

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

IRESSA 250 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 250 mg gefitinibum.

Pomocné látky: Jedna tableta obsahuje 163,5 mg laktosy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Tablety jsou hnědé, kulaté, bikonvexní, s vyraženým "IRESSA 250" na jedné straně a hladké na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

IRESSA je indikována k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi EGFR-TK (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem IRESSA má být zahajována a sledována lékařem, který je zkušený v používání protinádorových léčiv.

Dávkování

Doporučené dávkování přípravku IRESSA je jedna 250 mg tableta jednou denně. Při opomenutí dávky IRESSA je třeba ji užít, jakmile si pacient vzpomene. Jestliže však zbývá méně než 12 hodin do další dávky, pacient by neměl opomenutou dávku užít. Pacient by neměl užívat dávku dvojnásobnou (dvě dávky ve stejném čase), aby nahradil opomenutou dávku.

Použití u dětí

Pro podávání IRESSA u dětí a adolescentů není žádná relevantní indikace.

Poškození jater

Pacienti se středně závažným až závažným poškozením jater (Child Pugh klasifikace B nebo C) v důsledku jaterní cirhózy mají zvýšené plazmatické koncentrace gefitinibu. Tito pacienti mají být pečlivě sledováni z hlediska nežádoucích účinků. Plazmatické koncentrace gefitinibu nebyly zvýšené u pacientů se zvýšenými hladinami aspartátaminotransferázy (AST), alkalické fosfatázy nebo bilirubinu, v důsledku jaterních metastáz (viz bod 5.2).

Poškození ledvin

U pacientů s poškozenou funkcí ledvin s clearance kreatininu >20 ml/min není třeba upravovat dávkování. U pacientů s clearance kreatininu ≤ 20 ml/min jsou k dispozici pouze omezené údaje a je třeba postupovat s opatrností (viz bod 5.2).

Starší pacienti

Není třeba upravovat dávkování s ohledem na věk pacienta (viz bod 5.2).

Pacienti s pomalým metabolismem CYP2D6

U pacientů se známým genotypem pomalého metabolismu CYP2D6 není třeba upravovat dávkování, avšak je třeba je pečlivě sledovat s ohledem na nežádoucí účinky (viz bod 5.2).

Úprava dávkování v důsledku toxicity

Pacienti, kteří špatně tolerují průjem nebo kožní nežádoucí účinky, mohou být úspěšně léčeni tak, že se krátkodobě přeruší léčba (až na 14 dnů), a léčba se znovu zahájí dávkou 250 mg (viz bod 4.8).

U pacientů, kteří netolerují léčbu ani po jejím přerušení, je třeba přípravek IRESSA vysadit a uvažovat o alternativní léčbě.

Způsob podání

Tabletu lze užívat s jídlem nebo mimo jídlo, přibližně ve stejnou dobu každý den. Tabletu lze spolknout celou a zapít vodou. Pokud není možné spolknout celou tabletu, tablety lze podat jako disperzi ve vodě (prosté oxidu uhličitého). Jiné tekutiny by se neměly používat. Celá tableta se vhodí do sklenice z poloviny naplněné pitnou vodou. Obsah sklenice se občas zamíchá, až se tableta úplně rozpadne (to může trvat až 20 minut). Vzniklá disperze se okamžitě vypije, nejpozději do 60 minut. Sklenice se vypláchne stejným množstvím vody, která se rovněž vypije. Disperze může být podána také pomocí nazogastrické sondy nebo gastrické sondy.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hodnocení stavu mutace EGFR

Při hodnocení stavu mutace EGFR pacienta je důležité, aby byla vybrána dobře validovaná a robustní metoda, aby byla vyloučena falešně negativní a falešně pozitivní stanovení.

Intersticiální plicní nemoc (ILD)

ILD, která může probíhat zpočátku akutně, byla pozorována u 1,3 % pacientů léčených přípravkem IRESSA a některé případy byly fatální (viz bod 4.8). Pokud dojde u pacientů ke zhoršení respiračních symptomů jako je dyspnoe, kašel a horečka, podávání přípravku IRESSA je třeba přerušit a pacient by měl být rychle vyšetřen. Potvrdí-li se ILD, je třeba léčbu přípravkem IRESSA ukončit a zahájit vhodnou léčbu.

V japonské farmakoepidemiologické studii případů a kontrol u 3159 pacientů s NSCLC, kterým byl podáván přípravek IRESSA nebo chemoterapie a kteří byli sledováni po dobu 12 týdnů, byly identifikovány následující rizikové faktory pro rozvoj ILD (bez ohledu na to, zda byl podáván přípravek IRESSA nebo chemoterapie): kouření, špatný výkonnostní stav ($PS \geq 2$), redukce normální plicní tkáně prokázaná počítačovou tomografií ($\leq 50\%$), čerstvá diagnóza NSCLC (< 6 měsíců), již existující ILD, vyšší věk (≥ 55 let) a současné onemocnění srdce. Zvýšené riziko úmrtí pacientů, u kterých se vyvinula ILD při léčbě gefitinibem nebo chemoterapií, bylo pozorováno především v průběhu prvních 4 týdnů léčby (upravené relativní riziko (OR) 3,8; 95% interval spolehlivosti (CI) 1,9 až 7,7); poté bylo relativní riziko nižší (upravený OR 2,5; 95% CI 1,1 až 5,8). Riziko smrti u pacientů, u kterých se rozvinula ILD při léčbě přípravkem IRESSA nebo chemoterapií, bylo vyšší u pacientů s následujícími rizikovými faktory: kouření, redukce normální plicní tkáně prokázaná počítačovou tomografií ($\leq 50\%$), již existující ILD, vyšší věk (≥ 65 let) a rozsáhlé oblasti plic adheující k pleuře ($\geq 50\%$).

