetli bir CYP3A4 inhibitörü ile tedavi gefitinibin artan plazma seviyelerine yol açabilir. Bir CYP3A4 inhibitörü ile tedavinin başlatılmasında hastalar gefitinibin istenmeyen reaksiyonları için yakından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Gefitinib ile birlikte varfarin kullanan bazı hastalarda uluslararası normalleştirilmiş oranda (INR) artışlar ve/veya kanama olayları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.5). Eşzamanlı olarak varfarin ve gefitinib alan hastalar protrombin zamanı (PT) veya INR'deki değişiklikler için düzenli olarak izlenmelidir.

Proton pompası inhibitörleri ve H₂ reseptör-antagonistleri gibi gastrik pH'da anlamlı şekilde sürekli artışa neden olan tıbbirnler gefitinibin biyoyararlanımını ve plazma konsantrasyonlarını ve bu nedenle etkililiğini düşürebilir. Gefitinibin alınma zamanına yakın zamanlarda düzenli olarak alınan antasitler de benzer bir etkiye sahip olabilir (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.2).

Gefitinib ve vinorelbin'in eşzamanlı olarak kullanılmış olduğu faz II klinik çalışmalardan elde edilen veriler, gefitinibin vinorelbin'in ntrogenik etkisini kötüleştirebileceğini göstermiştir.

Daha nce EGFR yolak inhibitörü kullanmış hastalarda kullanılamaz.

Laktoz

IRESSA laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Diğer kullanım nlemleri

Hastaların, dolaylı olarak dehidratasyona neden olabileceğinden şiddetli veya persistan diyare, bulantı, kusma veya anoreksiya yaşamaları durumunda hemen tıbbi yardım almaları tavsiye edilmektedir. Bu semptomları klinik olarak endike olduğu şekilde yönetilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

Akut veya kötüleşen göz enflamasyonu, lakrimasyon, ışığa hassasiyet, bulanık görüş, göz ağrısı ve/veya kızamık göz gibi keratiti düşündüren belirti ve semptomları olan hastalar hemen bir oftalmoloğa sevk edilmelidir.

Eğer ülseratif keratit teşhisi doğrulanmışsa, gefitinib tedavisi kesilmelidir ve diğer semptomlar geçmezse veya semptomlar gefitinibin yeniden kullanılmasına başlanmasıyla tekrararlarsa, ilacın kalıcı olarak kesilmesi düşünülmelidir.

Yeni teşhis edilen beyin kökü glioması veya tam olarak rezekte edilmemiş supratentorial malignant glioması olan pediyatrik hastalarda gefitinib ve radyasyon kullanımını inceleyen bir faz I/II çalışmasında, kaydolan 45 hastada 4 (1 ölümcül) Santral Sinir Sisteminde (SSS) hemoraji vakası bildirilmiştir. Tek başına gefitinib kullanılan bir çalışmada ependimomu olan bir çocukta diğer bir SSS hemoraji vakası bildirilmiştir. Gefitinib kullanan yetişkin KHOAK hastalarında artan serebral hemoraji riski ortaya konulmamıştır.

Gastrointestinal perforasyon gefitinib kullanan hastalarda bildirilmiştir. Bu durum çoğu vakada steroidler ve NSAİİ'ler gibi eşzamanlı ilaç kullanımı, altta yatan Gİ ülserasyon, yaş, sigara içme veya perforasyon yerlerinde bağırsak metastazları dahil olmak üzere diğer bilinen risk faktörleriyle ilişkilidir.

Sigara içenler:

Sigaranın gefitinib etkinliğini azaltması nedeniyle, IRESSA ile birlikte kullanılmaması önerilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Gefitinib metabolizmasına sitokrom P450 izoenzimi CYP3A4 (ağırlık olarak) ve CYP2D6 aracılık eder.

Gefitinib plazma konsantrasyonlarını artırabilen etkin maddeler

In vitro çalışmalar, gefitinibin bir p-glikoprotein substratı (Pgp) olduğunu göstermiştir. Mevcut veriler, bu *in vitro* bulguyla ilgili herhangi bir klinik sonucu ileri sürmemektedir.

CYP3A4'ü inhibe eden maddeler gefitinib klirensini azaltabilir. Potent CYP3A4 aktivitesi inhibitörleriyle (örn. ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, proteaz inhibitörleri, klaritromisin, telitromisin) ile eşzamanlı kullanılması gefitinib plazma konsantrasyonlarını artırabilir. Artış klinik olarak anlamlı olabilir çünkü istenmeyen reaksiyonlar doz ve maruziyetle ilgilidir. Artış zayıf CYP2D6 metabolize edici genotipi bulunan hastalarda daha yüksek olabilir. İtrakonazol ile ön tedavi (potent bir CYP3A inhibitörü) sağlıklı gönüllülerde gefitinibin ortalama EAA'sında %80'lik artışa neden olmuştur. Potent CYP3A4 inhibitörleriyle eşzamanlı tedavi uygulanması durumlarında hasta gefitinibin istenmeyen reaksiyonları için yakından izlenmelidir.

CYP2D6 inhibitörü ile eşzamanlı tedavi hakkında veri bulunmamaktadır fakat bu enzimin potent inhibitörleri, yoğun CYP2D6 metabolize edicilerde yaklaşık gefitinibin 2 kat artan plazma konsantrasyonlarına neden olabilir (Bkz. Bölüm 5.2). Eğer kuvvetli bir CYP2D6 inhibitörü ile eşzamanlı tedavi başlatılmışsa, hasta istenmeyen reaksiyonlar için yakından izlenmelidir.

Gefitinib plazma konsantrasyonlarını azaltabilen etkin maddeler

CYP3A4 aktivitesi indükleyicileri olan maddeler metabolizmayı artırabilir ve gefitinib plazma konsantrasyonlarını azaltabilir ve bu yüzden gefitinibin etkililiğini azaltabilir. CYP3A4'ü indükleyen tıbbi ürünlerle eşzamanlı tedaviden (örn. fenitoin, karbamazepin, rifampisin, barbitüratlar veya St John's wort, *Hypericum perforatum*) kaçınılmalıdır. Sağlıklı gönüllülerde rifampisin ile ön tedavi (potent bir CYP3A4 indükleyici) ortalama gefitinib EAA'sını %83 azaltmıştır (Bkz. Bölüm 4.4).

