

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Gefitinib/Generpharm 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Το κάθε δισκίο περιέχει 250 mg γεφιτινίμπης.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική) και περίπου 5.13 mg (0.22 mmol) νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Τα δισκία είναι καφετί, στρογγυλά, αμφίκυρτα, εγχάρακτα με την ένδειξη “G” από τη μία πλευρά και επίπεδα από την άλλη, με διάμετρο περίπου 11.1 mm.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Gefitinib/Generpharm ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) με ενεργοποιούμενες μεταλλάξεις του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα με δράση κινάσης τυροσίνης [EGFR-TK] (βλέπε παράγραφο 4.4).

### 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Gefitinib/Generpharm πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό με πείρα στην χρήση αντικαρκινικών θεραπειών.

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δοσολογία Gefitinib/Generpharm είναι ένα δισκίο 250 mg μία φορά την ημέρα. Αν η δόση παραλειφθεί, πρέπει να ληφθεί μόλις το θυμηθεί ο ασθενής. Αν μεσολαβούν λιγότερες από 12 ώρες μέχρι την επόμενη δόση, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει τη δόση που παραλείφθηκε. Οι ασθενείς δεν πρέπει να πάρουν διπλή δόση (δύο δόσεις ταυτόχρονα) για να αναπληρώσουν τη δόση που ξεχάστηκε.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Gefitinib/Generpharm σε παιδιά και εφήβους ηλικίας μικρότερης από 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση της γεφιτινίμπης στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη του ΜΜΚΠ.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Οι ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B ή C) εξαιτίας κίρρωσης, έχουν αυξημένες συγκεντρώσεις γεφιτινίμπης στο πλάσμα. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά για το ενδεχόμενο ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα δεν αυξήθηκαν σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ασπαρτικής

τρανσαμινάσης (AST), αλκαλικής φωσφατάσης ή χολερυθρίνης, εξαιτίας ηπατικών μεταστάσεων (βλέπε παράγραφο 5.2).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία με κάθαρση κρεατινίνης > 20 ml/min. Υπάρχουν μόνο περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης ≤ 20 ml/min και στους ασθενείς αυτούς απαιτείται προσοχή (βλέπε παράγραφο 5.2).

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης με βάση την ηλικία των ασθενών (βλέπε παράγραφο 5.2).

#### *Άτομα με πτωχό μεταβολισμό του CYP2D6*

Δεν συνιστάται ιδιαίτερη ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με γνωστό γονότυπο πτωχού μεταβολισμού του CYP2D6 αλλά οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε παράγραφο 5.2).

#### *Ρύθμιση της δόσης εξαιτίας τοξικότητας*

Οι ασθενείς με διάρροια, η οποία δεν είναι ανεκτή ή με δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, μπορεί να αντιμετωπισθούν επιτυχώς αν παρασχεθεί σύντομη (μέχρι 14 ημέρες) διακοπή της θεραπείας και στη συνέχεια επανέναρξη της χορήγησης της δόσης των 250 mg (βλέπε παράγραφο 4.8). Για ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν τη θεραπεία μετά τη διακοπή της θεραπείας, η αγωγή με γεφιτινίμη πρέπει να διακοπεί και να εξετασθεί το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικής θεραπείας.

#### Τρόπος χορήγησης

Το δισκίο μπορεί να ληφθεί από το στόμα με ή χωρίς τροφή περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρας. Το δισκίο μπορεί να καταποθεί ολόκληρο με λίγο νερό ή, αν δεν είναι εφικτή η χορήγηση ολόκληρων δισκίων, τα δισκία μπορεί να χορηγηθούν διασπειρόμενα σε νερό (χωρίς ανθρακικό). Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν άλλα υγρά. Χωρίς να σπάσει το δισκίο πρέπει να ριχτεί σε μισό ποτήρι νερό. Το ποτήρι θα πρέπει να αναδεύεται κάθε τόσο μέχρι να διασπαρεί το δισκίο (γι' αυτό μπορεί να χρειασθούν μέχρι 20 λεπτά). Το διασπαρμένο δισκίο πρέπει να το πιείτε αμέσως μετά την ολοκλήρωση της διασποράς (δηλ. εντός 60 λεπτών). Το ποτήρι πρέπει να ξεπλυθεί με μισό ποτήρι νερό, το οποίο πρέπει επίσης να πει ο ασθενής. Το διασπαρμένο δισκίο μπορεί επίσης να χορηγηθεί με ρινογαστρικό σωλήνα ή σωλήνα γαστροστομίας.

### **4.3. Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Θηλασμός (βλέπε παράγραφο 4.6).

### **4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης του Gefitinib/Generpharm ως θεραπεία για τον τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ, είναι σημαντικό να επιχειρείται εξέταση ιστοτεμαχίου του όγκου αναφορικά με τη μετάλλαξη του EGFR για όλους τους ασθενείς. Εάν ένα δείγμα του όγκου δεν είναι αξιολογήσιμο, τότε μπορεί να χρησιμοποιηθεί κυκλοφορούν DNA του όγκου (ctDNA) που λαμβάνεται από δείγμα αίματος (πλάσματος).

Πρέπει να χρησιμοποιείται(ούνται) μόνον θεμελιωμένη(ες), αξιόπιστη(ες) και ευαίσθητη(ες)μέθοδος(οι) ανάλυσης με αποδεδειγμένη χρησιμότητα για τον προσδιορισμό της κατάστασης μετάλλαξης του EGFR στον όγκο ή στο ctDNA, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα ψευδώς αρνητικών ή ψευδώς θετικών προσδιορισμών (βλ. παράγραφο 5.1).

#### *Διάμεση Πνευμονοπάθεια (ILD)*

Διάμεση Πνευμονοπάθεια (ILD), η οποία μπορεί να είναι οξεία κατά την έναρξη, έχει παρατηρηθεί στο 1,3 % των ασθενών που ελάμβαναν γεφιτινίμη και σε ορισμένες περιπτώσεις ήταν θανατηφόρα(βλέπε παράγραφο 4.8). Αν οι ασθενείς παρουσιάσουν επιδείνωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων όπως δύσπνοια, βήχα και πυρετό, το Gefitinib/Generpharm πρέπει να διακοπεί και ο ασθενής πρέπει να εξεταστεί αμέσως. Αν επιβεβαιωθεί η ύπαρξη ILD, το Gefitinib/Generpharm πρέπει να διακοπεί και ο ασθενής να αντιμετωπιστεί καταλλήλως.

Σε μία Ιαπωνική φαρμακοεπιδημιολογική μελέτη ελέγχου περιστατικών σε 3.159 ασθενείς με MMΚΠ οι οποίοι έλαβαν γεφιτινίμη ή χημειοθεραπεία, και οι οποίοι ήταν σε παρακολούθηση για μέχρι 12 εβδομάδες, προσδιορίστηκαν οι παρακάτω παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ILD (ανεξάρτητα από το εάν ο ασθενής έλαβε Gefitinib/Generpharm ή χημειοθεραπεία): κάπνισμα, μειωμένη λειτουργική ικανότητα( $PS \geq 2$ ), απόδειξη μειωμένου φυσιολογικού πνεύμονα στην αξονική τομογραφία ( $\leq 50\%$ ), πρόσφατη διάγνωση MMΚΠ (< 6 μήνες), προϋπάρχουσα ILD, προχωρημένη ηλικία ( $\geq 55$  ετών) και συνυπάρχουσα καρδιοπάθεια. Παρατηρήθηκε κυρίως αυξημένος κίνδυνος ILD στη γεφιτινίμη σε σχέση με τη χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 εβδομάδων της θεραπείας (προσαρμογή OR 3.8, 95% CI 1.9 έως 7.7), στη συνέχεια ο σχετικός κίνδυνος ήταν μικρότερος (προσαρμογή OR 2.5, 95% CI 1.1 έως 5.8). Ο κίνδυνος θνησιμότητας μεταξύ των ασθενών που ανέπτυξαν ILD λαμβάνοντας Gefitinib/Generpharm ή χημειοθεραπεία ήταν υψηλότερος για τους ασθενείς με τους παρακάτω παράγοντες κινδύνου: κάπνισμα, απόδειξη μειωμένου μεγέθους πνεύμονα στην αξονική τομογραφία( $\leq 50\%$ ), προϋπάρχουσα ILD, προχωρημένη ηλικία ( $\geq 65$  ετών) και εκτεταμένες περιοχές που να εφάπτονται με τον υπεζωκότα ( $\geq 50\%$ ).

#### *Ηπατοτοξικότητα και ηπατική δυσλειτουργία*

Παρατηρήθηκαν ανωμαλίες στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένων αυξήσεων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης, της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, της χολερυθρίνης), όχι συχνά εμφανιζόμενες ως ηπατίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.8). Υπήρξαν μεμονωμένες αναφορές ηπατικής ανεπάρκειας οι οποίες σε ορισμένες περιπτώσεις είχαν θανατηφόρα έκβαση. Επομένως, συνιστάται ο περιοδικός έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας. Εν τη παρουσία ήπιων έως μέτριων αλλαγών στην ηπατική λειτουργία, η γεφιτινίμη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Αν οι αλλαγές είναι σοβαρές, πρέπει να εξετασθεί η διακοπή της θεραπείας.