Hepatotoxicita a poškození jater

Ačkoliv byly abnormality jaterních funkčních testů časté (včetně vzestupu alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy a biliribinu), hepatitida byla pozorována vzácně (viz bod 4.8). Proto se doporučuje pravidelně kontrolovat jaterní funkce. V případě mírných až středně závažných změn jaterních funkčních testů by se měl přípravek IRESSA používat s opatrností. Pokud jsou změny závažné, mělo by se uvažovat o ukončení léčby.

Poškození funkce jater v důsledku jaterní cirhózy mělo za následek zvýšení plazmatických koncentrací gefitinibu (viz bod 5.2).

Interakce s jinými léčivými přípravky

Induktory CYP3A4 mohou urychlit metabolismus gefitinibu a snížit koncentrace gefitinibu v plazmě. Současné podávání induktorů CYP3A4 (např. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, barbituráty nebo bylinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou/*Hypericum perforatum*) může snížit účinnost léčby a mělo by být vyloučeno (viz bod 4.5).

U pacientů s genotypem pomalých metabolizátorů pro substráty CYP2D6 může vést léčba účinnými inhibitory CYP3A4 ke zvýšení plazmatických koncentrací gefitinibu. Při zahájení léčby inhibitory CYP3A4 by měli být pacienti pečlivě sledováni s ohledem na nežádoucí účinky gefitinibu (viz bod 4.5).

U některých pacientů užívajících warfarin současně s gefitinibem bylo zaznamenáno zvýšení hodnot INR („International normalized ratio“) a/nebo případy krvácení (viz bod 4.5). U pacientů užívajících warfarin současně s gefitinibem by měla být prováděna pravidelná kontrola změn protrombinového času (PT) nebo INR.

Léčivé přípravky vyvolávající výrazné a trvalé zvýšení hodnoty žaludečního pH, jako jsou inhibitory protonové pumpy a H₂-antagonisté, mohou snížit biologickou dostupnost a koncentraci gefitinibu v plazmě, a tak snížit účinnost. Pravidelně užívaná antacida podávaná v přibližně stejnou dobu s přípravkem IRESSA mohou mít podobný účinek (viz bod 4.5 a 5.2).

Výsledky z klinických studií fáze II, kde byl gefitinib podáván současně s vinorelbinem, ukazují, že gefitinib může zvyšovat neutropenický účinek vinorelbínu.

Laktosa

IRESSA obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnou dědičnou intolerancí galaktosy, s vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat.

Další varování

Pacienti by měli být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich vyskytnou:

- jakékoli oční příznaky
- těžký nebo přetrvávající průjem, nucení na zvracení, zvracení nebo anorexie, neboť tyto příznaky mohou nepřímo vést k dehydrataci

Tyto příznaky je třeba léčit v závislosti na klinickém stavu (viz bod 4.8).

Ve studii fáze I/II zkoumající použití gefitinibu a ozařování u dětí s čerstvě diagnostikovaným gliomem mozkového kmene nebo neúplně resektovaným supratentoriálním maligním gliomem byly zaznamenány 4 případy (1 smrtelný) krvácení do centrálního nervového systému (CNS) z celkového počtu 45 dětí zařazených do studie. Další případ krvácení do CNS byl zaznamenán u dítěte s ependymomem ve studii se samotným gefitinibem. Zvýšené riziko krvácení do mozku u dospělých pacientů s NSCLC nebylo potvrzeno.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Gefitinib je metabolizován převážně izoenzymy CYP3A4 a CYP2D6 cytochromu P450.

Léčivé látky, které mohou zvyšovat plazmatické koncentrace gefitinibu

Studie *in vitro* prokázaly, že gefitinib je substrátem pro p-glykoprotein (Pgp). Dostupná data však neukazují na žádné klinické důsledky tohoto pozorování *in vitro*.

Látky inhibující CYP3A4 mohou snižovat clearance gefitinibu. Současné podávání s účinnými inhibitory CYP3A4 (tj. ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, inhibitory proteázy, klaritromycin, telitromycin) může zvýšit plazmatické koncentrace gefitinibu. Zvýšení může být klinicky relevantní,

neboť nežádoucí účinky jsou závislé na dávce a expozici. Zvýšení může být vyšší u jednotlivých pacientů s genotypem špatných metabolizátorů vázaných na CYP2D6. Předlčení itrakonazolem (účinný inhibitor CYP3A4) u zdravých dobrovolníků způsobilo 80% zvýšení průměrné hodnoty AUC gefitinibu. V případě současného podávání účinných inhibitorů CYP3A4 a gefitinibu musí být pacienti pečlivě sledováni na projevy nežádoucích účinků gefitinibu.

Nejsou k dispozici údaje o současném užívání gefitinibu a inhibitorů CYP2D6, avšak účinné inhibitory tohoto enzymu mohou vyvolat až 2násobné zvýšení plazmatických koncentrací gefitinibu u pacientů s rychlým metabolismem vázaným na CYP2D6 (viz bod 5.2). Pokud se zahajuje současná léčba gefitinibem a účinným inhibitorem CYP2D6, je třeba pečlivě sledovat výskyt nežádoucích účinků.

Léčivé látky, které mohou snížit plazmatické koncentrace gefitinibu

Látky indukující aktivitu CYP3A4 mohou zvyšovat metabolismus a snižovat plazmatické koncentrace gefitinibu, a tím snižovat účinnost přípravku IRESSA. Současné podávání léčivých přípravků, které indukují aktivitu CYP3A4 (tj. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, barbituráty a bylinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou/*Hypericum perforatum*), by mělo být vyloučeno. Předlčení rifampicinem (účinný induktor CYP3A4) u zdravých dobrovolníků způsobilo snížení průměrné hodnoty AUC pro gefitinib o 83 % (viz bod 4.4).