Gastrik pH'da sürekli olarak anlamlı artışa neden olan maddeler gefitinib plazma konsantrasyonlarını azaltabilir ve bu yüzden gefitinib etkililiğini azaltabilirler. Kısa etkili antasitlerin yüksek dozları gefitinib uygulanmasına yakın bir zamanda düzenli olarak alınırlarsa benzer bir etkiye sahip olabilirler. Gefitinibin ranitidin ile eşzamanlı olarak gastrik pH'da ≥ 5 şeklinde sürekli artışa neden olan dozu sağlıklı gönüllülerde ortalama gefitinib EAA'sında %47 düşüşe neden olmuştur (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Gefitinib ile plazma konsantrasyonları değişebilen etkin maddeler

In vitro çalışmalar gefitinibin CYP2D6'yı inhibe etmede sınırlı potansiyele sahip olduğunu göstermiştir. Hastalarda yapılan bir klinik çalışmada gefitinib metoprolol ile (bir CYP2D6 substratı) birlikte uygulanmıştır. Bu metoprolol'e maruziyette %35'lik artışla sonuçlanmıştır. Bu gibi bir artış dar terapötik indeksi olan CYP2D6 substratları için potansiyel olarak önemli olabilir. Gefitinib ile kombinasyon halinde CYP2D6 substratlarının kullanımı dikkate alındığında, özellikle dar terapötik indeksi olan ürünler için CYP2D6 substratında doz modifikasyonu yapılması düşünülmelidir.

Gefitinib *in vitro* olarak BCRP taşıyıcı proteinini inhibe eder fakat bu bulgunun klinik önemi bilinmemektedir.

Diğer potansiyel etkileşimler

INR yükselişleri ve/veya kanama olayları eşzamanlı olarak varfarin kullanan bazı hastalarda bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara terapi sırasında gebe kalmamaları hususunda tavsiyede bulunulmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda gefitinib kullanımı hakkında veri bulunmamaktadır. İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. IRESSA açıkça gerekli olmadığı durumlarda gebelik sırasında kesinlikle kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Gefitinibin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Gefitinib ve gefitinib metabolitleri emziren sıçanların sütünde birikmektedir (Bkz. Bölüm 5.3). Gefitinib emzirme

sırasında kontrendikedir ve bu nedenle gefitinib tedavisi görürken emzirmeye ara verilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/ Fertilite

Hayvanlardaki çalışmalar üreme toksisitesini göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Gefitinib ile tedavi sırasında asteni bildirilmiştir. Bu nedenle bu semptomu olan hastalar araba sürerken veya makine kullanırken dikkatli olmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

ISEL, INTEREST ve IPASS faz III klinik çalışmaları veri setlerinden elde edilen birleştirilmiş veri setlerinde (IRESSA ile tedavi edilen 2461 hasta), hastaların %20'sinden fazlasında bildirilen en sık görülen istenmeyen ilaç reaksiyonları (ADR'ler) diyare ve deri reaksiyonları (döküntü, akne, kuru cilt ve prurit dahil) olmuştur. ADR'ler genellikle terapinin ilk ayı içerisinde oluşur ve genellikle geri dönüşlüdür. Hastaların yaklaşık olarak %8'inde şiddetli ADR'ler mevcuttu (yaygın toksisite kriterleri, (CTC) grad 3 veya 4). Hastaların yaklaşık olarak %3'ü ADR'ye bağlı olarak tedaviyi sonlandırmıştır.

İntersitisyel akciğer hastalığı (İAH) hastaların %1,3'ünde oluşmuş olup, çoğu zaman şiddetli olduğu görüldü (CTC grad 3-4). Ölümcül sonuçları olan vakalar bildirilmiştir.

İstenmeyen reaksiyonların listesi

Aşağıda sunulan güvenlik profili gefitinib klinik geliştirme programına ve pazarlama sonrası deneyime dayanmaktadır. İstenmeyen reaksiyonlar mümkün olduğunda ISEL, INTEREST ve IPASS faz III klinik çalışmalarının birleştirilmiş veri setlerindeki (IRESSA ile tedavi edilen 2461 hasta) benzer istenmeyen olayların insidansına dayanarak aşağıda belirtilen sıklık kategorilerine atanmışlardır.

İstenmeyen etkilerin oluşma sıklıkları şu şekilde tanımlanmaktadır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her bir sıklık gruplaması içerisinde istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasında sunulmaktadır.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok Yaygın: Hafif veya orta dereceli anoreksiya (CTC grad 1 veya 2).

Göz hastalıkları

Yaygın: Konjunktivit, blefarit ve göz kuruluğu*, daha çok hafif şiddetli (CTC grad 1).

Yaygın olmayan: Tersine çevrilebilir ve bazen anormal kirpik büyümesiyle ilişkili kornea erozyonu, keratit.

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Epistaksis ve hematüri gibi hemoraji.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Çoğu zaman şiddetli (CTC grad 3-4) intersitisyel akciğer hastalığı (%1,3). Ölümcül sonuçları olan vakalar bildirilmiştir.

Gastrointestinal hastalıklar

Çok Yaygın: Daha çok hafif veya orta dereceli diyare (CTC grad 1 veya 2), daha çok hafif veya orta dereceli kusma (CTC grad 1 veya 2), daha çok hafif yapıda bulantı (CTC grad 1), daha çok hafif yapıda stomatit (CTC grad 1).

Yaygın: Diyare, bulantı, kusma veya anoreksiyaya bağlı dehidratasyon, ağırlıklı olarak hafif şiddette ağız kuruluğu* (CTC grad 1).

Yaygın olmayan: Pankreatit, gastrointestinal perforasyon

Hepato-bilier hastalıkları

Çok yaygın: Alanin aminotransferazda daha çok hafif ila orta düzeyde yükselmeler.