Η ηπατική δυσλειτουργία λόγω κίρρωσης αποδείχθηκε ότι οδηγεί σε αυξημένες συγκεντρώσεις της γεφιτινίμης στο πλάσμα (βλέπε παράγραφο 5.2).

#### *Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα*

Οι επαγωγείς του CYP3A4 μπορεί να αυξήσουν τον μεταβολισμό της γεφιτινίμης και να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της γεφιτινίμης στο πλάσμα. Επομένως, η συγχορήγηση επαγωγέων του CYP3A4(π.χ. φαινοϋίνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, βαρβιτουρικά ή φυτικά σκευάσματα που περιέχουν St John'swort / Hypericum perforatum) μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Σε μεμονωμένους ασθενείς με γονότυπο πτωχού μεταβολισμού του CYP2D6, η θεραπεία με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα πλάσματος της γεφιτινίμπης. Στην έναρξη της θεραπείας με έναν αναστολέα CYP3A4, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες επιδράσεις της γεφιτινίμπης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη σε συνδυασμό με γεφιτινίμπη έχουν αναφερθεί αυξήσεις της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR-International Normalised Ratio) και/ή αιμορραγικά επεισόδια (βλέπε παράγραφο 4.5). Οι ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη και γεφιτινίμπη ταυτόχρονα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για αλλαγές στο χρόνο προθρομβίνης (PT) ή το INR.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν σημαντική παρατεταμένη αύξηση στο pH του στομάχου, όπως οι αναστολείς αντλίας πρωτονίου και οι H<sub>2</sub>-ανταγωνιστές μπορεί να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα και τις συγκεντρώσεις της γεφιτινίμπης στο πλάσμα και επομένως να μειώσουν την αποτελεσματικότητα. Τα αντιόξινα εάν λαμβάνονται τακτικά κοντά στον χρόνο χορήγησης της γεφιτινίμπης μπορεί να έχουν παρόμοια επίδραση (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.2).

Δεδομένα από κλινικές δοκιμές φάσης II, όπου χρησιμοποιήθηκαν ταυτόχρονα γεφιτινίμπη και βινορελμπίνη, υποδεικνύουν ότι η γεφιτινίμπη μπορεί να επιδεινώνει την ουδετεροπενική δράση της βινορελμπίνης.

#### *Λακτόζη*

Το Gefitinib/Genepharin περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσσαπορρόφηση γλυκόζης – γαλακτόζης, δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

#### *Νάτριο*

Το Gefitinib/Genepharin περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νατρίου ανά δισκίο, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

#### *Επιπλέον προφυλάξεις για τη χρήση*

Πρέπει να συσταθεί στους ασθενείς να ζητούν αμέσως την συμβουλή του ιατρού αν παρουσιάσουν σοβαρή ή εμμένουσα διάρροια, ναυτία, έμετο ή ανορεξία καθώς μπορεί να οδηγήσουν εμμέσως σε αφυδάτωση. Τα συμπτώματα αυτά πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ασθενείς που παρουσιάζουν σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά κερατίτιδας όπως οξεία ή επιδεινούμενη: φλεγμονή του οφθαλμού, δακρύρροια, φωτοευαισθησία, θαμπή όραση, πόνος του οφθαλμού και/ή εξέρυθρους οφθαλμούς, πρέπει να παραπέμπονται άμεσα σε οφθαλμίατρο.

Εάν επιβεβαιωθεί διάγνωση έλκους κερατοειδούς, η θεραπεία με τη γεφιτινίμπη πρέπει να διακοπεί και εφόσον δεν παρέλθουν τα συμπτώματα, ή εφόσον τα συμπτώματα επανέλθουν με την επανέναρξη της γεφιτινίμπης, πρέπει να εξετασθεί η περίπτωση μόνιμης διακοπής.

Σε μία δοκιμή φάσης I/II, στην οποία μελετήθηκε η χρήση της γεφιτινίμπης και της ακτινοθεραπείας σε παιδιατρικούς ασθενείς με πρόσφατα διαγεγνοσμένο γλοιώμα του εγκεφαλικού στελέχους ή ατελή εκτομή του υπερσκηνιδίου κακοήθους γλοιώματος, αναφέρθηκαν 4 περιστατικά (1 με θανατηφόρα έκβαση) με αιμορραγίες του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) από τους 45 ασθενείς που εισήχθησαν στη δοκιμή. Ένα ακόμα

περιστατικό αιμορραγίας στο ΚΝΣ αναφέρθηκε σε παιδί με επενδύωμα σε δοκιμή μονοθεραπείας με τη γεφιτινίμη. Δεν έχει τεκμηριωθεί αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλικής αιμορραγίας σε ενήλικες ασθενείς με ΜΜΚΠ που λαμβάνουν γεφιτινίμη.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν γεφιτινίμη έχει αναφερθεί γαστρεντερική διάτρηση. Στις περισσότερες περιπτώσεις αυτό σχετίζεται με άλλους άγνωστους παράγοντες κινδύνου, όπου συμπεριλαμβάνονται ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή όπως με στεροειδή ή ΜΣΑΦ, υποκείμενο ιστορικό γαστρεντερικής εξέλκωσης, ηλικία, κάπνισμα ή εντερικές μεταστάσεις στις περιοχές της διάτρησης.

#### **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Ο μεταβολισμός της γεφιτινίμης γίνεται μέσω του ισοενζύμου CYP3A4 του κυτοχρώματος P450(κυρίως) και μέσω του CYP2D6.

*Δραστικές ουσίες που μπορεί να αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της γεφιτινίμης στο πλάσμα*  
Σε *in vitro* μελέτες έχει δείχθει ότι η γεφιτινίμη είναι ένα υπόστρωμα της p-γλυκοπρωτεΐνης (Pgp).

Τα διαθέσιμα στοιχεία δεν υποδεικνύουν οποιεσδήποτε κλινικές επιπτώσεις για αυτό το *in vitro* εύρημα.

Ουσίες που αναστέλλουν το CYP3A4 μπορεί να μειώσουν την κάθαρση της γεφιτινίμης. Η συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς της δράσης του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη, αναστολείς πρωτεασών, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της γεφιτινίμης στο πλάσμα. Η αύξηση μπορεί να είναι κλινικά σημαντική δεδομένου ότι οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις σχετίζονται με τη δόση και την έκθεση. Η αύξηση μπορεί να είναι εντονότερη σε μεμονωμένους ασθενείς με γονότυπο πτωχού μεταβολισμού του CYP2D6. Η προθεραπεία με ιτρακοναζόλη (ισχυρό αναστολέα του CYP3A4) οδήγησε σε αύξηση κατά 80% της μέσης AUC της γεφιτινίμης σε υγιείς εθελοντές. Σε περίπτωση ταυτόχρονης θεραπείας με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται αυστηρά για ανεπιθύμητες αντιδράσεις στη γεφιτινίμη.

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς του CYP2D6 αλλά οι ισχυροί αναστολείς του ενζύμου αυτού μπορεί να προκαλέσουν αύξηση των συγκεντρώσεων της γεφιτινίμης στο πλάσμα σε άτομα με ισχυρό μεταβολισμό του CYP2D6, κατά περίπου 2 φορές(βλέπε παράγραφο 5.2). Αν ξεκινήσει η ταυτόχρονη θεραπεία με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP2D6, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται αυστηρά για ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

*Δραστικές ουσίες, που μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της γεφιτινίμης στο πλάσμα*  
Ουσίες που επάγουν τη δράση του CYP3A4 μπορεί να αυξάνουν το μεταβολισμό και να μειώνουν τις συγκεντρώσεις της γεφιτινίμης στο πλάσμα και, με τον τρόπο αυτό, να μειώνουν την αποτελεσματικότητα της γεφιτινίμης. Συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία επάγουν το CYP3A4 (π.χ. φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμικίνη, βαρβιτουρικά ή St John'swort/Hypericum perforatum), πρέπει να αποφεύγονται. Η προθεραπεία με ριφαμικίνη (ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4) σε υγιείς εθελοντές μείωσε τη μέση AUC της γεφιτινίμης κατά 83% (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ουσίες που προκαλούν σημαντική διατηρούμενη αύξηση του pH του στομάχου, μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της γεφιτινίμπης στο πλάσμα και, επομένως, να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της γεφιτινίμπης. Υψηλές δόσεις αντιόξινων βραχείας δράσης, μπορεί να ασκήσουν παρόμοια δράση, αν λαμβάνονται τακτικά, περίπου κατά την ώρα της χορήγησης της γεφιτινίμπης. Η ταυτόχρονη χορήγηση της γεφιτινίμπης με την ρανιτιδίνη σε δόση, που προκάλεσε διατηρούμενες αυξήσεις του pH του στομάχου κατά  $\geq 5$  οδήγησε σε μειωμένη μέση AUC της γεφιτινίμπης κατά 47% σε υγιείς εθελοντές (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