Látky, které významně a trvale zvyšují žaludeční pH, mohou snižovat plazmatické koncentrace gefitinibu, a tím snížit účinnost přípravku IRESSA. Vysoké dávky antacid s krátkodobým účinkem mohou mít podobný účinek, jestliže jsou pravidelně užívána ve stejnou dobu jako gefitinib. Současné podávání gefitinibu s ranitidinem zdravým dobrovolníkům v dávce, která trvale zvyšovala žaludeční aciditu na pH ≥ 5 , snížilo průměrnou hodnotu AUC pro gefitinib o 47 % (viz bod 4.4 a 5.2).

Léčivé látky, jejichž plazmatické koncentrace mohou být ovlivněny gefitinibem

Výsledky studií *in vitro* ukázaly, že gefitinib má omezenou schopnost inhibovat CYP2D6. V klinické studii u pacientů byl gefitinib současně podáván s metoprololem (substrát pro CYP2D6). Výsledkem bylo zvýšení expozice metoprololu o 35 %. Takové zvýšení může být potenciálně relevantní u substrátů pro CYP2D6 s úzkým terapeutickým indexem. Při současném podávání substrátů pro CYP2D6 a gefitinibu je třeba uvažovat o modifikaci dávky substrátů pro CYP2D6, zvláště u léčiv s úzkým terapeutickým indexem.

Gefitinib inhibuje transportní protein BCRP *in vitro*, ale klinická relevance tohoto nálezu je neznámá.

Jiné potenciální interakce

U některých pacientů užívajících warfarin současně s gefitinibem bylo zaznamenáno zvýšení INR a/nebo výskyt krvácení (viz bod 4.4).

4.6 Těhotenství a kojení

Neexistují žádné údaje o používání přípravku IRESSA u těhotných žen. Studie prováděné na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko u lidí není známo. IRESSA by neměla být podávána během těhotenství, pokud to není nezbytné. Ženy, které by mohly otěhotnět, musí být poučeny, aby se v průběhu léčby přípravkem IRESSA vyvarovaly těhotenství.

Není známo, zda gefitinib proniká do lidského mateřského mléka. Gefitinib a jeho metabolity se kumulují v mateřském mléce potkanů (viz bod 5.3). IRESSA je kontraindikována v průběhu kojení a kojení je nutné přerušit v průběhu léčby přípravkem IRESSA (viz bod 4.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

IRESSA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. V průběhu léčby gefitinibem však byla hlášena astenie. Pacienti, u kterých se tento symptom objeví, by měli dbát zvýšené opatrnosti při řízení vozidel nebo obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Data ze spojené databáze studií ISEL, INTEREST a IPASS (klinické studie fáze III, 2462 pacientů léčených přípravkem IRESSA) ukázala, že nejčastěji hlášené nežádoucí účinky, které se objevily u více než 20 % pacientů, jsou průjem a kožní nežádoucí účinky (zahrnující vyrážku, akné, suchou kůži a svědění). Nežádoucí účinky se obvykle projeví během prvního měsíce léčby a jsou obvykle reverzibilní. Přibližně 8 % pacientů mělo závažné nežádoucí účinky (obecná kritéria toxicity (CTC) stupeň 3 nebo 4). Přibližně 3 % pacientů léčbu ukončilo kvůli nežádoucím účinkům.

Intersticiální plicní nemoc (ILD) se objevila u 1,3 % pacientů, často v závažné formě (CTC 3 až 4). Byly hlášeny případy se smrtelnými následky.

Bezpečnostní profil uvedený v Tabulce 1 je podložen daty z klinického vývoje a poregistračních zkušeností s gefitinibem. Nežádoucí účinky byly v Tabulce 1 rozděleny do kategorií na základě počtu hlášených nežádoucích příhod ze spojené databáze klinických studií fáze III ISEL, INTEREST a IPASS (2462 pacientů léčených přípravkem IRESSA).

Frekvence výskytu nežádoucích účinků jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($> 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu		
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Nechutenství, mírné nebo středně závažné (CTC 1 nebo 2).
Poruchy oka	Časté	Zánět spojivky, zánět očního víčka a sucho v očích * (6,0 %), nejčastěji mírné (CTC 1).
	Méně časté	Eroze rohovky, reverzibilní a někdy ve spojení s růstem aberantních řas.
Cévní poruchy	Časté	Krvácení, např. krvácení z nosu a krev v moči.
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Intersticiální plicní nemoc (1,3 %), často závažná (CTC 3-4). Byly hlášeny případy se smrtelným zakončením.
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem, převážně mírný a středně závažný (CTC 1 nebo 2).
		Zvracení, převážně mírné a středně závažné (CTC 1 nebo 2).
		Nucení na zvracení, převážně mírné (CTC 1).
		Zánět dutiny ústní, převážně mírný (CTC 1)
	Časté	Dehydratace jako průvodní projev průjmu, nevolnosti, zvracení nebo nechutenství.