Yaygın: Aspartat aminotransferazda daha çok hafif ila orta düzeyde yükselmeler, toplam bilirubinde daha çok hafif ila orta düzeyde yükselmeler.

Yaygın olmayan: Hepatit**

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Daha çok hafif ila orta dereceli (CTC grad 1 veya 2) püstüler döküntü, eritematöz temelde deri fissürleri dahil zaman zaman kuru ciltle birlikte kaşıntılı deri reaksiyonları.

Yaygın: Tırnak bozukluğu, alopesi, alerjik reaksiyonlar (%1,1), anjiyoödem ve ürtiker

Seyrek: Toksik epidermal nekroliz, Stevens Johnson sendromu ve eritema multiforme dahil bullöz rahatsızlıklar, kütanöz vaskülit

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Kan kreatininde asemptomatik laboratuvar yükselişleri, proteinüri, sistit

Seyrek: Hemorajik sistit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Daha çok hafif (CTC grad 1) asteni.

Yaygın: Pireksi

Anormal laboratuvar değerleriyle ilgili olan advers ilaç reaksiyonlarının sıklığı, ilgili laboratuvar parametrelerindeki başlangıçtan itibaren CTC grad 2 veya daha fazla değişim olan hastalara dayandırılmaktadır.

*Bu istenmeyen reaksiyon gefitinib ile birlikte görülen diğer kurulum durumları (esas olarak deri reaksiyonları) ile ilişkili olarak oluşabilir.

**Bu, bazı vakalarda ölümcül sonuçlara yol açan hepatik yetmezliğin izole raporlarını içermektedir.

İntersitisyel akciğer hastalığı (İAH)

INTEREST çalışmasında, İAH tipi olayların insidansı dosetaksel grubudaki hastaların %1,1'ine (8) oranla gefitinib grubunda %1,4 (10) hasta olmuştur. Bir İAH-tipi olay ölümcül olmuştur ve bu gefitinib alan bir hastada oluşmuştur.

ISEL çalışmasında, genel popülasyondaki İAH-tipi olayların insidansı her iki tedavi kolunda yaklaşık olarak %1 olmuştur. İAH-tipi olayların çoğunluğu Asya etnisitesine sahip hastalarda bildirilmiştir ve gefitinib tedavisi gören ve plasebo uygulanan Asya etnik kökenindeki hastalar arasındaki İAH insidansı yaklaşık olarak sırasıyla %3 ve %4 olmuştur. Bir İAH-tipi olay ölümcül olmuştur ve bu durum plasebo alan bir hastada gerçekleşmiştir.

Japonya'da yapılan bir pazarlama sonrası çalışmada (3350 hasta) gefitinib alan hastalarda İAH tipi olayların bildirilme oranı %5,8 olmuştur. Ölümcül sonucu olan İAH-tipi olayların oranı %38,6'dır.

IRESSA'yı birinci basamak tedavi olarak karboplatin/paklitaksel dublet kemoterapisi ile karşılaştıran Asya'daki ilerlemiş KHOAK'si olan seçilmiş 1217 hasta üzerinde gerçekleştirilen bir faz III açık-etiketli klinik çalışmada (IPASS) İAH-tipi olayların insidansı karboplatin/paklitaksel tedavi kolundaki %1,4'e karşı IRESSA tedavi kolunda %2,6 olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Gefitinib dozaşımı durumunda spesifik bir tedavi mevcut değildir. Ancak faz I klinik çalışmalarda sınırlı sayıda hasta 1000 mg'a kadar günlük dozlarla tedavi edilmiştir. Başta diyare ve deri döküntüsü olmak üzere bazı istenmeyen reaksiyonların sıklığı ve şiddetinde artış gözlenmiştir.

Doz aşımıyla ilişkili olan istenmeyen reaksiyonlar semptomatik olarak tedavi edilmelidir; özellikle şiddetli diyare klinik olarak endike olduğu şekilde tedavi edilmelidir. Bir çalışmada sınırlı sayıda hasta 1500 mg ile 3500 mg arasında değişen haftalık dozlarla tedavi edilmiştir. Bu çalışmada IRESSA maruziyeti artan dozla artmamıştır, istenmeyen olaylar genellikle hafif ila orta şiddette olmuş ve IRESSA'nın bilinen güvenilirlik profili ile tutarlı bulunmuştur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: antineoplastik ajanlar, protein kinaz inhibitörleri;
ATC kodu: L01XE02

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkileri

Epidermal büyüme faktörü (EGF) ve reseptörü (EGFR [HER1; ErbB1]) normal ve kanser hücreleri için hücre büyümesi ve çoğalması prosesinde kilit faktörler olarak tanımlanmışlardır. Bir kanser içerisindeki EGFR aktive edici mutasyon, tümör hücresi gelişiminin artması, apoptozun bloke edilmesi, anjiyogenik faktörlerin üretiminde artış ve metastaz proseslerinin kolaylaştırılmasında önemli bir faktördür.

Gefitinib epidermal büyüme faktörü reseptörü tirozin kinazın selektif, küçük molekülü bir inhibitördür ve terapi basamağından bağımsız olarak EGFR tirozin kinaz alanının aktive edici mutasyonları olan tümörleri bulunan hastalar için etkili bir tedavidir. Bilinen EGFR mutasyon-negatif tümörleri olan hastalarda klinik olarak ilgili bir aktivite gösterilmemiştir.

Yaygın EGFR aktive edici mutasyonları (Ekzon 19 delesyonları; L858R) gefitinibe olan hassasiyeti destekleyen sağlam yanıt verilerine sahiptir; örneğin dublet kemoterapisine [WJTOG3405] karşı gefitinib için ilerleme olmayan sağ kalım HR'si (%95 CI) 0,489 (0,336, 0,710) olmuştur. Gefitinib yanıt verileri tümörleri daha az yaygın mutasyon içeren hastalarda daha azdır; mevcut veriler G719X, L861Q ve S7681'in duyarlaştırıcı mutasyonlar olduğunu ve tek başına T790M veya 20 insersiyonlarının tek başına direnç mekanizmaları olduğunu göstermektedir.