*Δραστικές ουσίες, των οποίων η συγκέντρωση στο πλάσμα μπορεί να μεταβληθεί από τη γεφιτινίμπη* *In vitro* μελέτες έδειξαν ότι η γεφιτινίμπη έχει περιορισμένη δυνατότητα αναστολής του CYP2D6. Σε κλινική δοκιμή σε ασθενείς, η γεφιτινίμπη συγχορηγήθηκε με μετοπρολόλη (υπόστρωμα του CYP2D6). Αυτό οδήγησε σε αύξηση κατά 35% της έκθεσης στη μετοπρολόλη. Η αύξηση αυτή ενδεχομένως να είναι σημαντική για τα υποστρώματα του CYP2D6 με στενό θεραπευτικό δείκτη. Όταν εξετάζεται η ταυτόχρονη χρήση των υποστρωμάτων του CYP2D6 με τη γεφιτινίμπη, πρέπει να εξετασθεί η αλλαγή της δόσης του υποστρώματος του CYP2D6, ιδιαίτερα για προϊόντα με στενό θεραπευτικό δείκτη.

Η γεφιτινίμπη αναστέλλει την πρωτεΐνη μεταφορέα BCRP *in vitro*, αλλά η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη.

*Άλλες δυνατές αλληλεπιδράσεις*

Σε ορισμένους ασθενείς που ελάμβαναν ταυτόχρονα βαρφαρίνη αναφέρθηκαν αυξήσεις του INR και/ή αιμορραγικές εκδηλώσεις (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### **4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να συστήνεται να μην μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

##### Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν στοιχεία από τη χρήση της γεφιτινίμπης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Gefitinib/GenepharM δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η γεφιτινίμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Η γεφιτινίμπη και οι μεταβολίτες της γεφιτινίμπης συσσωρεύονται στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων (βλέπε παράγραφο 5.3). Η γεφιτινίμπη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού και επομένως ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη λήψη της θεραπείας με γεφιτινίμπη (βλέπε παράγραφο 4.3).

#### **4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη γεφιτινίμπη, έχει αναφερθεί εξασθένιση. Για τον λόγο αυτόν, οι ασθενείς που παρουσιάζουν το σύμπτωμα αυτό πρέπει να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή χρήση μηχανών.

#### 4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Στην αθροιστική βάση δεδομένων των κλινικών δοκιμών φάσης III ISEL, INTEREST και IPASS(2.462 ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Gefitinib/GenepharM) οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο (ADRs) οι οποίες παρατηρήθηκαν σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 20% των ασθενών, ήταν διάρροια και δερματικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένων των εξής: εξάνθημα, ακμή, ξηροδερμία και κνησμός). Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο συνήθως παρατηρούνται εντός του πρώτου μήνα θεραπείας και είναι γενικά αναστρέψιμες. Περίπου το 8% των ασθενών είχαν σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση στο φάρμακο (Κοινά Κριτήρια Τοξικότητας, common toxicity criteria (CTC) βαθμού 3 ή 4). Περίπου το 3% των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία εξαιτίας μιας ανεπιθύμητης αντίδρασης στο φάρμακο.

Διάμεση Πνευμονοπάθεια (ILD) παρατηρήθηκε στο 1,3% των ασθενών, και ήταν συχνά σοβαρής μορφής (βαθμού CTC 3-4). Έχουν αναφερθεί περιστατικά με θανατηφόρες εκβάσεις.

##### Ανεπιθύμητες ενέργειες σε μορφή πίνακα

Το προφίλ ασφαλείας που παρουσιάζεται στον Πίνακα 1 βασίζεται στο κλινικό πρόγραμμα ανάπτυξης της γεφιτινίμπης καθώς και σε εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταξινομούνται σε κατηγορίες συχνότητας στον Πίνακα 1 όπου αυτό είναι δυνατόν με βάση τη συχνότητα των συγκρίσιμων αναφορών ανεπιθύμητων ενεργειών σε αθροιστικό σύνολο δεδομένων από τις κλινικές δοκιμές φάσης III ISEL, INTEREST και IPASS (2.462 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Gefitinib/GenepharM).

Οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζεται ως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

#### **Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις**

| <b>Ανεπιθύμητες αντιδράσεις ανά σύστημα / κατηγορία οργάνων και συχνότητα</b> |             |  |
|---|-------------|--|
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης                                    | Πολύ συχνές | Ανορεξία, ήπια ή μέτρια (βαθμού 1 ή 2 κατά CTC)  |
| Οφθαλμικές διαταραχές   | Συχνές      | Επιπεφυκίτιδα, βλεφαρίτιδα και ξηροφθαλμία*, κυρίως ήπια (βαθμού 1 κατά CTC)   |
|   | Όχι συχνές  | Διάβρωση του κερατοειδούς, αναστρέψιμη και ενίοτε συσχετιζόμενη με ανώμαλη αύξηση των βλεφαρίδων<br>Κερατίτιδα (0,12%) |
| Αγγειακές διαταραχές  | Συχνές      | Αιμορραγία όπως επίσταξη και αιματουρία  |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου      | Συχνές      | Διάμεση πνευμονοπάθεια (1,3%), συχνά σοβαρή (βαθμού 3-4 κατά CTC). Έχουν αναφερθεί περιστατικά με                      |



| Ανεπιθύμητες αντιδράσεις ανά σύστημα / κατηγορία οργάνων και συχνότητα |  |   |  |
|--|--|---|--|
|  |  | θανατηφόρα έκβαση   |  |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος                               | Πολύ συχνές                                  | Διάρροια, κυρίως ήπια ή μέτρια (βαθμού CTC 1 ή 2)   |  |
|  |  | Έμετος, κυρίως ήπιος ή μέτριος (βαθμού 1 ή 2 κατά CTC)  |  |
|  |  | Ναυτία, κυρίως ήπια (βαθμού 1 κατά CTC)   |  |
|  |  | Στοματίτιδα, κυρίως ήπια (βαθμού 1 κατά CTC)  |  |
|  | Συχνές                                       | Αφυδάτωση, δευτεροπαθής της διάρροιας, ναυτίας, εμέτου ή ανορεξίας  |  |
|  |  | Ξηροστομία*, κυρίως ήπια (βαθμού 1 κατά CTC)  |  |
|  | Όχι συχνές                                   | Παγκρεατίτιδα<br>Γαστρεντερική διάτρηση   |  |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων                                | Πολύ συχνές                                  | Αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης κυρίως ήπια έως μέτρια  |  |
|  | Συχνές                                       | Αυξήσεις της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, κυρίως ήπια έως μέτρια   |  |
|  |  | Αυξήσεις της ολικής χολερυθρίνης, κυρίως ήπια έως μέτρια  |  |
|  | Όχι συχνές                                   | Ηπατίτιδα**   |  |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού                        | Πολύ συχνές                                  | Δερματικές αντιδράσεις, κυρίως ήπιες ή μέτριες (βαθμού CTC 1 ή 2) φλυκταινώδες εξάνθημα, ενίοτε με κνησμό και ξηροδερμία, συμπεριλαμβανομένων ρωγμών δέρματος, σε ερυθρηματώδη βάση |  |
|  |  | Συχνές  | Διαταραχή των ονύχων<br>Αλωπεκία   |
|  |  |   | Αλλεργικές αντιδράσεις (1.1%), συμπεριλαμβανομένου του αγγειο-οιδήματος και της κνίδωσης |
|  | Σπάνιες                                      | Πομφολυγώδεις καταστάσεις όπου συμπεριλαμβάνονται τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens Johnson και πολύμορφο ερύθημα   |  |
|  |  |   | Δερματική αγγειίτιδα   |
|  | Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών | Συχνές  | Ασυμπτωματικές εργαστηριακές αυξήσεις της κρεατινίνης αίματος                            |
| Πρωτεϊνουρία   |  |   |  |
| Κυστίτιδα  |  |   |  |
| Σπάνιες  |  | Αιμορραγική κυστίτιδα   |  |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης                  | Πολύ συχνές                                  | Εξασθένιση, κυρίως ήπια (βαθμού CTC 1)  |  |
|  | Συχνές                                       | Πυρεξία   |  |

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων φαρμάκου που σχετίζεται με τις μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές αφορούν ασθενείς με μεταβολή από τις αρχικές τιμές κατά 2 ή περισσότερους βαθμούς CTC στις σχετικές εργαστηριακές παραμέτρους.

\* Αυτή η ανεπιθύμητη αντίδραση μπορεί να παρατηρηθεί σε συσχέτιση με άλλες καταστάσεις ξηρότητας(κυρίως δερματικές αντιδράσεις) που παρατηρούνται με τη γεφιτινίμητη.