		Sucho v ústech*, převážně mírné (CTC 1).
	Méně časté	Zánět slinivky břišní
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	Vzestup alaninaminotransferázy převážně mírný až středně závažný.
	Časté	Vzestup aspartátaminotransferázy převážně mírný až středně závažný.
		Vzestup celkového bilirubinu převážně mírný až středně závažný.
	Vzácné	Zánět jater.
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Kožní nežádoucí účinky, převážně mírné až středně závažné (CTC 1 nebo 2) – pustulózní vyrážka, někdy svědivá se suchou kůží, na erytematózním základě.
	Časté	Poruchy nehtů.
		Alopecie.
	Méně časté	Alergické reakce**, včetně angioedému a kopřivky
Vzácné	Toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom a multiformní erytém.	
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Asymptomatické laboratorní zvýšení kreatininu v krvi.
		Proteinurie.
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Slabost, převážně mírná (CTC 1).
	Časté	Horečka

Výskyt nežádoucích účinků souvisejících s abnormálními laboratorními hodnotami je založen na hlášeních, kde došlo ke změně příslušných laboratorních parametrů o 2 nebo více stupňů CTC.

* Tento nežádoucí účinek se může vyskytnout ve spojení s dalšími příznaky suché tkáň (zejména u kožních nežádoucích účinků) u pacientů užívajících přípravky IRESSA.

** Celkový výskyt hlášených nežádoucích příhod alergické reakce ve spojené analýze klinických studií ISEL, INTEREST a IPASS byl 1,5 % (36 pacientů). Čtrnáct z těchto 36 pacientů bylo vyřazeno, protože příslušné hlášení obsahovalo důkazy o nealergické příčině nebo, že alergická reakce byla výsledkem léčby jiným léčivým přípravkem.

Intersticiální plicní nemoc (ILD)

Ve studii INTEREST byl výskyt nežádoucích příhod ILD 1,4 % (10) pacientů ve skupině léčené gefitinibem vs 1,1 % (8) pacientů ve skupině léčené docetaxelem. Jeden případ ILD byl smrtelný a vyskytl se u pacienta léčeného gefitinibem.

Ve studii ISEL byl výskyt nežádoucích příhod ILD v celkové populaci asi 1 % u obou léčených skupin. Většina hlášených nežádoucích příhod ILD byla u pacientů asijského etnika, přičemž výskyt ILD u pacientů asijského etnika užívajících gefitinib a placebo byl asi 3 %, resp. 4 %. Jeden případ ILD byl smrtelný a vyskytl se u pacienta užívajícího placebo.

V poregistrační observační studii v Japonsku (3350 pacientů) byl hlášen výskytILD u 5,8 % pacientů užívajících gefitinib. Podíl smrtelných nežádoucích příhodILD byl 38,6 %.

V otevřené části klinické studie fáze III (IPASS) u 1217 pacientů srovnávající přípravek IRESSA a kombinační chemoterapii karboplatina/paklitaxel jako léčbu první volby u vybraných pacientů s pokročilým NSCLC v Ásii byl výskyt nežádoucích příhodILD 2,6 % v rameni na IRESSA vs. 1,4 % v rameni karboplatina/paklitaxel.

4.9 Předávkování

Pro případ předávkování gefitinibem neexistuje žádný specifický léčebný postup, ani nebyly stanoveny možné příznaky předávkování. V klinických studiích fáze I však byl omezený počet pacientů léčen denními dávkami až 1000 mg. Bylo pozorováno zvýšení četnosti výskytu a závažnosti některých nežádoucích účinků, zejména průjmu a kožní vyrážky. Nežádoucí účinky související s předávkováním by měly být léčeny symptomaticky; zejména závažný průjem by měl být léčen vhodným způsobem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory proteinkinázy; ATC kód: L01XE02

Mechanismus účinku

Epidermální růstový faktor (EGF) a jeho receptor (EGFR [HER1; ErbB-1]) byly identifikovány jako klíčové faktory v procesu buněčného růstu a proliferace normálních a nádorových buněk. Aktivační mutace EGFR v rakovině buňce jsou důležitým faktorem pro podporu růstu nádorových buněk, blokádu apoptózy, zvýšenou produkci angiogenních faktorů a podporu procesu metastazování.

Gefitinib je malá molekula, selektivní inhibitor tyrozinkinázy receptoru pro epidermální růstový faktor a je účinnou léčbou pro pacienty s aktivační mutací EGFR-TK bez ohledu na linii léčby. Nebyla prokázána klinicky relevantní aktivita u pacientů bez známé mutace genu pro EGFR-TK.

První linie léčby

Randomizovaná klinická studie fáze III, první linie, studie IPASS provedená u 1217 pacientů z Asie¹ s pokročilým (stádium IIIB nebo IV) NSCLC, histologicky potvrzeným adenokarcinomem, dříve mírní kuřáci (zanechali kouření před ≥ 15 roky a kouřili ≤ 10 roků) nebo nekuřáci (viz Tabulka 2).

¹ Čína, Hong-Kong, Indonézie, Japonsko, Filipíny, Singapur, Thajvan, Thajsko.

Tabulka 2 Výsledky účinnosti pro gefitinib vs karboplatina/paklitaxel ze studie IPASS

Populace	N	Výskyt objektivní odpovědi a 95% interval spolehlivosti pro rozdíl mezi léčbami ^a	Primární cílový parametr účinnosti Přežití bez progres ^{ab}	Celkové přežití ^{abc}
Celá	1217	43,0 % vs 32,2 % [5,3 %, 16,1 %]	HR 0,74 [0,65-0,85] 5,7 m vs 5,8 m p<0.0001	HR 0,91 [0,76-1,10] 18,6 m vs 17,3 m

Populace	N	Výskyt objektivní odpovědi a 95% interval spolehlivosti pro rozdíl mezi léčbami ^a	Primární cílový parametr účinnosti Přežití bez progresse ^{ab}	Celkové přežití ^{abc}
Aktivační mutace EGFR	261	71,2 % vs 47,3 % [12,0 %, 34,9 %]	HR 0,48 [0,36-0,64] 9,5 m vs 6,3 m p<0.0001	HR 0,78 [0,50-1,20] NR vs 19,5 m
Bez aktivační mutace EGFR	176	1,1 % vs 23,5 % [-32,5 %, -13,3 %]	HR 2,85 [2,05-3,98] 1,5 m vs 5,5 m p<0.0001	HR 1,38 [0,92-2,09] 12,1 m vs 12,6 m

^a Uvedené hodnoty jsou pro IRESSA vs karboplatina/paklitaxel.