Direnç

Duyarlılaştırıcı EGFR kinaz mutasyonları sergileyen KHDAK tümörlerinin çoğu en sonunda IRESSA tedavisine direnç geliştirir ve hastalığın ilerlemesine kadar geçen medyan süre 1 yıldır. Vakaların yaklaşık %60'unda direnç sekonder bir T790M mutasyonu ile ilişkilidir ve bunlarda T790M hedefli EGFR TKI'lar bir sonraki tedavi basamağı seçeneği olarak düşünülebilir. EGFR sinyal blokajı ajanlarıyla uygulanan tedaviyi takiben bildirilmiş olan diğer potansiyel direnç mekanizmaları şunları içermektedir: HER2 ve MET geni amplifikasyonu gibi baypas sinyalizasyonu ve PIK3CA mutasyonları. Aynı zamanda vakaların %5 – 10'unda küçük hücreli akciğer kanserine fenotipik dönüşüm bildirilmiştir.

Dolaşımdaki Tümör DNA'sı (ctDNA)

IFUM çalışmasında mutasyon durumu plazmadan türetilen ctDNA ve tümör numunelerinde Therascreen EGFR RGQ PCR kiti (Qiagen) kullanılarak değerlendirilmiştir. Hem ctDNA hem de tümör numuneleri taranan 1060 hastanın 652'sinde değerlendirilebilir. Tümör ve ctDNA mutasyonu pozitif olan hastalardaki objektif yanıt oranı (ORR) %77 (%95 CI: %66 ila %86) ve sadece tümör mutasyonu pozitif olanlarda %60 (%95 CI: %44 ila %74) olmuştur.

Tablo (1) Her iki numune için değerlendirilebilir olan tüm taranan hastalardaki başlangıçtaki tümör ve ctDNA numunelerinin mutasyon durumunun özeti

Ölçüm	Tanım	IFUM Oranı %'si (CI)	IFUM N
Hassasiyet	ctDNA ile M+ olan tümör M+ oranı	65,7 (55,8, 74,7)	105
Özgünlük	ctDNA ile M- olan tümör M- oranı	99,8 (99,0, 100,0)	547

Bu veriler IPASS'ta önceden planlanan araştırma ile ilgili Japon alt grup analizi ile uyumludur (Goto 2012). Bu alışmada EGFR Mutasyon Test Kiti (DxS) kullanılarak serumdan elde edilen ctDNA kullanılmıştır, plazma değil (N= 86). Bu çalışmada hassasiyet %43,1, özgünlük %100 olmuştur.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Birinci basamak tedavi

Randomize faz III birinci basamak IPASS alışması adenokarsinoma histolojisi olan Asyalı, eskiden az sigara içen (sigarayı 15 yıl veya daha önce bırakanlar ve yılda 10 paket ve daha azını içenler) veya hiç sigara iememiş ilerlemiş (evre IIIB veya IV) KHOAK hastalarında gerekleřtirilmiřtir¹ (Bkz. Tablo 3).

¹in, Hong Kong, Endonezya, Japonya, Malezya, Filipinler, Singapur, Tayvan ve Tayland.

Tablo(2) IPASS çalışmasından elde edilen karboplatin/paklitaksel'e karşı gefitinibin etkililik sonuçları

Popülasyon	N	Tedaviler arasındaki fark için objektif yanıt oranları ve %95 CI ^a	Primer sonlanma noktası ilerleme olmayan sağ kalım (PFS) ^{ab}	Genel sağ kalım ^{ab}
Genel	1217	%32,2'ye karşı %43,0 [%5,3, %16,1]	HR 0,74 [0,65, 0,85] 5,8 a'ya karşı 5,7 a p<0,0001	HR 0,90 [0,79, 1,02] 17,4 a'ya karşı 18,8 a p=0,1087
EGFR mutasyon-pozitif	261	%47,3'e karşı %71,2 [%12,0, %34,9]	HR 0,48 [0,36, 0,64] 6,3 a'ya karşı 9,5 a p<0,0001	HR 1,00 [0,76, 1,33] 21,9 a'ya karşı 21,6 a
EGFR mutasyon-negatif	176	%23,5'e karşı %1,1 [-%32,5, -%13,3]	HR 2,85 [2,05, 3,98] 5,5 a'ya karşı 1,5 a p<0,0001	HR 1,18 [0,86, 1,63] 12,7 a'ya karşı 11,2 a
EGFR mutasyon-bilinmiyor	780	%29,2'ye karşı %43,3 [%7,3, %20,6]	HR 0,68 [0,58 ila 0,81] 5,8 a'ya karşı 6,6 a p<0,0001	HR 0,82 [0,70 ila 0,96] 17,2 a'ya karşı 18,9 a

a Sunulan değerler karboplatin/paklitaksel'e karşı IRESSA içindir.

b "a" ay cinsinden medyandır. Köşeli parantezlerdeki rakamlar HR için %95 güven aralıklarıdır

N Randomize olan hasta sayısı.

HR Tehlike oranı (tehdike oranları <1 IRESSA lehinedir)

Yaşam kalitesi sonuçları EGFR mutasyon durumuna göre farklılaşmıştır. EGFR mutasyon-pozitif hastalarda IRESSA ile tedavi edilen hastaların çoğunda, yaşam kalitesinde ve akciğer

kanseri semptomlarında karboplatin/paklitaksel tedavisine kıyasla anlamlı şekilde iyileşme deneyimlemişlerdir (Bkz. Tablo 3).

Tablo (3) IPASS çalışmasından elde edilen karboplatin/paklitaksel'e karşı gefitinibin yaşam kalitesi sonuçları

Popülasyon	N	FACT-L oranı ^a %	QoL iyileşme	LCS semptom iyileşme oranı ^a %
Genel	1151	(%40,8'e karşı %48,0) p=0,0148		(%48,5'e karşı %51,5) p=0,3037
EGFR mutasyon-pozitif	259	(%44,5'e karşı %70,2) p<0,0001		(53,9'a karşı %75,6) p=0,0003
EGFR mutasyon-negatif	169	(%36,3'e karşı %14,6) p=0,0021		(%47,5'e karşı %20,2) p=0,0002

Çalışma sonucu indeks sonuçları FABT-L ve LCS sonuçlarını destekleyici olmuştur.

