**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Фромпо 250 mg филмирани таблетки

Phrompo 250 mg film-coated tablets

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка таблетка съдържа 250 mg гефитиниб (gefitinib).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 163,5 mg лактоза монохидрат.

Всяка таблетка съдържа 1,9 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирани таблетки.

Кафяви, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки (с диаметър приблизително 11 mm) с вдлъбнато релефно означение „G9FB 250“ от едната страна.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

Фромпо е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с локално авансирал или метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC) с активиращи мутации на рецепторната тирозинкиназа за епидермалния растежен фактор (EGFR-TK) (вж. точка 4.4).

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението с Фромпо трябва да се започва и контролира от лекар с опит в употребата на противоракови терапии.

Дозировка

Препоръчителната дозировка на Фромпо е една таблетка от 250 mg веднъж дневно. Ако бъде пропусната доза, тя трябва да бъде приета веднага щом пациентът си спомни. Ако до следващия прием остават по-малко от 12 часа, пациентът не трябва да приема пропусната доза. Пациентите не трябва да приемат двойна доза (две дози едновременно), за да компенсират пропуснатата доза.

*Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Фромпо при деца на възраст под 18 години не са установени. Няма съответна употреба на гефитиниб в педиатричната популация за показанието NSCLC.

*Чернодробно увреждане*

Пациентите с умерено до тежко чернодробно увреждане (клас B или C по Child-Pugh) в резултат на цироза са с повишени плазмени концентрации на гефитиниб. Тези пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани за поява на нежелани събития. При пациенти с повишени стойности на аспартат аминотрансфераза (AST), алкална фосфатаза или билирубин в резултат на чернодробни метастази плазмените концентрации не са повишени (вж. точка 5.2).

*Бъбречно увреждане*

При пациентите с нарушена бъбречна функция при креатининов клирънс > 20 ml/min не се налага коригиране на дозата. Има ограничени данни при пациенти с креатининов клирънс ≤ 20 ml/min и при такива пациенти се препоръчва повишено внимание (вж. точка 5.2).

*Старческа възраст*

Не е необходимо коригиране на дозата в зависимост от възрастта на пациента (вж. точка 5.2).

*Бавни метаболизатори на CYP2D6*

При пациенти, за които е известно, че са с генотип на бавни метаболизатори на CYP2D6, не се налага коригиране на дозата, но те трябва да бъдат внимателно проследявани за поява на нежелани събития (вж. точка 5.2).

*Коригиране на дозата поради токсичност*

Състоянието на пациенти с трудно поносима диария или кожни нежелани реакции може да се управлява успешно чрез кратко (до 14 дни) прекъсване на терапията, последвано от възстановяване на дозата от 250 mg (вж. точка 4.8). При пациенти, които не могат да понасят лечението след прекъсването на терапията, гефитиниб трябва да се спре и да се обмисли алтернативно лечение.

Начин на приложение

Таблетката може да се приема перорално със или без храна, приблизително по едно и също време всеки ден. Таблетката може да се погълне цяла с малко вода или, ако приемът на цели таблетки не е възможен, таблетките могат да се прилагат диспергирани във вода (негазирана вода). Не трябва да се използват други течности. Без да се разчупва, таблетката трябва да се пусне в половин чаша питейна вода. Чашата трябва да се разклаща от време на време, докато таблетката се диспергира (това може да отнеме до 20 минути). Дисперсията трябва да се изпие веднага след като таблетката се диспергира (т.е. в рамките на 60 минути). Чашата трябва да се изплакне с половин чаша вода, която също трябва да се изпие. Дисперсията може да се приложи и през назогастрална сонда или гастростомна тръба.

**4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Кърмене (вж. точка 4.6).

**4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Като се има предвид употребата на Фромпо за лечение на локално авансирал или метастатичен NSCLC, важно е да се направи оценка на EGFR-мутационния статус на туморната тъкан за всички пациенти. Ако туморната проба не е годна за оценка, тогава може да се използва проба за циркулираща туморна ДНК (ctDNA), получена от кръв (плазма).