^b "m" je medián v měsících. Čísla v hranatých závorkách jsou pro 95% interval spolehlivosti pro HR.

^c Z časné analýzy, sledování celkové doby přežití probíhá.

N počet randomizovaných pacientů

HR poměr rizik (poměr rizik < 1 je ve prospěch IRESSA)

NR nebylo dosaženo

Hodnocení kvality života se lišilo podle stavu mutace EGFR. U pacientů s aktivační mutací EGFR došlo u významně většího počtu pacientů léčených přípravkem IRESSA ke zlepšení kvality života a příznaků karcinomu plic ve srovnání s karboplatinou/paklitaxelem (viz Tabulka 3).

Tabulka 3 Výsledky hodnocení kvality života pro gefitinib vs. karboplatina/paklitaxel ve studii IPASS

Populace	N	FACT-L míra zlepšení QoL ^a %	LCS míra zlepšení symptomů ^a %
Celá	1151	(48,0% vs 40,8%) p=0.0148	(51,5% vs 48,5%) p=0,3037
Aktivační mutace EGFR	259	(70,2% vs 44,5%) p<0.0001	(75,6% vs 53,9%) p=0.0003
Bez aktivační mutace EGFR	169	(14,6% vs 36,3%) p=0,0021	(20,2% vs 47,5%) p=0,0002

Výsledky "Trial outcome index" podporovaly výsledky FACT-L a LCS

^a Uvedené hodnoty jsou pro IRESSA vs karboplatina/paklitaxel

N Počet pacientů hodnotitelných v analýze kvality života.

QoL Kvalita života.

FACT-L Funkční hodnocení protinádorové léčby – plicí.

LCS Podškála pro plicní nádory

Předlčení pacientů

Randomizovaná klinická studie fáze III, studie INTEREST, provedená u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC, kteří dříve podstoupili chemoterapii na bázi platiny. V ceé

populaci nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl pro celkové přežití, přežití bez progresu a výskyt objektivní odpovědi pro gefitinib a docetaxel (75 mg/m²) (viz Tabulka 4).

Tabulka 4 Výsledky účinnosti pro gefitinib vs docetaxel ve studii INTEREST

Populace	N	Výskyt objektivní odpovědi a 95% interval spolehlivosti pro rozdíl mezi léčbami ^a	Přežití bez progresu ^{ab}	Primární cílový parametr účinnosti celkové přežití ^{ab}
Celá	1466	9,1 % vs 7,6 % [-1,5 %, 4,5 %]	HR 1,04 [0,93-1,18] 2,2 m vs 2,7 m p=0,4658	HR 1,020 [0,905-1,150] ^b 7,6 m vs 8,0 m p=0,7332
Aktivační mutace EGFR	44	42,1 % vs 21,1 % [-8,2 %, 46,0 %]	HR 0,16 [0,05-0,49] 7,0 m vs 4,1 m p=0,0012	HR 0,83 [0,41-1,67] 14,2 m vs 16,6 m p=0,6043
Bez aktivační mutace EGFR	253	6,6 % vs 9,8 % [-10,5 %, 4,4 %]	HR 1,24 [0,94-1,64] 1,7 m vs 2,6 m p=0,1353	HR 1,02 [0,78-1,33] 6,4 m vs 6,0 m p=0,9131
Asijské etnikum ^c	323	19,7 % vs 8,7 % [3,1 %, 19,2 %]	HR 0,83 [0,64-1,08] 2,9 m vs 2,8 m p=0,1746	HR 1,04 [0,80-1,35] 10,4 m vs 12,2 m p=0,7711
Neasijské etnikum	1143	6,2 % vs 7,3 % [-4,3 %, 2,0 %]	HR 1,12 [0,98-1,28] 2,0 m vs 2,7 m p=0,1041	HR 1,01 [0,89-1,14] 6,9 m vs 6,9 m p=0,9259

^a Uvedené hodnoty jsou pro IRESSA vs docetaxel.