^a Sunulan değerler karboplatin/paklitaksel'e karşı IRESSA içindir.

N Yaşam kalitesi analizleri için değerlendirilebilir olan hasta sayısı

QoL Yaşam kalitesi

FACT-L Kanser-terapi-ilacın fonksiyonel değerlendirmesi

LCS Akciğer kanseri alt ölçeği

IPASS çalışmasında, IRESSA önceden tedavi edilmemiş, tümörleri EGFR tirozin kinazın aktive edici mutasyonlarını taşıyan lokal olarak ilerlemiş veya metastatik KHOAK hastalarında karboplatin/paklitaksel'e oranla genel sağ kalımda anlamlı bir farklılık olmadan üstün PFS, ORR, QoL ve semptomlarda hafifleme sergilemiştir.

Ön tedavi görmüş hastalar

Randomize faz III INTEREST çalışması önceden platinum temelli kemoterapi görmüş olan lokal olarak ilerlemiş veya metastatik KHOAK hastalarında gerçekleştirilmiştir. Genel popülasyonda, genel sağ kalım, ilerleme olmayan sağ kalım ve objektif yanıt oranlarında gefitinib ve dosetaksel arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (75 mg/m²) (Bkz. Tablo 4).

Tablo (4) INTEREST çalışmasında dozetaksel'e karşı gefitinib için etkililik sonuçlar

Popülasyon	N	Objektif yanıt ve tedaviler arasındaki fark için %95 CI ^a	İlerleme olmayan sağ kalım ^{ab}	Genel sağ kalım primer sonlanma noktası ^{abc}
Genel	1466	%7,6'ya karşı %9,1 [-%1,5, %4,5]	HR 1,04 [0,93,1,18] 2,7 a'ya karşı 2,2 a p=0,4658	HR 1,020 [0,905, 1,150] ^c 8,0 a'ya karşı 7,6 a p=0,7332
EGFR mutasyon- pozitif	44	%21,1'e karşı %42,1 [-%8,2, %46,0]	HR 0,16 [0,05, 0,49] 4,1 a'ya karşı 7,0 a p=0,0012	HR 0,83 [0,41, 1,67] 16,6 a'ya karşı 14,2 a p=0,6043
EGFR mutasyon - negatif	253	%9,8'e karşı %6,6 [-%10,5, %4,4]	HR 1,24 [0,94,1,64] 2,6 a'ya karşı 1,7 a p=0,1353	HR 1,02 [0,78, 1,33] 6,0 a'ya karşı 6,4 a p=0,9131
Asyalılar ^c	323	%8,7'ye karşı %19,7 [%3,1'e karşı %19,2]	HR 0,83 [0,64,1,08] 2,8 a'ya karşı 2,9 a p=0,1746	HR 1,04 [0,80, 1,35] 12,2 a'ya karşı 10,4 a p=0,7711
Asyalı olmayanlar	1143	%7,3'e karşı %6,2 [-%4,3, %2,0]	HR 1,12 [0,98, 1,28] 2,7 a'ya karşı 2,0 a p=0,1041	HR 1,01 [0,89, 1,14] 6,9 a'ya karşı 6,9 a p=0,9259

a Sunulan değerler dozetaksel'e karşı IRESSA içindir.

b "a" ay cinsinden medyandır. Köşeli parantezlerdeki rakamlar genel popülasyondaki genel sağ kalım HR'si için %96'lık güven aralığıdır, aksi halde HR için %95 güven aralıklarıdır

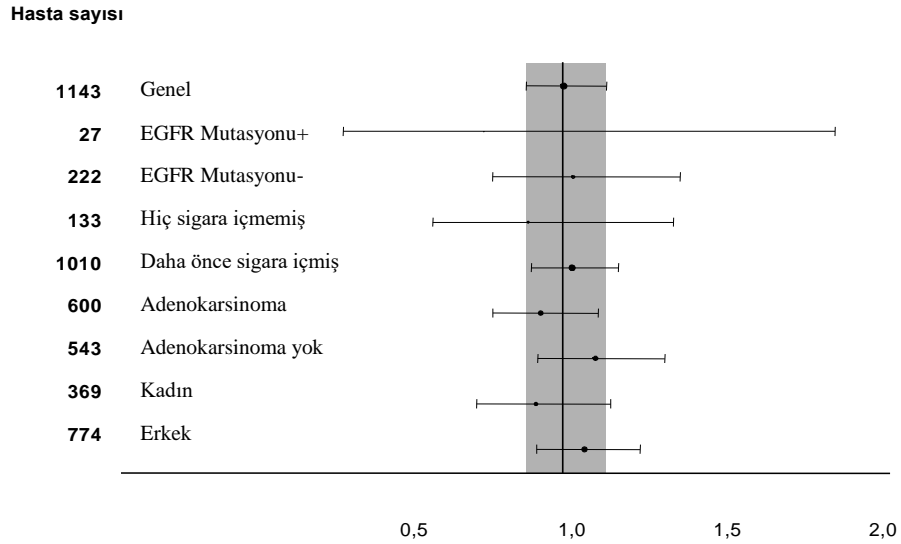
c Güven aralığı tamamen 1,154'lük non-inferiorite sınırının altındadır

N Randomize edilen hasta sayısı.