За определянето на EGFR-мутационния статус на тумори или ctDNA трябва да се използва(т) само ясен(ни), надежден(ни) и чувствителен(ни) тест(ове) с доказана полза, за да се избегне получаването на фалшиво отрицателни или фалшиво положителни резултати (вж. точка 5.1).

*Интерстициална белодробна болест (ИББ)*

При 1,3% от пациентите, приемащи гефитиниб, е наблюдавана интерстициална белодробна болест (ИББ), която може да започне остро и в някои случаи е имала летален изход (вж. точка 4.8). Ако при пациентите се наблюдава влошаване на респираторните симптоми като диспнея, кашлица и висока температура, приемът на Фромпо трябва да се прекъсне и пациентът трябва да бъде изследван своевременно. Ако се потвърди ИББ, приемът на Фромпо трябва да се преустанови и пациентът трябва да получи съответното лечение.

В японско фармакоепидемиологично контролирано проучване, базирано на конкретни случаи, при 3159 пациенти с NSCLC, лекувани с гефитиниб или химиотерапия, които са проследявани в продължение на 12 седмици, са установени следните рискови фактори за развитие на ИББ (без значение дали пациентът е бил лекуван с гефитиниб или с химиотерапия): тютюнопушене, лош функционален статус (PS ≥ 2 по скалата на Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)), данни от КТ сканиране за редуциран белодробен паренхим (≤ 50%), новодиагностициран NSCLC (< 6 месеца), предшестваща ИББ, напреднала възраст (≥ 55 години) и съпътстващо сърдечно заболяване. Повишен риск от развитие на ИББ при лечение с гефитиниб в сравнение с лечението с химиотерапия е наблюдаван през първите 4 седмици от лечението (коригирано съотношение на шансовете (odds ratio, OR) 3,8; 95% ДИ 1,9 до 7,7); след това относителният риск е по-нисък (коригирано OR 2,5; 95% ДИ 1,1 до 5,8). Рискът от смъртност при пациентите, които са развили ИББ по време на лечение с гефитиниб или химиотерапия, е по-висок при пациентите със следните рискови фактори: тютюнопушене, данни от КТ сканиране за редуциран белодробен паренхим (≤ 50%), предшестваща ИББ, напреднала възраст (≥ 65 години) и обширна локализация в близост до плеврата (≥ 50%).

*Хепатотоксичност и чернодробно увреждане*

Наблюдавани са отклонения в резултатите от изследванията на чернодробната функция (включително повишаване на нивата на аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза и билирубин), които се проявяват нечесто като клинична картина на хепатит (вж. точка 4.8). Има изолирани съобщения за чернодробна недостатъчност, която в някои случаи е довела до летален изход. Поради това се препоръчва периодично извършване на изследване на чернодробната функция. Гефитиниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леки до умерени промени в чернодробната функция. Ако промените са тежки, трябва да се обмисли спиране на приема.

Установено е, че нарушената чернодробна функция в резултат на цироза води до повишаване на плазмената концентрация на гефитиниб (вж. точка 5.2).

*Взаимодействия с други лекарствени продукти*

Индукторите на CYP3A4 могат да ускорят метаболизирането на гефитиниб и да доведат до понижаване на плазмената му концентрация. Поради това едновременният прием на гефитиниб с индуктори на CYP3A4 (напр. фенитоин, карбамазепин, рифампицин, барбитурати или билкови препарати, съдържащи жълт кантарион/*Hypericum perforatum*) може да намали ефикасността на лечението и трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

При отделни пациенти с генотип на бавни метаболизатори на CYP2D6 лечението с мощен инхибитор на CYP3A4 може да доведе до повишаване на плазмените нива на гефитиниб. При започване на лечение с инхибитор на CYP3A4 пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за нежелани реакции от гефитиниб (вж. точка 4.5).