\*\* Αυτό περιλαμβάνει μεμονωμένες αναφορές ηπατικής ανεπάρκειας οι οποίες σε ορισμένες περιπτώσεις είχαν θανατηφόρα έκβαση.

#### *Διάμεση Πνευμονοπάθεια (ILD)*

Στην δοκιμή INTEREST, η συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων του τύπου της ILD ήταν 1.4%(10 ασθενείς) στην ομάδα της γεφιτινίμητης έναντι 1.1% (8 ασθενείς) στην ομάδα της ντοσεταξέλης. Μία ενέργεια τύπου ILD ήταν θανατηφόρα και παρατηρήθηκε σε ασθενή που ελάμβανε γεφιτινίμητη.

Στην δοκιμή ISEL, η συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων τύπου ILD στον συνολικό πληθυσμό ήταν περίπου 1% και στα δύο θεραπευτικά σκέλη. Οι περισσότερες από τις αντιδράσεις του τύπου της ILD που αναφέρθηκαν ήταν από ασθενείς Ασιατικής καταγωγής και η συχνότητα εμφάνισης της ILD στους ασθενείς Ασιατικής καταγωγής που ελάμβαναν θεραπεία με γεφιτινίμητη και εικονικό φάρμακο ήταν περίπου 3% και 4%, αντιστοίχως. Μία αντίδραση του τύπου ILD ήταν θανατηφόρα και αυτή παρατηρήθηκε σε έναν ασθενή που ελάμβανε εικονικό φάρμακο.

Σε μία μελέτη παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά στην Ιαπωνία (3.350 ασθενείς), το αναφερόμενο ποσοστό αντιδράσεων τύπου ILD στους ασθενείς που ελάμβαναν γεφιτινίμητη ήταν 5,8%. Το ποσοστό των συμβάντων τύπου ILD με θανάσιμη έκβαση ήταν 38,6%.

Σε μια ανοιχτή κλινική δοκιμή φάσης III (IPASS) σε 1217 ασθενείς, όπου συγκρινόταν το Gefitinib/Generpharm με τη διπλή χημειοθεραπεία carboplatin/paclitaxel ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε επιλεγμένους ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ στην Ασία, η επίπτωση των συμβάντων τύπου ILD ήταν 2.6% στο σκέλος θεραπείας με το Gefitinib/Generpharm έναντι του 1.4% στο σκέλος θεραπείας με carboplatin/paclitaxel.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

## 4.9. Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία σε περίπτωση υπερδοσολογίας με γεφιτινίμη. Ωστόσο, σε κλινικές δοκιμές φάσης I, περιορισμένος αριθμός ασθενών υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ημερήσιες δόσεις μέχρι 1.000 mg. Παρατηρήθηκε αύξηση στη συχνότητα και στη σοβαρότητα ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, κυρίως της διάρροιας και του δερματικού εξανθήματος. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με την υπερδοσολογία πρέπει να αντιμετωπίζονται συμπτωματικά, ιδιαίτερα η σοβαρή διάρροια πρέπει να αντιμετωπίζεται όπως κλινικά ενδείκνυται. Σε μία μελέτη, σε περιορισμένο αριθμό ασθενών χορηγήθηκε εβδομαδιαία θεραπεία με δόσεις από 1500 mg έως 3500 mg. Σε αυτή τη μελέτη η έκθεση στο Gefitinib/Geneparm δεν αυξήθηκε με την αυξανόμενη δόση, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριας σοβαρότητας και ήταν σε συμφωνία με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του Gefitinib/Geneparm.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01XE02

#### Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ο επιδερμικός αυξητικός παράγων (epidermal growth factor, EGF) και ο υποδοχέας του (EGFR[HER1; ErbB1]) έχουν προσδιορισθεί ως οι κύριοι παράγοντες που κατευθύνουν την διαδικασία της αύξησης και πολλαπλασιασμού των φυσιολογικών και καρκινικών κυττάρων. Οι ενεργοποιούμενες μεταλλάξεις του EGFR σε ένα καρκινικό κύτταρο αποτελούν σημαντικό παράγοντα στην προαγωγή της αύξησης των κυττάρων του όγκου, αναστέλλοντας την απόπτωση, αυξάνοντας την παραγωγή παραγόντων αγγειογένεσης και διευκολύνοντας τις διαδικασίες της μετάστασης.

Η γεφιτινίμη είναι ένας εκλεκτικός μικρός μοριακός αναστολέας του EGFR που έχει δράση κινάσης τυροσίνης και αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία για ασθενείς με όγκους με ενεργοποιημένες μεταλλάξεις στην περιοχή της κινάσης τυροσίνης του EGFR ανεξαρτήτως της γραμμής θεραπείας. Δεν έχει δειχθεί κλινικά σχετική δράση σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν όγκους αρνητικούς ως προς την μετάλλαξη EGFR.

Οι συχνά ενεργοποιούμενες μεταλλάξεις του EGFR (διαγραφές στο Εξώνιο 19' L858R) διαθέτουν εύρωστα δεδομένα ανταπόκρισης που υποστηρίζουν την ευαισθησία στη γεφιτινίμη για παράδειγμα, αναλογία κινδύνου (HR) για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη (95% CI) της τάξης του 0,489 (0,336, 0,710) για τη γεφιτινίμη έναντι της διπλής χημειοθεραπείας [WJTOG3405]. Τα δεδομένα ανταπόκρισης στη γεφιτινίμη είναι πιο περιορισμένα σε ασθενείς των οποίων οι όγκοι εκφράζουν τις λιγότερο συχνές μεταλλάξεις τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι G719X, L861Q και S7681 αποτελούν μεταλλάξεις ευαισθητοποίησης και ότι η παρουσία μετάλλαξης T790M μόνο ή προσθηκών στο εξώνιο 20 μόνο, αποτελούν μηχανισμούς αντίστασης.

#### *Ανθεκτικότητα*

Οι περισσότεροι MMKP όγκοι με μεταλλάξεις ευαισθητοποίησης της κινάσης του EGFR τελικά αναπτύσσουν ανθεκτικότητα στη θεραπεία με Gefitinib/Geneparm, με διάμεσο χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου 1 χρόνου. Σε περίπου 60% των περιπτώσεων, η ανθεκτικότητα

συνδέεται με μία δευτερεύουσα μετάλλαξη T790M, για την οποία οι αναστολείς της κινάσης τυροσίνης του EGFR (EGFR TKIs) με στόχο τη μετάλλαξη T790M μπορεί να θεωρηθούν ως η επιλογή επόμενης γραμμής θεραπείας. Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί ανθεκτικότητας που έχουν αναφερθεί μετά τη θεραπεία με παράγοντες αναστολής της σηματοδότησης EGFR περιλαμβάνουν: παράκαμψη σηματοδότησης, όπως η ενίσχυση του HER2 και MET γονιδίου και μεταλλάξεις PIK3CA. Έχει αναφερθεί επίσης φαινοτυπική αλλαγή στον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα στο 5-10% των περιπτώσεων.

#### *Κυκλοφορούν DNA του Όγκου (ctDNA)*

Στην δοκιμή IFUM, η κατάσταση της μετάλλαξης προσδιορίστηκε σε δείγματα όγκου και σε δείγματα ctDNA προερχόμενα από πλάσμα, χρησιμοποιώντας το κιτ Therascreen EGFR RGQ PCR (Qiagen). Τόσο τα δείγματα ctDNA όσο και τα δείγματα όγκου ήταν αξιολογήσιμα για 652 ασθενείς από τους 1060 που εκτιμήθηκαν. Το ποσοστό αντικειμενικής απόκρισης (ORR) των ασθενών εκείνων που ήταν θετικοί στη μετάλλαξη και στον όγκο και στο ctDNA ήταν 77% (95% CI: 66% έως 86%) και των ασθενών που ήταν θετικοί μόνο στη μετάλλαξη στον όγκο 60% (95% CI: 44% έως 74%).

#### **Πίνακας 2: Περίληψη αρχικής κατάστασης μετάλλαξης δειγμάτων όγκου και ctDNA σε όλους τους ασθενείς που αξιολογήθηκαν σε αμφότερα τα δείγματα**

| Παράμετρος  | Ορισμός                                    | Ποσοστό % IFUM (CI) | IFUM N |
|-------------|--|---------------------|--------|
| Ευαισθησία  | Αναλογία όγκων M+ που είναι M+ βάσει ctDNA | 65,7 (55,8, 74,7)   | 105    |
| Εξειδίκευση | Αναλογία όγκων M- που είναι M- βάσει ctDNA | 99,8 (99,0, 100,0)  | 547    |

Τα δεδομένα αυτά συνάδουν με την προγραμματισμένη εκ των προτέρων διερευνητική ανάλυση υποομάδων της Ιαπωνίας της IPASS (Goto 2012). Στη συγκεκριμένη μελέτη για την ανάλυση μετάλλαξης EGFR χρησιμοποιήθηκε ctDNA προερχόμενο από τον ορό και όχι από το πλάσμα, χρησιμοποιώντας το κιτ ελέγχου μετάλλαξης EGFR MutationTest Kit (DxS) (N=86). Στη συγκεκριμένη μελέτη, η ευαισθησία ήταν 43,1%, η εξειδίκευση ήταν 100%.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### *Θεραπεία πρώτης γραμμής*

Η τυχαιοποιημένη μελέτη IPASS φάσης III πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς στην Ασία<sup>1</sup> με προχωρημένο (βαθμού IIIB ή IV) MMΚΠ της ιστολογίας του αδενοκαρκινώματος και οι οποίοι ήταν πρώην περιστασιακοί καπνιστές (σταμάτησαν το κάπνισμα > 15 χρόνια πριν και κάπνιζαν < 10πακέτα - έτη) ή δεν κάπνιζαν (βλέπε Πίνακα 3).