HR Tehlike oranı (tehlike oranları <1 IRESSA lehinedir)

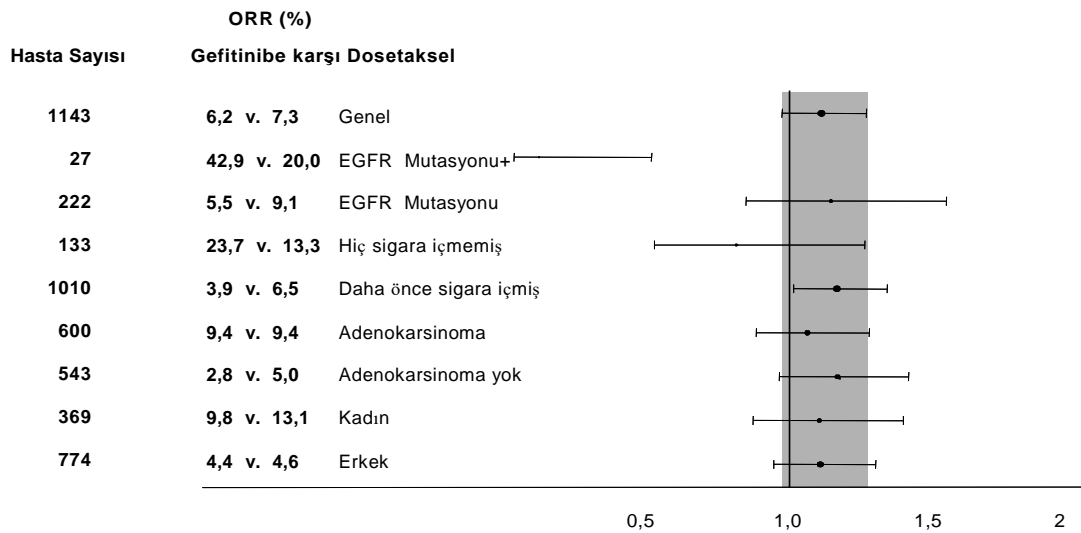
Şekil 1 ve 2 INTEREST çalışmasında Asyalı olmayan hastaların alt gruplarındaki etkililik sonuçları
(N hasta = Randomize edilen hasta sayısı)

Genel Sağ kalım



Tehlike oranı (Gefitinib karşısında Doseetaksel) ve %95 CI
Ayarlanmamış analiz Klinik faktörler için PP Biyobelirteç faktörler için ITT

İlerleme olmayan sağ kalım



Tehlike oranı (Gefitinibe karşı Doseetaksel) ve %95 CI
Ayarlanmamış analiz EFR popülasyonu

Randomize faz III ISEL çalışması önceden 1 veya 2 kemoterapi rejimi almış olan ve en son rejimlerinde tedavisi güç veya toleranssız olan ilerlemiş KHOAK hastalarında gerçekleştirilmiştir. Gefitinib artı en iyi destekleyici bakım plasebo artı en iyi destekleyici bakımla karşılaştırılmıştır. IRESSA genel popülasyonda sağ kalımı uzatmamıştır. Sağ kalım sonuçları sigara içme durumu ve etnik köken ile farklılaşmıştır (Bkz. Tablo 5).

Tablo (5) ISEL çalışmasında plaseboya karşı gefitinib için etkililik sonuçları

Popülasyon	N	Objektif yanıt oranları ve tedaviler arasındaki fark için %95 CI ^a	yanıt ve Tedavinin başarısız olmasına kadar geçen süre ^{ab}	Genel kalım primer sonlanma noktası ^{abc}	sağ için
Genel	1692	%1,3'e karşı %8,0 [%4,7, %8,8]	HR 0,82 [0,73, 0,92] 2,6 a'ya karşı 3,0 a p=0,0006	HR 0,89 [0,77, 1,02] 5,1 a'ya karşı 5,6 a p=0,0871	
EGFR mutasyon-pozitif	26	%0'a karşı %37,5 [-%15,1, %61,4]	HR 0,79 [0,20, 3,12] 3,8 a'ya karşı 10,8 a p=0,7382	HR NC 4,3 a'ya karşı NR	
EGFR mutasyon - negatif	189	%0'a karşı %2,6 [-%5,6, %7,3]	HR 1,10 [0,78, 1,56] 2,6 a'ya karşı 2,0 a p=0,5771	HR 1,16 [0,79, 1,72] 5,9 a'ya karşı 3,7 a p=0,4449	
Hiç sigara içmeyen	375	%0'a karşı %18,1 [%12,3, %24,0]	HR 0,55 [0,42, 0,72] 2,8 a'ya karşı 5,6 a p<0,0001	HR 0,67 [0,49, 0,92] 6,1 a'ya karşı 8,9 a p=0,0124	
Hep sigara içen	1317	%1,6'ya karşı %5,3 [%1,4, %5,7]	HR 0,89 [0,78, 1,01] 2,6 a'ya karşı 2,7 a p=0,0707	HR 0,92 [0,79, 1,06] 4,9 a'ya karşı 5,0 a p=0,2420	
Asyalılar ^d	342	%2,1'e karşı %12,4 [%4,0, %15,8]	HR 0,69 [0,52, 0,91] 2,2 a'ya karşı 4,4 a p=0,0084	HR 0,66 [0,48, 0,91] 5,5 a'ya karşı 9,5 a p=0,0100	
Asyalı olmayanlar	1350	%1,0'a karşı %6,8 [%3,5, %7,9]	HR 0,86 [0,76, 0,98] 2,7 a'ya karşı 2,9 a p=0,0197	HR 0,92 [0,80, 1,07] 5,1 a'ya karşı 5,2 a p=0,2942	

- a Sunulan değerler plaseboya karşı IRESSA içindir.
- b “a” ay cinsinden medyandır. Köşeli parantezlerdeki rakamlar HR için %95 güven aralıklarıdır
- c Genel için tabakalandırılmış log-rank sınaması; aksi halde cox orantısal risk modeli
- d Asya etnisitesi Hindistan orijinli hastaları dışlamaktadır ve hasta grubunun ırksal orijininin bahsetmektedir, doğum yerlerinden değil
- N Randomize edilen hasta sayısı
- NC Olay sayısı çok az olduğundan genel sağ kalım HR’si için hesaplanmamıştır
- NR Ulaşılmamıştır
- HR Tehlike oranı (tehlike oranları <1 IRESSA lehinedir)

IFUM çalışması gefitinibin aktivitesinin Beyaz ve Asyalı popülasyonlarda benzer olduğunu doğrulamak için beyaz, aktive edici, sansitize edici EGFR mutasyonu pozitif KHOAK hastalarında gerçekleştirilen tek kollu, çok merkezli bir çalışmadır (n=106). Araştırmanın gözden geçirmesine göre ORR %70 ve medyan PFS 9,7 ay olmuştur. Bu veriler IPASS çalışmasında bildirilenlere benzerdir.