При някои пациенти, приемащи варфарин и гефитиниб, се съобщава за повишаване на международното нормализирано отношение (INR) и/или за събития, свързани с кървене (вж. точка 4.5). Пациентите, приемащи едновременно варфарин и гефитиниб, трябва да бъдат проследявани редовно за промени в протромбиновото време (PT) или в INR.

Лекарствени продукти като инхибитори на протонната помпа и h2-антагонисти, предизвикващи значимо и трайно повишаване на стомашното pH, могат да доведат до понижаване на бионаличността и плазмените концентрации на гефитиниб и следователно да намалят ефикасността му. При редовен прием на антиациди във време, близо до приема на гефитиниб, може да се наблюдава сходен ефект (вж. точки 4.5 и 5.2).

Данните от клинични изпитвания фаза II, в които гефитиниб и винорелбин са използвани едновременно, показват, че гефитиниб може да потенцира неутропеничния ефект на винорелбин.

*Допълнителни предпазни мерки при употреба*

Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да потърсят медицинска помощ при тежка или персистираща диария, гадене, повръщане или анорексия, тъй като тези състояния могат индиректно да доведат до дехидратация. Тези симптоми трябва да бъдат управлявани според клиничните показания (вж. точка 4.8).

Пациентите с признаци и симптоми, предполагащи кератит – остро или влошаващо се: възпаление на окото, сълзене, чувствителност към светлина, замъглено зрение, болка в очите и/или зачервяване на очите, трябва незабавно да бъдат насочвани към специалист офталмолог.

Ако се потвърди диагнозата улцерозен кератит, лечението с гефитиниб трябва да се прекъсне, а ако симптомите не отзвучат или ако при възобновяване на лечението с гефитиниб рецидивират, трябва да се обмисли трайното му спиране.

В изпитване фаза І/ІІ за проучване на употребата на гефитиниб и лъчетерапия при педиатрични пациенти с новооткрит глиом на мозъчния ствол или непълно резециран супратенториален злокачествен глиом са съобщени 4 случая (1 с летален изход) на кръвоизливи в централната нервна система (ЦНС) при включените 45 пациенти. Допълнително е съобщен още един случай на кръвоизлив в ЦНС при дете с епендимом, включено в изпитване на монотерапия с гефитиниб. Не е установен повишен риск от мозъчен кръвоизлив при възрастни пациенти с NSCLC, получаващи гефитиниб.

Съобщават се случаи на стомашно-чревна перфорация при пациенти, приемащи гефитиниб. В повечето случаи това е свързано с други известни рискови фактори, включително едновременно приемане на лекарства като стероиди или НСПВС, анамнеза за ГИ язва, възраст, тютюнопушене или чревни метастази на местата на перфорация.

*Фромпо съдържа лактоза*

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

*Фромпо съдържа кроскармелоза натрий и натриев лаурилсулфат*

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в доза, т.е. може да се каже, че практикически не съдържа натрий.

**4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Гефитиниб се метаболизира от изоензима CYP3A4 на цитохром P450 (предимно) и от CYP2D6.

*Активни вещества, които могат да повишат плазмените концентрации на гефитиниб*

Проучванията *in vitro* показват, че гефитиниб е субстрат на р-гликопротеина (Pgp). От наличните данни не се предполага проява на клинични последствия от този *in vitro* резултат.

Веществата, които инхибират CYP3A4, могат да понижат клирънса на гефитиниб. Едновременният прием на мощни инхибитори на активността на CYP3A4 (напр. кетоконазол, позаконазол, вориконазол, протеазни инхибитори, кларитромицин, телитромицин) може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на гефитиниб. Повишаването може да е клинично значимо, тъй като нежеланите реакции са свързани с дозата и експозицията. Повишаването може да е по-изразено при отделни пациенти с генотип на бавни метаболизатори на CYP2D6. При здрави доброволци предшестващият прием на итраконазол (мощен инхибитор на CYP3A4) води до повишаване на средната AUC на гефитиниб с 80%. При едновременно лечение с мощни инхибитори на CYP3A4 пациентът трябва да бъде внимателно проследяван за нежелани реакции от гефитиниб.