<sup>1</sup>Κίνα, Χόνγκ Κόνγκ, Ινδονησία, Ιαπωνία, Μαλαισία, Φιλιππίνες, Σιγκαπούρη, Ταϊβάν και Ταϋλάνδη.

#### **Πίνακας 3 Εκβάσεις αποτελεσματικότητας για τη γεφιτινίμη έναντι carboplatin/paclitaxel από τη μελέτη IPASS**

| Πληθυσμός               | N    | Ποσοστό αντικειμενικής απόκρισης και 95% ΔΕ για τη διαφορά μεταξύ θεραπειών <sup>α</sup> | Πρωτεύον τελικό σημείο Επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) <sup>α,β</sup> | Συνολική Επιβίωση <sup>αβ</sup>                             |
|-------------------------|------|--|--|---|
| Συνολικά                | 1217 | 43.0 % έναντι 32.2 %<br>[5.3 %, 16.1 %]  | HR 0.74<br>[0.65, 0.85]<br>5.7m έναντι 5.8 m<br>p<0.0001           | HR 0.90<br>[0.79, 1.02]<br>18.8 m έναντι 17.4 m<br>p=0.1087 |
| EGFR μετάλλαξη θετικό   | 261  | 71.2 % έναντι 47.3 %<br>[12.0 %, 34.9 %]   | HR 0.48<br>[0.36, 0.64]<br>9.5m έναντι 6.3 m<br>p<0.0001           | HR 1.00<br>[0.76, 1.33]<br>21.6 m έναντι 21.9 m             |
| EGFR μετάλλαξη αρνητικό | 176  | 1.1 % έναντι 23.5 %<br>[-32.5 %, -13,3 %]  | HR 2.85<br>[2.05, 3.98]<br>1.5m έναντι 5.5 m<br>p<0.0001           | HR 1.18<br>[0.86, 1.63]<br>11.2 m έναντι 12.7 m             |
| EGFR μετάλλαξη άγνωστο  | 780  | 43.3 % έναντι 29.2 %<br>[7.3 %, 20.6 %]  | HR 0.68<br>[0.58 έως 0.81]<br>6.6 m έναντι 5.8 m<br>p<0.0001       | HR 0.82<br>[0.70 έως 0.96]<br>18.9 m έναντι 17.2 m          |

<sup>α</sup> Οι τιμές που εμφανίζονται αφορούν το Gefitinib/Genepfarm έναντι carboplatin/paclitaxel.

<sup>β</sup> Το “m” συνιστά διάμεσες τιμές σε μήνες. Οι αριθμοί σε τετράγωνα αγκύλες είναι διαστήματα εμπιστοσύνης 95 % για HR

N Αριθμός ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν.

HR Αναλογία κινδύνου (αναλογίες κινδύνου <1 ευνοούν το Gefitinib/Genepfarm)

Οι εκβάσεις της ποιότητας ζωής διέφεραν ανάλογα με την κατάσταση της μετάλλαξης του EGFR. Στους ασθενείς που ήταν θετικοί στη μετάλλαξη EGFR, σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που θεραπεύτηκαν με Gefitinib/Genepfarm εμφάνισαν βελτίωση στην ποιότητα ζωής και στα συμπτώματα του καρκίνου του πνεύμονα έναντι του carboplatin/paclitaxel (βλέπε Πίνακα 4).

#### Πίνακας 4 Οι εκβάσεις της ποιότητας ζωής για τη γεφτινίμη έναντι του carboplatin/paclitaxel από τη μελέτη IPASS

| Πληθυσμός               | N    | Ποσοστό βελτίωσης ποιότητας ζωής FACT-L <sup>α</sup> % <sup>α</sup> | Ποσοστό βελτίωσης συμπτωμάτων LCS <sup>α</sup> % |
|-------------------------|------|---|--|
| Συνολικά                | 1151 | (48.0 % έναντι 40.8 %)<br>p=0.0148                                  | (51.5 % έναντι 48.5 %)<br>p=0.3037               |
| EGFR μετάλλαξη θετικό   | 259  | (70.2 % έναντι 44.5 %)<br>p<0.0001                                  | (75.6 % έναντι 53.9 %)<br>p=0.0003               |
| EGFR μετάλλαξη αρνητικό | 169  | (14.6 % έναντι 36.3 %)<br>p=0.0021                                  | (20.2 % έναντι 47.5 %)<br>p=0.0002               |

Τα αποτελέσματα του δείκτη έκβασης μελέτης ήταν υποστηρικτικά των αποτελεσμάτων FACT-L και LCS

<sup>α</sup> Οι τιμές που εμφανίζονται αφορούν το Gefitinib/Genepfarm έναντι carboplatin/paclitaxel.

N Αριθμός ασθενών που αξιολογείται για τις αναλύσεις ποιότητας ζωής

QoL Ποιότητα ζωής

FACT-L Λειτουργική εκτίμηση της αντικαρκινικής θεραπείας-Πνεύμονας

Στη δοκιμή IPASS, το Gefitinib/Genepharum παρουσίασε ανωτερότητα όσον αφορά στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη(PFS), το ποσοστό αντικειμενικής απόκρισης (ORR), την ποιότητα ζωής (QoL) και την ανακούφιση από τα συμπτώματα χωρίς σημαντική διαφορά στη συνολική επιβίωση συγκριτικά με το carboplatin/paclitaxel σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ, στους όγκους των οποίων υπήρχαν ενεργοποιούμενες μεταλλάξεις της κινάσης τυροσίνης του EGFR.

#### Προθεραπευμένοι ασθενείς

Η τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III INTEREST πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ οι οποίοι στο παρελθόν είχαν λάβει χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα. Στον συνολικό πληθυσμό, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ γεφιτινίμης και docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) για την συνολική επιβίωση, επιβίωση χωρίς εξέλιξη και αντικειμενική συχνότητα απόκρισης (βλέπε πίνακα 5).