EGFR mutasyon durumu ve klinik karakteristikleri

Hiç sigara içmemişlerin, adenokarsinoma histolojisinin ve kadın cinsinin klinik karakteristiklerinin gefitinib çalışmalarındaki 786 beyaz hastanın çok değişkenli analizindeki pozitif EGFR mutasyon durumunun bağımsız kestiricileri olduğu gösterilmiştir* (Bkz. Tablo 6). Asyalı hastalar aynı zamanda daha yüksek EGFR mutasyon pozitif tümör insidansına da sahiptir.

Tablo(6) 786 Beyaz ırka mensup hastada EGFR mutasyonlarının varlığı için bağımsız olarak öngörülen faktörleri tanımlamak amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizinin özeti*

EGFR mutasyonunun varlığı için öngörülen faktörler	p-değeri	EGFR olasılığı	mutasyonu	Pozitif kestirimci değer (genel popülasyonun %9,5'i EGFR mutasyon-pozitifdir (M+))
Sigara içme durumu	<0,0001	Hep sigara içenlere oranla hiç sigara içmeyenlerde	6,5 kat daha yüksek	Hiç sigara içmeyenlerin 28/70’i (%40) M+ hep sigara içenlerin 47/716’sı (%7) M+
Histoloji	<0,0001	Adenokarsinoma olmayanlara oranla adenokarsinomalarda	4,4 kat daha yüksek	Adenokarsinoma histolojisi olan hastaların 63/396’sı (%16) M+ adenokarsinoma dışı histolojisi olan hastaların 12/390’sı (%3) M+
Cinsiyet	0,0397	Erkeklerle kadınlarda	1,7 kat daha yüksek	kadınların 40/235’i (%17) M+ erkeklerin 35/551’i (%6) M+

*şu çalışmalardan alınmıştır: INTEREST, ISEL, INTABT 1 ve 2, IDEAL 1 ve 2, INVITE

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Gefitinibin oral uygulanmasını takiben emilim orta dereceli olarak yavaştır ve gefitinibin pik plazma konsantrasyonları tipik olarak uygulamadan 3 ila 7 saat sonra gözlenir. Ortalama mutlak biyoyararlanımı kanser hastalarında %59'dur. Gefitinibe maruziyet besinlerle anlamlı derecede değişmez. Gastrik pH'nın 5'in üstünde tutulduğu sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada gefitinib maruziyeti muhtemelen gefitinibin midedeki bozulan çözünürlüğü nedeniyle %47 azalmıştır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Dağılım:

Gefitinib 1400 L'lik ortalama kararlı durum dağılım hacmine sahip olup, yoğun doku dağılımına işaret etmektedir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %90'dır. Gefitinib serum albüminine ve alfa 1-asit glikoproteine bağlanır.

In vitro veriler, gefitinibin membran taşıma proteini Pg-p için bir substrat olduğunu göstermektedir.

Biyotransformasyon:

In vitro veriler CYP3A4 ve CYP2D6 gefitinibin oksidatif metabolizmasına dahil olan majör P450 izoenzimleri olduğunu göstermektedir.

In vitro çalışmalar, gefitinibin CYP2D6'yı inhibe etmek için sınırlı potansiyele sahip olduğunu göstermiştir. Gefitinib hayvan çalışmalarında hiçbir enzim indüksiyon etkisi göstermez ve diğer herhangi bir sitokrom P450 enziminin önemli inhibisyonu (*in vitro*) bulunmamaktadır.

Gefitinib insanlarda geniş ölçüde metabolize olur. Salgılarda beş metabolit ve plazmada 8 metabolit tam olarak tanımlanmıştır. Tanımlanan majör metabolit O-desmetil gefitinib olmuştur, bu metabolit EGFR ile uyarılan hücre büyümesini inhibe etmede gefitinibten 14 kat daha az kuvvetlidir ve farelerde tümör hücresi büyümesi üzerinde hiçbir inhibitör etkiye sahip değildir. Bu nedenle gefitinibin klinik aktivitesine katkıda bulunması olası değildir.

O-desmetil gefitinib oluşumuna *in vitro* olarak CYP2D6'nın aracılık ettiği gösterilmiştir. CYP2D6'nın gefitinibin metabolik klirensindeki rolü, CYP2D6 durumu için genotiplenen sağlıklı gönüllülerdeki bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Zayıf metabolize edicilerde ölçülebilen O-desmetil gefitinib düzeyleri oluşmamıştır. Hem kapsamlı hem de zayıf metabolize edici gruplarda elde edilen gefitinib maruziyet düzeyleri geniştir ve örtüşmektedir fakat gefitinibe ortalama maruziyet zayıf metabolize ediciler grubunda 2 kat daha yüksek olmuştur. Aktif CYP2D6'ya sahip olmayanlarda ulaşılabilen daha yüksek ortalama maruziyetler klinik olarak belirgin olabilir, advers olaylar doz ve maruziyetle ilgilidir.

Eliminasyon:

Gefitinib esas olarak metabolitleri halinde feçes aracılığıyla atılır, gefitinibin ve metabolitlerinin renal eliminasyonu uygulanan dozun %4'ünden azını oluşturmaktadır.

Gefitinib toplam plazma klirensi yaklaşık olarak 500 ml/dak'dır ve ortalama terminal yarılanma ömrü kanser hastalarında 41 saattir. Günde bir kez gefitinib uygulanması 2 ila 8 kat birikme ile sonuçlanmakta olup, kararlı durum maruziyetlerine 7 ila 10 dozdan sonra ulaşılır. Kararlı halde dolaşımdaki plazma konsantrasyonları 24 saatlik dozlama aralığında tipik olarak 2 ila 3 kat aralıkta idame ettirilmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Kanser hastalarındaki popülasyon farmakokinetik verilerinin analizleri ile öngörülen kararlı durum çukur konsantrasyonu ve hastanın yaşı, kilosu, cinsiyeti, etnisitesi veya kreatin klirensi arasında (20 ml/dak üzeri) hiçbir ilişki tanımlanmamıştır.