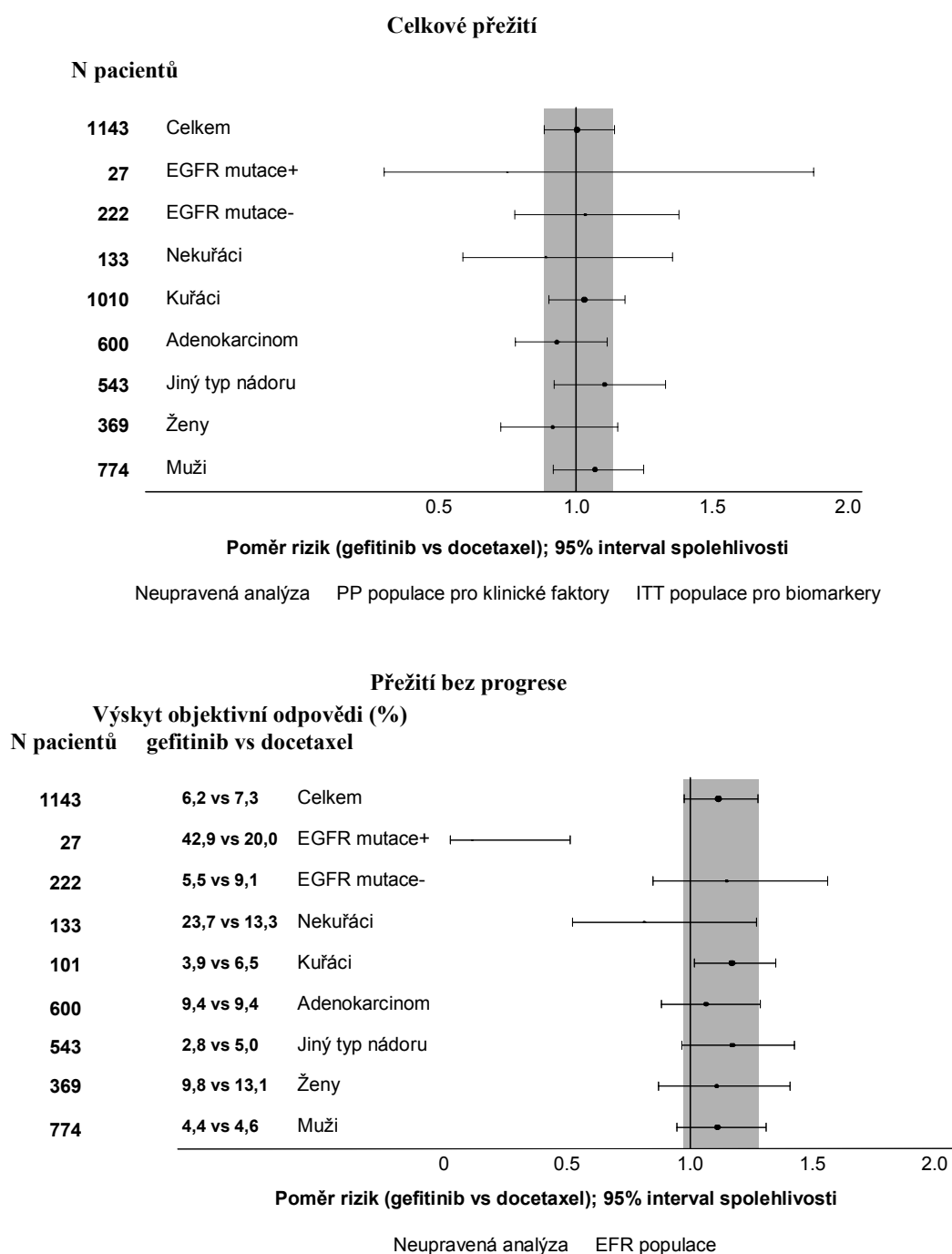
^b "m" je medián v měsících. Čísla v hranatých závorkách jsou pro 96% interval spolehlivosti pro celkové přežití pro HR v celé populaci a pro 95% interval spolehlivosti pro HR pro ostatní případy.

^c Interval spolehlivosti zcela pod hranicí "non inferiority" 1,154.

N Počet randomizovaných pacientů.

HR poměr rizik (poměr rizik < 1 je ve prospěch IRESSA)

Obrázky 1 a 2 Výsledky účinnost v podskupinách neasijského etnika ve studii INTEREST (N = počet randomizovaných pacientů)



Randomizovaná klinická studie fáze III, studie ISEL, byla provedena u pacientů s pokročilým NSCLC, kteří byli již dříve léčeni jedním až dvěma režimy chemoterapie a neodpovídali na poslední režim nebo režim netolerovali. Gefitinib a nejlepší podpůrná léčba byly srovnávány s placebem plus nejlepší podpůrná léčba. IRESSA neprodloužila přežití v celé populaci. Výsledky přežití se lišily podle vztahu ke kouření a podle rasové příslušnosti (viz Tabulka 5).

Tabulka 5 Výsledky účinnosti pro gefitinib vs placebo ve studii ISEL

Populace	N	Výskyt objektivní odpovědi a 95% interval spolehlivosti pro rozdíl mezi léčbami ^a	Doba do selhání léčby ^{ab}	Primární cílový parametr účinnosti celkové přežití ^{abc}
Celá	1692	8,0 % vs 1,3 % [4,7 %, 8,8 %]	HR 0,82 [0,73-0,92] 3,0 m vs 2,6 m p=0,0006	HR 0,89 [0,77-1,02] 5,6 m vs 5,1 m p=0,0871
Aktivační mutace EGFR	26	37,5 % vs 0 % [-15,1 %, 61,4 %]	HR 0,79 [0,20-3,12] 10,8 m vs 3,8 m p=0,7382	HR NC NR vs 4,3 m
Bez aktivační mutace EGFR	189	2,6 % vs 0 % [-5,6 %, 7,3 %]	HR 1,10 [0,78-1,56] 2,0 m vs 2,6 m p=0,5771	HR 1,16 [0,79-1,72] 3,7 m vs 5,9 m p=0,4449
Nekuřák	<u>375</u>	18,1 % vs 0 % [12,3 %, 24,0 %]	HR 0,55 [0,42-0,72] 5,6 m vs 2,8 m p<0,0001	HR 0,67 [0,49-0,92] 8,9 m vs 6,1 m p=0,0124
Kuřák	1317	5,3 % vs 1,6 % [1,4 %, 5,7 %]	HR 0,89 [0,78-1,01] 2,7 m vs 2,6 m p=0,0707	HR 0,92 [0,79-1,06] 5,0 m vs 4,9 m p=0,2420
Asijské etnikum ^d	342	12,4 % vs 2,1 % [4,0 %, 15,8 %]	HR 0,69 [0,52-0,91] 4,4 m vs 2,2 m p=0,0084	HR 0,66 [0,48-0,91] 9,5 m vs 5,5 m p=0,0100
Neasijské etnikum	1350	6,8 % vs 1,0 % [3,5 %, 7,9 %]	HR 0,86 [0,76-0,98] 2,9 m vs 2,7 m p=0,0197	HR 0,92 [0,80-1,07] 5,2 m vs 5,1 m p=0,2942

^a Zobrazené hodnoty jsou pro IRESSA vs placebo.