#### Πίνακας 5 Εκβάσεις αποτελεσματικότητας για τη γεφιτινίμη έναντι της ντοσεταξέλης από τη μελέτη INTEREST

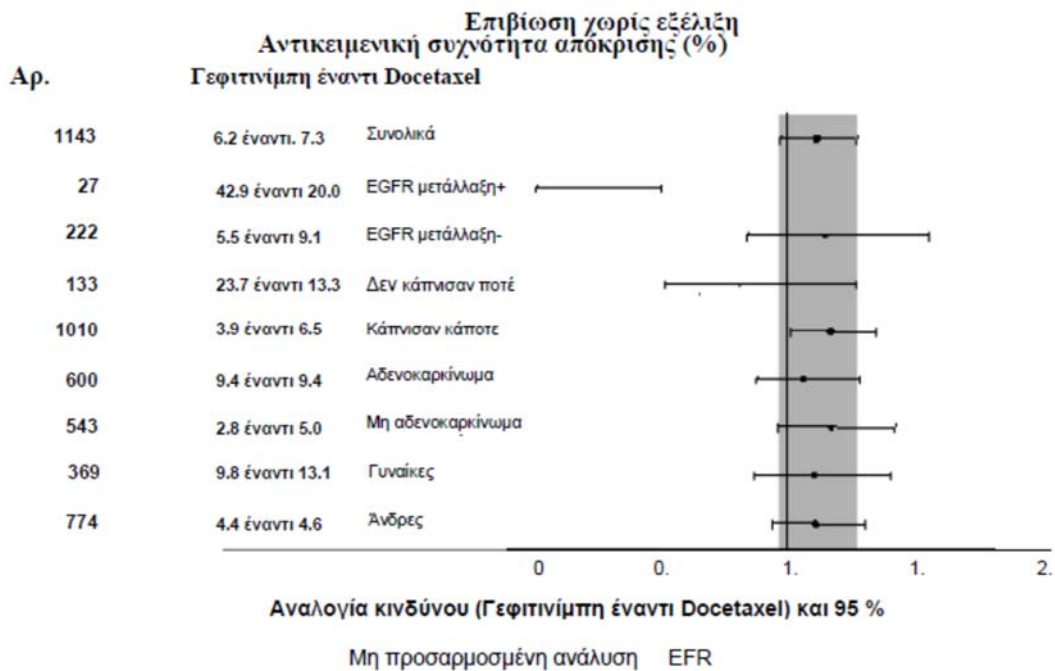
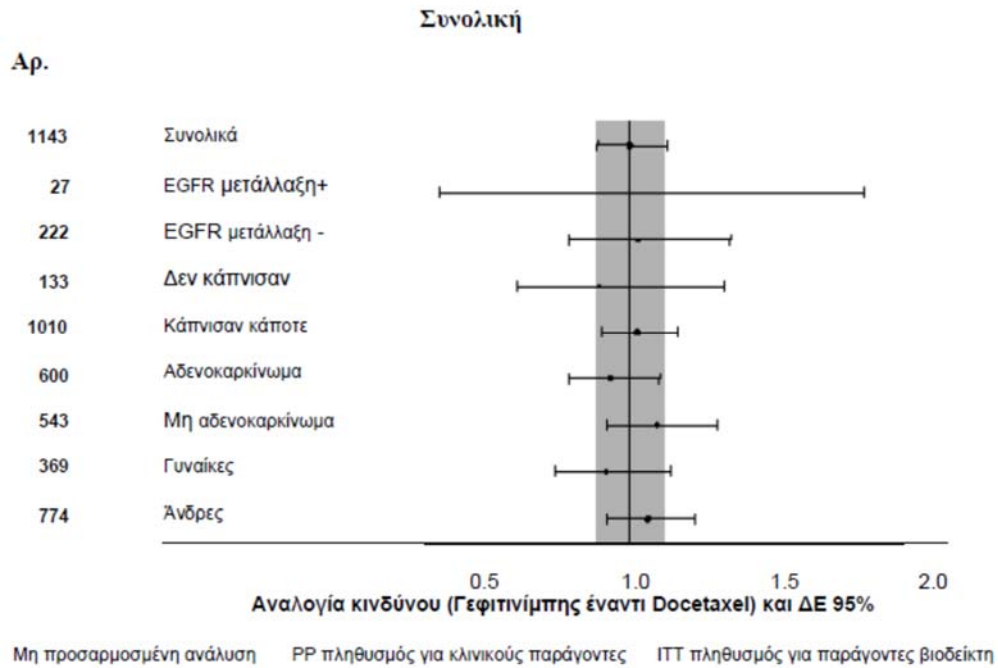
| Πληθυσμός             | N    | Αντικειμενική συχνότητα απόκρισης και 95% ΔΕ για τη διαφορά μεταξύ θεραπειών <sup>α</sup> | Επιβίωση χωρίς εξέλιξη <sup>α, β</sup>                      | Πρωτεύον τελικό σημείο συνολικής επιβίωσης <sup>αβ</sup>      |
|-----------------------|------|---|---|---|
| Συνολικά              | 1466 | 9.1 % έναντι 7.6 %<br>[-1.5 %, 4.5 %]   | HR 1.04<br>[0.93, 1.18]<br>2.2m έναντι 2.7<br>m<br>p=0.4658 | HR 1.020<br>[0.905, 1.150]γ<br>7.6m έναντι 8.0 m<br>p=0.7332  |
| EGFRμετάλλαξηθετικό   | 44   | 42.1 % έναντι 21.1<br>%<br>[-8.2 %, 46.0 %]   | HR 0.16<br>[0.05, 0.49]<br>7.0m έναντι 4.1<br>m<br>p=0.0012 | HR 0.83<br>[0.41, 1.67]<br>14.2m έναντι 16.6<br>m<br>p=0.6043 |
| EGFRμετάλλαξηαρνητικό | 253  | 6.6 % έναντι 9.8 %<br>[-10.5 %, 4.4 %]  | HR 1.24<br>[0.94, 1.64]<br>1.7m έναντι 2.6<br>m<br>p=0.1353 | HR 1.02<br>[0.78, 1.33]<br>6.4m έναντι 6.0 m<br>p=0.9131      |
| Ασιάτες <sup>γ</sup>  | 323  | 19.7 % έναντι 8.7 %<br>[3.1 %, 19.2 %]  | HR 0.83<br>[0.64, 1.08]<br>2.9m έναντι 2.8<br>m<br>p=0.1746 | HR 1.04<br>[0.80, 1.35]<br>10.4m έναντι 12.2<br>m<br>p=0.7711 |
| Μη Ασιάτες            | 1143 | 6.2 % έναντι 7.3 %<br>[-4.3 %, 2.0 %]   | HR 1.12<br>[0.98, 1.28]<br>2.0m έναντι 2.7<br>m<br>p=0.1041 | HR 1.01<br>[0.89, 1.14]<br>6.9m έναντι 6.9 m<br>p=0.9259      |

<sup>α</sup> Οι τιμές που εμφανίζονται αφορούν το Gefitinib/Genepharum έναντι docetaxel.

<sup>β</sup> Το “m” συνιστά διάμεσες τιμές σε μήνες. Οι αριθμοί σε τετράγωνες αγκύλες είναι διαστήματα εμπιστοσύνης 96% για τη συνολική επιβίωση HR στο συνολικό πληθυσμό, ή διαφορετικά είναι διαστήματα εμπιστοσύνης 95% για HR

- γ Διάστημα εμπιστοσύνης συνολικά κάτω από το περιθώριο μη κατωτερότητας του 1.154
- N Αριθμός ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν
- HR Αναλογία κινδύνου (αναλογίες κινδύνου <1 ευνοούν το Gefitinib/GenepharM)

**Εικόνες 1 και 2 Εκβάσεις αποτελεσματικότητας σε υποομάδες μη Ασιατών ασθενών στη μελέτη INTEREST (Αρ. ασθενών = Αριθμός ασθενών που τυχαιοποιήθηκε)**



Η τυχαιοποιημένη μελέτη ISEL φάσης III, πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ που είχαν λάβει 1 ή 2 προηγούμενα σχήματα χημειοθεραπείας και ήταν ανθεκτικοί ή

εμφάνιζαν δυσανεξία στο πιο πρόσφατο δοσολογικό τους σχήμα. Η γεφτινίμη συν βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο συν βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα. Το Gefitinib/Generpharm δεν παρέτεινε την επιβίωση στον συνολικό πληθυσμό. Οι εκβάσεις επιβίωσης διέφεραν κατά την κατάσταση καπνίσματος και την εθνικότητα (βλέπε Πίνακα 6).

**Πίνακας 6 Εκβάσεις αποτελεσματικότητας για τη γεφτινίμη έναντι εικονικού φαρμάκου από τη μελέτη ISEL**

| Πληθυσμός               | N    | Αντικειμενική συχνότητα απόκρισης και 95 % ΔΕ για τη διαφορά μεταξύ θεραπειών <sup>α</sup> | Χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας <sup>αβ</sup>       | Πρωτεύον τελικό σημείο συνολικής επιβίωσης <sup>αβγ</sup> |
|-------------------------|------|--|---|---|
| Συνολικά                | 1692 | 8.0 % έναντι 1.3 %<br>[4.7 %, 8.8 %]   | HR 0.82<br>[0.73, 0.92]<br>3.0m έναντι 2.6 m<br>p=0.0006  | HR 0.89<br>[0.77, 1.02]<br>5.6m έναντι 5.1 m<br>p=0.0871  |
| EGFR μετάλλαξη θετικό   | 26   | 37.5 % έναντι 0 %<br>[-15.1 %, 61.4 %]   | HR 0.79<br>[0.20, 3.12]<br>10.8m έναντι 3.8 m<br>p=0.7382 | HR NC<br><br>NR έναντι 4.3 m                              |
| EGFR μετάλλαξη αρνητικό | 189  | 2.6 % έναντι 0 %<br>[-5.6 %, 7.3 %]  | HR 1.10<br>[0.78, 1.56]<br>2.0m έναντι 2.6 m<br>p=0.5771  | HR 1.16<br>[0.79, 1.72]<br>3.7m έναντι 5.9 m<br>p=0.4449  |
| Δεν κάπνισαν ποτέ       | 375  | 18.1 % έναντι 0 %<br>[12.3 %, 24.0 %]  | HR 0.55<br>[0.42, 0.72]<br>5.6m έναντι 2.8 m<br>p<0.0001  | HR 0.67<br>[0.49, 0.92]<br>8.9m έναντι 6.1 m<br>p=0.0124  |
| Κάπνισαν κάποτε         | 1317 | 5.3 % έναντι 1.6 %<br>[1.4 %, 5.7 %]<br>p=0.2420   | HR 0.89<br>[0.78, 1.01]<br>2.7m έναντι 2.6 m<br>p=0.0707  | HR 0.92<br>[0.79, 1.06]<br>5.0m έναντι 4.9 m<br>p=0.2420  |
| Ασιάτες <sup>δ</sup>    | 342  | 12.4 % έναντι 2.1%<br>[4.0 %, 15.8 %]  | HR 0.69<br>[0.52, 0.91]<br>4.4m έναντι 2.2 m<br>p=0.0084  | HR 0.66<br>[0.48, 0.91]<br>9.5m έναντι 5.5 m<br>p=0.0100  |
| Μη Ασιάτες              | 1350 | 6.8 % έναντι 1.0 %<br>[3.5 %, 7.9 %]   | HR 0.86<br>[0.76, 0.98]<br>2.9m έναντι 2.7 m<br>p=0.0197  | HR 0.92<br>[0.80, 1.07]<br>5.2m έναντι 5.1 m<br>p=0.2942  |

<sup>α</sup> Οι τιμές που εμφανίζονται αφορούν το Gefitinib/Generpharm έναντι εικονικού φαρμάκου.