Karaciğer yetmezliği

Siroza bağlı olarak hafif, orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh sınıflandırmasına göre) hastalarda 250 mg'lık tekli gefitinib dozunun faz I açık etiketli bir çalışmada sağlıklı kontrollere oranla tüm gruplarda maruziyette artış olmuştur. Orta dereceli ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda gefitinibe maruziyette ortalama 3,1 kat artış gözlenmiştir. Hastaların hiçbirisinde kanser yoktur, tümünde siroz ve bazılarında hepatit mevcuttur. Maruziyetteki bu artış klinik olarak ilgili olabilir çünkü istenmeyen deneyimler gefitinib dozu ve maruziyetiyle ilgilidir.

Gefitinib solid tümörleri ve normal karaciğer fonksiyonu veya karaciğer metastazlarına bağlı olarak orta dereceli ya da şiddetli karaciğer yetmezliği (AST, alkalen fosfataz ve bilirubin için Ortak Toksikite Kriterlerine göre sınıflandırılmıştır) olan 41 hastada gerçekleştirilen bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Günlük olarak 250 mg gefitinib uygulanmasını takiben kararlı duruma ulaşma zamanının, toplam plazma klirensinin (C_{maxSS}) ve kararlı durum maruziyetinin (EAA_{24SS}) normal ve orta dereceli bozulmuş karaciğer fonksiyonu olan gruplar için benzer olduğu gösterilmiştir. Karaciğer metastazlarına bağlı olarak şiddetli karaciğer yetmezliği olan 4 hastadan elde edilen veriler bu hastalardaki kararlı durum maruziyetlerinin, normal karaciğer fonksiyonu olan hastalardakilere benzer olduğunu ileri sürmektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik çalışmalarda istenmeyen reaksiyonlar gözlenmemiştir fakat klinik maruziyet seviyelerine benzer maruziyet seviyelerinde hayvanlarda görülmüştür ve klinik kullanımla olası ilgisi aşağıdaki gibidir:

- Korneal epitelyum atrofisi ve korneal yarı saydamlıklar
- Renal papiller nekroz
- Hepatoselüler nekroz ve eozinofilik sinüzoidal makrofaj infiltrasyonu

Klinik-dışı (*in vitro*) çalışmalardan elde edilen veriler, gefitinibin kardiyak aksiyon potansiyelinin repolarizasyon sürecini inhibe etme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir (örn. QT aralığı). Klinik deneyim, QT uzaması ve gefitinib arasında nedensel bir ilişki göstermemektedir. Sıçanlarda 20 mg/kg/gün dozunda, dişi fertilitesinde azalma gözlenmiştir.

Yayımlanan çalışmalar, EGFR ekspresyonu bulunmayan genetik olarak modifiye edilmiş farelerin deri, gastrointestinal yol ve akciğer dahil olmak üzere çeşitli organlarda epitelyal immatürite ile ilgili gelişimsel kusurlar sergilediğini göstermiştir. Gefitinib organogenez sırasında sıçanlara uygulandığında, en yüksek dozda embriyofetal gelişim üzerinde hiçbir etki olmamıştır (30 mg/kg/gün). Ancak, tavşanda 20 mg/kg/gün ve üzerinde fetal ağırlıklar azalmıştır. Her iki türde de bileşikle indüklenen malformasyonlar bulunmamaktadır. Sıçanlara gestasyon ve partürisyon boyunca uygulandığında 20 mg/kg/gün dozda yavru sağ kalımında azalma olmuştur.

C-14 radyoaktif işaretli gefitinibin emziren sıçanlara post partum 14. günde oral uygulanmasını takiben, sütteki radyoaktivite konsantrasyonları kandakinden 11-19 kat daha fazla olmuştur.

Gefitinib hiçbir genotoksik potansiyel göstermemiştir.

Sıçanlardaki 2 yıllık bir karsinogenesis çalışması hem erkek hem de dişi sıçanlara küçük ama istatistiksel olarak anlamlı şekilde artan hepatoselüler adenoma insidansı ve dişi sıçanlarda sadece en yüksek dozda (10 mg/kg/gün) mezenterik lenf nodu hemanjiyosarkomalarıyla sonuçlanmıştır. Hepatoselüler adenomalar da farelerdeki 2 yıllık karsinogenesis çalışmalarında görülmüş olup, orta dozda erkek farelerde ve en yüksek dozda hem erkek hem de dişi farelerde bu bulguda küçük bir insidans artışı göstermiştir. Etkiler erkek fareler için olmasa da, dişi fareler için istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır. Hem farelerde hem de sıçanlarda hiç etki görülmeyen düzeylerde klinik maruziyette bir sınır mevcut değildir. Bu bulguların klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

In vitro fototoksitesite çalışmasının sonuçları, gefitinibin fototoksitesite potansiyeline sahip olabileceğini göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Sığır sütünden elde edilen laktoz monohidrat
Mikrokristalin selüloz (E460)
Kroskarmeloz sodyum
Povidon (K29-32) (E1201)
Sodyum laurilsülfat
Magnezyum stearat

Tablet kaplaması

Hipromeloz (E464)
Makrogol 300
Titanyum dioksit (E171)
Sarı demir oksit (E172)
Kırmızı demir oksit (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve nemden korumak için orijinal ambalajı içinde saklayın.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

10 adet film kaplı tablet içeren PVC/Alüminyum perfore veya 10 adet film kaplı tablet içeren PVC/ Alüminyum düz blister.

Üç blister bir karton kutu içinde alüminyum folyo laminat ile sarılı halde bulunmaktadır. 30 film kaplı tablet içeren ambalaj büyüklüğü. Tüm ambalaj büyüklükleri pazarlanmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmayan ürün veya atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrol Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AstraZeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. Yapı Kredi Plaza B Blok
Kat 3-4 Levent 34330-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2017/545

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.07.2017
Ruhsat yenilenme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