^b "m" je medián v měsících. Čísla v hranatých závorkách jsou pro 95% interval spolehlivosti pro HR.

^c Stratifikovaný log-rank test pro celou populaci, jinak cox model proporcionálních rizik.

^d Asijská populace s vyloučením pacientů indického původu je charakterizována podle rasového původu a nikoliv podle místa narození.

N Počet randomizovaných pacientů.

NC Nebylo počítáno pro celkové přežití HR, neboť počet příhod byl příliš malý.

NR nedosaženo/nedosáhl

HR poměr rizik (poměr rizik < 1 je ve prospěch IRESSA)

Stav mutace EGFR a klinické charakteristiky

Multivariační analýzou u 786 pacientů kavkazské populace ze studií s gefitinibem* (viz Tabulka 6) bylo prokázáno, že klinické charakteristiky nekuřák/nekuřačka, histologicky adenokarcinom a ženské

pohlaví jsou nezávislými předpovědními charakteristikami pro přítomnost aktivované mutace EGFR. Asijské etnikum má též vyšší výskyt nádorů s aktivovanou mutací EGFR (viz Tabulky 4 a 5).

*Tabulka 6 Souhrn multivariační logistické regresní analýzy zaměřené na identifikaci charakteristik, které nezávisle predikují přítomnost mutací EGFR u 786 pacientů bělošské populace**

Faktory predikující přítomnost aktivační mutace EGFR	p-hodnota	Pravděpodobnost aktivační mutace EGFR	Pozitivní predikční hodnota (9,5 % celé populace má aktivační mutaci EGFR (M+))
Kouření	<0.0001	6,5krát vyšší u nekuřáků než u kuřáků	28/70 (40 %) nekuřáků je M+ 47/716 (7 %) kuřáků je M+
Histologie	<0.0001	4,4krát vyšší u adenokarcinomu než u jiných typů	63/396 (16 %) pacientů s histologicky adenokarcinomem je M+ 12/390 (3 %) pacientů s histologicky jiným typem je M+
Pohlaví	0.0397	1,7krát vyšší u žen než u mužů	40/235 (17 %) žen je M+ 35/551 (6 %) mužů je M+

* Z následujících klinických studií: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání gefitinibu je absorpce poměrně pomalá a maximálních koncentrací gefitinibu v plazmě je dosaženo obvykle 3 až 7 hodin po podání. Průměrná absolutní biologická dostupnost u pacientů s karcinomem je 59 %. Expozice gefitinibu není významně ovlivněna jídlem. Ve studii se zdravými dobrovolníky, kdy bylo žaludeční pH udržováno nad hodnotou pH5, byla expozice gefitinibu snížena o 47 %, pravděpodobně kvůli snížené rozpustnosti gefitinibu v žaludku (viz bod 4.4 a 4.5).

Distribuce

Průměrný distribuční objem gefitinibu v ustáleném stavu je 1400 l, což naznačuje rozsáhlou distribuci do tkání. Vazba na plazmatické bílkoviny je asi 90 %. Gefitinib se váže na sérový albumin a na kyselý alfa-1-glykoprotein.

Studie *in vitro* ukazují, že gefitinib je substrátem pro membránový transportní protein Pgp.

Metabolismus

Data *in vitro* ukazují, že hlavními izoenzymy P450, které se podílejí na oxidačním metabolismu gefitinibu, jsou CYP3A4 a CYP2D6.

Studie *in vitro* prokázaly, že gefitinib má pouze omezený potenciál inhibovat CYP2D6. Ve studiích na zvířatech gefitinib neprokázal vliv na indukci enzymů a žádnou významnou inhibici (*in vitro*) jakéhokoliv jiného izoenzymu cytochromu P450.

Gefitinib je u lidí intenzivně metabolizován. Pět metabolitů bylo plně identifikováno v exkretech a osm v plazmě. Hlavním identifikovaným metabolitem je O-desmetylgefitinib, který je čtrnáctkrát méně účinný v inhibici buněčného růstu stimulovaného EGFR a nemá žádnou inhibiční aktivitu na růst nádorových buněk u myši. Je tedy nepravděpodobné, že by přispíval ke klinické účinnosti gefitinibu.

In vitro bylo prokázáno, že tvorba O-desmetylgefitinibu probíhá prostřednictvím CYP2D6. Úloha CYP2D6 v metabolické clearance gefitinibu byla hodnocena v klinické studii u zdravých dobrovolníků se stanoveným genotypem CYP2D6. U pomalých metabolizátorů nebyla vytvořena měřitelná hladina O-desmetylgefitinibu. Rozsah expozice gefitinibu dosažený ve skupině rychlých a

pomalých metabolizátorů byl široký a vzájemně se překrýval, ale průměrná expozice gefitinibu byla dvakrát vyšší ve skupině pomalých metabolizátorů. Vyšší průměrná expozice, které může být dosaženo u jedinců bez aktivního izoenzymu CYP2D6, může být klinicky relevantní, protože nežádoucí účinky jsou spojené s dávkou a expozicí.

Eliminace

Gefitinib je vylučován převážně ve formě metabolitů stolicí, renální eliminace gefitinibu a jeho metabolitů je menší než 4 % z podané dávky.