<sup>β</sup> Το “m” συνιστά διάμεσες τιμές σε μήνες. Οι αριθμοί σε τετράγωνα ακκύλες είναι διαστήματα εμπιστοσύνης 95 % για HR

<sup>γ</sup> Στρωματοποιημένο τεστ Log-rank για το σύνολο, διαφορετικά μοντέλο αναλογικών κινδύνων Cox

<sup>δ</sup> Από την ασιατική εθνικότητα εξαιρούνται οι ασθενείς Ινδικής καταγωγής και αναφέρεται σε φυλετικές εθνικότητες μιας ομάδας ασθενών και όχι απαραίτητως στον τόπο γέννησης

N Αριθμός ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν.

NC Δεν έχει υπολογιστεί – για OS HR ως αριθμός συμβάντων είναι πολύ μικρός



NR Δεν επετεύχθη  
 HR Αναλογία κινδύνου (αναλογίες κινδύνου <1 ευνοούν το Gefitinib/Genepharin)

Η μελέτη IFUM ήταν ενός-σκέλους, πολυκεντρική μελέτη που διεξήχθη σε Καυκάσιους ασθενείς (n=106) με MMΚΠ, θετικούς στην ενεργοποιούμενη μετάλλαξη του EGFR, για να επιβεβαιώσει ότι η δράση της γεφινιμίπης είναι παρόμοια σε Καυκάσιους και Ασιατικούς πληθυσμούς. Το ORR σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή ήταν 70% και η διάμεση PFS ήταν 9,7 μήνες. Τα στοιχεία αυτά είναι παρόμοια με εκείνα που αναφέρθηκαν στη μελέτη IPASS.

*Κατάσταση μετάλλαξης EGFR και κλινικά χαρακτηριστικά*

Τα κλινικά χαρακτηριστικά αυτών που δεν κάπνισαν ποτέ, της ιστολογίας του αδενοκαρκινώματος και του γυναικείου φύλου έχουν δείξει να είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες της θετικής κατάστασης μετάλλαξης EGFR σε μια πολυμεταβλητή ανάλυση 786 Καυκασίων ασθενών από μελέτες της γεφινιμίπης\* (βλέπε Πίνακα 7). Οι ασθενείς Ασιατικής καταγωγής έχουν επίσης υψηλότερη επίπτωση όγκων θετικών στις μεταλλάξεις του EGFR.

**Πίνακας 7 Περίληψη της πολυμεταβλητής λογιστικής ανάλυσης παλινδρόμησης για τον εντοπισμό των παραγόντων που προέβλεψαν ανεξάρτητα την παρουσία μεταστάσεων EGFR σε 786 Καυκάσιους ασθενείς\***

| Παράγοντες που προβλέπουν την παρουσία μεταλλάξεων EGFR | τιμή p  | Πιθανότητες μετάλλαξης EGFR   | Θετική τιμή πρόβλεψης (9.5 % του συνολικού πληθυσμού είναι θετικοί στη μετάλλαξη του EGFR - M+)  |
|---|---------|---|--|
| Κατάσταση καπνίσματος                                   | <0.0001 | 6.5 φορές υψηλότερο στους ασθενείς που δεν κάπνισαν ποτέ σε σχέση με αυτούς που κάπνισαν κάποτε | 28/70 (40 %) των ασθενών που δεν κάπνισαν ποτέ είναι M+<br>47/716 (7 %) των ασθενών που κάπνισαν κάποτε είναι M+                         |
| Ιστολογία   | <0.0001 | 4.4 φορές υψηλότερο στο αδενοκαρκίνωμα σε σχέση με το μη αδενοκαρκίνωμα                         | 63/396 (16 %) των ασθενών με ιστολογία αδενοκαρκινώματος είναι M+<br>12/390 (3 %) των ασθενών με ιστολογία μη αδενοκαρκινώματος είναι M+ |
| Φύλο  | 0.0397  | 1.7 φορές υψηλότερο στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες                                    | 40/235 (17 %) των γυναικών είναι M+<br>35/551 (6 %) των ανδρών είναι M+  |

\*από τις ακόλουθες μελέτες: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

**5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση της γεφινιμίπης, η απορρόφηση είναι σχετικά βραδεία και οι μέγιστες συγκεντρώσεις της γεφινιμίπης στο πλάσμα συνήθως

παρατηρούνται 3 έως 7 ώρες μετά τη χορήγηση. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 59 % σε ασθενείς με καρκίνο. Η έκθεση στη γεφιτινίμη δεν αλλάζει σημαντικά από τη λήψη τροφής. Σε μία δοκιμή σε υγιείς εθελοντές όπου το pH του στομάχου διατηρήθηκε άνω του pH 5, η έκθεση στη γεφιτινίμη μειώθηκε κατά 47%, πιθανόν εξαιτίας της επηρεασμένης διαλυτότητας της γεφιτινίμης στο στομάχι (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

### Κατανομή

Η γεφιτινίμη διαθέτει μέσο όγκο κατανομής στο πλάσμα σε σταθερή-κατάσταση 1400 l, κάτι που υποδεικνύει εκτεταμένη κατανομή στους ιστούς. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 90 %. Η γεφιτινίμη συνδέεται με τη λευκωματίνη ορού και την άλφα 1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη.

In vitro δεδομένα δείχνουν ότι η γεφιτινίμη είναι ένα υπόστρωμα για την μεταφορική πρωτεΐνη της μεμβράνης Pg-p.

### Βιομετασχηματισμός

Από in vitro δεδομένα υποδεικνύεται ότι το CYP3A4 και το CYP 2D6 είναι τα κύρια ισοένζυμα του P450 που εμπλέκονται στον οξειδωτικό μεταβολισμό της γεφιτινίμης.

In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι η γεφιτινίμη έχει περιορισμένη δυνατότητα αναστολής του CYP2D6. Η γεφιτινίμη δείχνει ότι δεν διαθέτει δράση επαγωγής ενζύμων σε μελέτες σε ζώα και καμία σημαντική αναστολή (in vitro) οποιουδήποτε από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450.

Η γεφιτινίμη μεταβολίζεται εκτεταμένα στον άνθρωπο. Πέντε μεταβολίτες έχουν προσδιορισθεί πλήρως σε επιχρίσματα κοπράνων και οκτώ μεταβολίτες στο πλάσμα. Ο κύριος μεταβολίτης που ταυτοποιήθηκε ήταν η Ο-δεσμεθυλογεφιτινίμη, η οποία ήταν 14 φορές λιγότερο ισχυρή από τη γεφιτινίμη στην αναστολή της διεγερόμενης από τον EGFR κυτταρικής αύξησης και δεν ασκούσε καμία ανασταλτική δράση στην αύξηση των καρκινικών κυττάρων σε ποντικούς. Επομένως δεν θεωρείται πιθανόν να συνεργεί στην κλινική δράση της γεφιτινίμης.

In vitro έχει αποδειχθεί ότι ο σχηματισμός της Ο-δεσμεθυλογεφιτινίμης πραγματοποιείται μέσω του CYP2D6. Ο ρόλος του CYP2D6 στην μεταβολική κάθαρση της γεφιτινίμης έχει εκτιμηθεί σε κλινική δοκιμή σε υγιείς εθελοντές για τους οποίους είχε προσδιοριστεί ο γονότυπος για καθεστώς CYP2D6. Σε άτομα με πτωχό μεταβολισμό, δεν προσδιορίστηκαν μετρήσιμα επίπεδα της Ο-δεσμεθυλογεφιτινίμης. Τα επίπεδα έκθεσης στη γεφιτινίμη τα οποία επιτεύχθηκαν και σε άτομα με εκτεταμένο αλλά και με πτωχό μεταβολισμό ήταν ευρεία και αλληλοεπικαλύπτονταν αλλά η μέση έκθεση στη γεφιτινίμη ήταν διπλάσια στην ομάδα των ασθενών με τον πτωχό μεταβολισμό. Οι υψηλότερες μέσες εκθέσεις οι οποίες μπορούσαν να επιτευχθούν στα άτομα χωρίς ενεργό CYP2D6 μπορεί να είναι κλινικά σημαντικές δεδομένου ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με τη δόση και την έκθεση.

### Αποβολή

Η γεφιτινίμη απεκκρίνεται κυρίως στη μορφή μεταβολιτών διά των κοπράνων, ενώ η νεφρική απέκκριση της γεφιτινίμης και των μεταβολιτών του ευθύνονται για λιγότερο από το 4% της χορηγούμενης δόσης.

Η συνολική κάθαρση της γεφιτινίμης στο πλάσμα είναι περίπου 500 ml/min και η μέση τελική ημιπερίοδος ζωής στο πλάσμα είναι 41 ώρες σε ασθενείς με καρκίνο. Η χορήγηση της

γεφιτινίμπης μία φορά την ημέρα οδηγεί σε αύξηση της συσσώρευσης κατά 2- έως 8-φορές, με έκθεση σε σταθερή-κατάσταση που επιτυγχάνεται μετά από 7 έως 10 δόσεις. Σε σταθερή-κατάσταση, οι συγκεντρώσεις στην κυκλοφορία του πλάσματος συνήθως διατηρούνται και είναι 2 έως 3 φορές μεγαλύτερες σε δοσολογικό μεσοδιάστημα 24 ωρών.

#### *Ειδικοί πληθυσμοί*

Από αναλύσεις δεδομένων φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με καρκίνο, δεν προσδιορίστηκε καμία συσχέτιση μεταξύ της προβλεπόμενης ελάχιστης συγκεντρώσεως σε σταθερή-κατάσταση και της ηλικίας, του σωματικού βάρους, του φύλου, της εθνικότητας ή της κάθαρσης κρεατινίνης των ασθενών (άνω των 20 ml/min).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Σε μία ανοικτή μελέτη φάσης I, με χορήγηση εφάπαξ δόσης γεφιτινίμπης 250 mg σε ασθενείς με ήπια,μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία εξαιτίας της κίρρωσης (σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Child-Pugh), παρατηρήθηκε αύξηση στην έκθεση σε όλες τις ομάδες σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Στους ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία παρατηρήθηκε κατά μέσο όρο αύξηση στην έκθεση στη γεφιτινίμπη κατά 3,1 φορές. Κανείς από τους ασθενείς δεν είχε καρκίνο,όλοι είχαν κίρρωση και ορισμένοι είχαν ηπατίτιδα. Αυτή η αύξηση στην έκθεση μπορεί να είναι κλινικά σημαντική δεδομένου ότι οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις σχετίζονται με την δόση και την έκθεση στη γεφιτινίμπη.

Η γεφιτινίμπη εκτιμήθηκε σε κλινική δοκιμή η οποία διεξήχθη σε 41 ασθενείς με συμπαγείς όγκους και φυσιολογική ηπατική λειτουργία, ή μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (που κατατάσσεται σύμφωνα με τους βαθμούς CTC (Συνήθων Κριτηρίων Τοξικότητας) με βάση τις παραμέτρους AST,αλκαλική φωσφατάση και χολερυθρίνη) εξαιτίας ηπατικών μεταστάσεων. Αποδείχθηκε ότι μετά από ημερήσια χορήγηση 250 mg γεφιτινίμπης, ο χρόνος μέχρι την επίτευξη σταθερής-κατάστασης, η συνολική κάθαρση στο πλάσμα (C<sub>max</sub>SS) και η έκθεση σε σταθερή κατάσταση (AUC<sub>24</sub>SS) ήταν παρόμοια για τις ομάδες με φυσιολογική ηπατική λειτουργία και μετρίως βεβαρημένη ηπατική λειτουργία. Δεδομένα από 4 ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία εξαιτίας ηπατικών μεταστάσεων δείχνουν ότι οι εκθέσεις σε σταθερή κατάσταση στους ασθενείς αυτούς είναι επίσης παρόμοιες με εκείνες σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

### **5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα επίπεδα κλινικής έκθεσης και με πιθανή σημασία για την κλινική χρήση ήταν οι εξής:

- Ατροφία των επιθηλίων του κερατοειδούς και θολώσεις του κερατοειδούς
- Νέκρωση των νεφρικών τριχοειδών
- Ηπατοκυτταρική νέκρωση και διήθηση από ηωσινόφιλα, μακροφάγα, κολλοειδικά κύτταρα

Δεδομένα από μη-κλινικές (in vitro) μελέτες υποδεικνύουν ότι η γεφιτινίμπη έχει τη δυνατότητα αναστολής της διαδικασίας καρδιακής επαναπόλωσης του δυναμικού καρδιακής δράσης (π.χ.διάστημα QT). Η κλινική εμπειρία δεν έδειξε αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της παράτασης του διαστήματος QT και της γεφιτινίμπης.

Μείωση στη γονιμότητα των θηλυκών παρατηρήθηκε σε αρουραίους σε δόση 20 mg/kg/ημέρα.

Δημοσιευμένες μελέτες έδειξαν ότι σε γενετικά τροποποιημένα ποντίκια, στα οποία δεν υπάρχει έκφραση του EGFR, παρατηρούνται ελλείμματα στην ανάπτυξη, που σχετίζονται με την ανωριμότητα του επιθηλίου σε διάφορα όργανα, συμπεριλαμβανομένων του δέρματος, του γαστρεντερικού σωλήνα και των πνευμόνων. Όταν η γεφτινίμη χορηγήθηκε σε αρουραίους κατά την οργανογένεση, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου στην υψηλότερη δόση (30 mg/kg/ημέρα). Ωστόσο, σε κουνέλια, παρατηρήθηκε μείωση του βάρους του εμβρύου σε δόση 20 mg/kg/ημέρα και άνω. Δεν παρατηρήθηκαν δυσμορφίες που να σχετίζονται με την ουσία σε άλλα είδη ζώων. Όταν χορηγήθηκε σε αρουραίους καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης και του τοκετού, παρατηρήθηκε μείωση στην επιβίωση των νεογνών στη δόση των 20 mg/kg/ημέρα.

Μετά την από του στόματος χορήγηση ραδιοσημασμένου με C-14 γεφτινίμης σε αρουραίους κατά τη διάρκεια του θηλασμού, 14 ημέρες μετά τον τοκετό, οι συγκεντρώσεις της ραδιενέργειας στο γάλα ήταν 11-19 φορές μεγαλύτερες απ' ό,τι στην κυκλοφορία του αίματος.

Η γεφτινίμη δεν έδειξε γονοτοξική δυνατότητα.

Μία μελέτη καρκινογένεσης 2 ετών σε αρουραίους οδήγησε σε μικρή αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ηπατοκυτταρικών αδενωμάτων τόσο σε αρσενικούς όσο και σε θηλυκούς αρουραίους και σε μεσεντερικά αιμαγγειοσάρκωματα των λεμφαδένων σε θηλυκούς αρουραίους στην υψηλότερη δόση (10 mg/kg/ημέρα) μόνο. Τα ηπατοκυτταρικά αδενώματα παρατηρήθηκαν επίσης σε μία μελέτη καρκινογένεσης 2 ετών σε ποντικούς, όπου αποδείχθηκε μία μικρή αύξηση της συχνότητας εμφάνισης του ευρήματος αυτού σε αρσενικούς ποντικούς στη μέση δόση και τόσο στους αρσενικούς όσο και στους θηλυκούς ποντικούς στην υψηλότερη δόση. Τα ευρήματα έφθασαν σε στατιστική σημασία για τους θηλυκούς ποντικούς αλλά όχι για τους αρσενικούς. Σε επίπεδα όπου δεν παρατηρούνταν ενέργειες, τόσο σε ποντικούς όσο και σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκε περιθώριο κλινικής έκθεσης. Η κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών είναι άγνωστη.

Τα αποτελέσματα *in vitro* μελέτης φωτοτοξικότητας έδειξαν ότι η γεφτινίμη μπορεί να έχει δυνατότητα φωτοτοξικότητας.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1. Κατάλογος εκδόχων**

#### *Πυρήνας του δισκίου*

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (τύπου 101)

Μονοϋδρική λακτόζη

Διασταυρούμενη Ποβιδόνη (τύπου A)

Ποβιδόνη (K30)

Νάτριο λαουρυλοθειικό

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (τύπου 102)

Νατριούχο γλυκολικό άμυλο (τύπου A)

Στεατικό μαγνήσιο

#### *Επικάλυψη δισκίου*

Πολύ (βίνυλ) αλκοόλη (E1203)

Τάλκης (E553b)

Ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E172)

Γλυκερόλη μονοκαπρυλοκαπρική (τύπου 1)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Νάτριο λαουρυλοθειικό  
Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172)  
Μαύρο οξείδιο σιδήρου (E172)

## **6.2. Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3. Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

## **6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες αποθήκευσης.

## **6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Διαφανής κυψέλη από PVC/φύλλο αλουμινίου ή PVC/PCTFE (Aclar)/φύλλο αλουμινίου που περιέχει 30 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε φαρμακευτικό προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Genepharm A.E.  
18° χιλιόμετρο Λεωφόρου Μαραθώνος  
15351 Παλλήνη, Ελλάδα

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

19 Ιανουαρίου 2021