Celková plazmatická clearance gefitinibu je přibližně 500 ml/min a průměrný terminální poločas eliminace je u pacientů s karcinomem 41 hodin. Podávání gefitinibu jednou denně vedlo k 2 až 8násobné kumulaci a ustálené expozice bylo dosaženo po 7 až 10 dávkách. V ustáleném stavu jsou plazmatické koncentrace udržovány v rozsahu 2 až 3násobku v průběhu 24hodinového dávkového intervalu.

Zvláštní skupiny pacientů

Analýzy farmakokinetických údajů pacientů s karcinomem plic neprokázaly vztah mezi minimální předpokládanou koncentrací léčiva v ustáleném stavu a věkem pacienta, tělesnou hmotností, pohlavím, rasou nebo clearance kreatininu (vyšší než 20 ml/min).

Jaterní poškození

V otevřené klinické studii fáze I zkoumající účinky jedné dávky 250 mg gefitinibu u pacientů s mírným, středně závažným nebo závažným poškozením jater způsobeným cirhózou (dle klasifikace Child-Pugh) byl zaznamenán nárůst expozice ve všech skupinách ve srovnání se zdravou kontrolní populací. U pacientů se středně závažným nebo závažným poškozením jater bylo pozorováno průměrně 3,1násobné zvýšení expozice gefitinibu. Žádný z pacientů neměl karcinom, všichni měli cirhózu a někteří měli hepatitidu. Zvýšení expozice může být klinicky relevantní, protože nežádoucí účinky souvisejí s dávkou a expozicí gefitinibu.

Gefitinib byl hodnocen v klinické studii prováděné u 41 pacienta se solidním nádorem a normální funkcí jater nebo se středně závažným či závažným poškozením jater (klasifikace na podkladě obecných kritérií toxicity pro AST, alkalickou fosfatázu a bilirubin) v důsledku jaterních metastáz. Bylo prokázáno, že po podání 250 mg gefitinibu denně byl čas do dosažení ustáleného stavu, celková plazmatická clearance ($C_{max,ss}$) a expozice v ustáleném stavu (AUC_{24ss}) podobná ve skupině s normální a mírně poškozenou funkcí jater. Údaje získané u 4 pacientů se závažnou dysfunkcí jater způsobenou jaterními metastázami naznačily, že expozice v ustáleném stavu u těchto pacientů je podobná expozici u pacientů s normální jaterní funkcí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Dále jsou uvedeny nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, avšak byly pozorovány u laboratorních zvířat při expozicích podobných klinickým expozicím, a s možnou relevancí ke klinickému použití:

- Atrofie epitelu rohovky a průsvitnost rohovky
- Nekróza ledvinných papil
- Hepatocelulární nekróza a eosinofilní sinusoidální infiltrace makrofágy

Údaje ze studií *in vitro* naznačují, že gefitinib má potenciál inhibovat srdeční repolarizaci (tj. QT interval). Klinická významnost těchto nálezů není známa.

U samic potkanů bylo pozorováno snížení plodnosti při dávce 20 mg/kg/den.

Publikované studie ukázaly, že geneticky modifikované myši, které neexprimovaly EFGR, mají vývojové vady týkající se epiteliální nezralosti různých orgánů, včetně kůže, gastrointestinálního traktu a plic. Jestliže byl gefitinib podáván potkanům během organogeneze, nebyl nalezen vliv na embryofetální vývoj při nejvyšší dávce (30 mg/kg/den), avšak u králíků byla snížena hmotnost plodů

při dávkách 20 mg/kg/den a vyšších. U žádného z obou druhů nebyla nalezena malformace plodů způsobená léčivem. Jestliže byl gefitinib podáván samicím potkanů v průběhu březosti a vrhu, došlo ke snížení počtu přežívajících mláďat při dávce 20 mg/kg/den.

Po perorálním podáváním značeného C¹⁴ gefitinibu kojícím samicím potkanů po dobu 14 dní od vrhu byly koncentrace radioaktivity v mateřském mléce 11-19krát vyšší než v krvi.

Nebyl prokázán genotoxický potenciál gefitinibu.

Dvouletá studie kancerogenity u potkanů prokázala malé, ale statisticky významné, zvýšení výskytu hepatocelulárního adenomu u samců i samic a hemangiosarkom mezenterické mízní uzliny u samic pouze při nejvyšší dávce (10 mg/kg/den). Hepatocelulární adenomy byly také pozorovány ve 2leté studii kancerogenity u myši, která prokázala malé zvýšení výskytu tohoto nálezu u samců se střední dávkou a u samců i samic s nejvyšší dávkou. Účinek dosáhl statistické významnosti u samic, ale nikoliv u samců. Hladiny, které u myši a potkanů nevedou k žádným nežádoucím účinkům (NOAEL), neumožňují stanovit bezpečnostní rozmezí při klinických expozicích. Klinická významnost těchto nálezů není známa.

Výsledky studie *in vitro* na fototoxicitu ukázaly, že gefitinib může mít fototoxický potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

monohydrát laktosy
mikrokrytalická celulóza (E460)
kroskarmelosa
povidon (K29-32) (E1201)
natrium-lauryl-sulfát
magnesium-stearát

Potah tablety:

hypromelosa (E464)
makrogol 300
oxid titaničitý (E171)
žlutý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC/Al blistr obsahující 10 tablet.

Tři blistry jsou uzavřeny v hliníkové laminované fólii v krabičce.

Velikost balení: 30 potahovaných tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními předpisy.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/09/526/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

24.6.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

24.6.2009

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské
lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.