Няма данни за едновременно лечение с инхибитор на CYP2D6, но мощните инхибитори на този ензим могат да предизвикат приблизително двукратно повишаване на плазмената концентрация на гефитиниб при бързи метаболизатори на CYP2D6 (вж. точка 5.2). При започване на едновременно лечение с мощен инхибитор на CYP2D6 пациентът трябва да бъде внимателно проследяван за нежелани реакции.

*Активни вещества, които могат да намалят плазмените концентрации на гефитиниб*

Веществата, които индуцират CYP3A4, могат да ускорят метаболизирането и да понижат плазмените концентрации на гефитиниб и следователно да намалят ефикасността му. Едновременният прием с лекарствени продукти, които индуцират CYP3A4 (напр. фенитоин, карбамазепин, рифампицин, барбитурати или жълт кантарион/*Hypericum perforatum*), трябва да се избягва. При здрави доброволци предшестващият прием на рифампицин (мощен индуктор на CYP3A4) води до понижаване на средната AUC на гефитиниб с 83% (вж. точка 4.4).

Вещества, които предизвикват значимо и трайно повишаване на стомашното pH, могат да предизвикат понижаване на плазмените концентрации на гефитиниб и следователно да намалят ефикасността му. Краткодействащите антиациди във високи дози може да имат сходен ефект, ако се приемат редовно и близо по време до приема на гефитиниб. При здрави доброволци едновременният прием на гефитиниб с ранитидин в доза, която води до трайно повишаване на стомашното pH ≥ 5, води до понижаване на средната AUC на гефитиниб с 47% (вж. точки 4.4 и 5.2).

*Активни вещества, чиито плазмени концентрации могат да бъдат променени от гефитиниб*

Проучванията *in vitro* показват, че гефитиниб има ограничен инхибиторен потенциал по отношение на CYP2D6. В клинично изпитване при пациенти гефитиниб e прилаган заедно с метопролол (субстрат на CYP2D6). Това води до повишаване на експозицията на метопролол с 35%. Такова повишаване може да бъде потенциално значимо при субстрати на CYP2D6 с тесен терапевтичен индекс. Когато се обмисля едновременно приложение на субстрати на CYP2D6 и гефитиниб, трябва да се има предвид корекция на дозата на субстрата на CYP2D6, особено при продукти с тесен терапевтичен прозорец.

*In vitro* гефитиниб инхибира транспортния протеин BCRP, но клиничното значение на този резултат е неизвестно.

*Други потенциални взаимодействия*

Има съобщения за повишаване на INR и/или за събития, свързани с кървене, при някои пациенти, които едновременно с гефитиниб приемат варфарин (вж. точка 4.4).

**4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да не забременяват по време на лечението.

Бременност

Липсват данни от употребата на гефитиниб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Фромпо не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Не е известно дали гефитиниб се екскретира в кърмата. Гефитиниб и метаболитите му кумулират в млякото на лактиращи плъхове (вж. точка 5.3). Гефитиниб е противопоказан в периода на кърмене и поради това при терапия с гефитиниб кърменето трябва да се преустанови (вж. точка 4.3).

**4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Има съобщения за астения по време на лечение с гефитиниб. Ето защо пациентите с този симптом трябва да подхождат с повишено внимание при шофиране или работа с машини.

**4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Обобщение на профила на безопасност

Сборният набор от данни от клиничните изпитвания фаза ІІІ ISEL, INTEREST и IPASS (2462 пациенти, лекувани с гефитиниб) показва, че нежеланите лекарствени реакции (НЛР), за които се съобщава най-често и които се проявяват при повече от 20% от пациентите, са диария и кожни реакции (включително обрив, акне, ксеродермия и пруритус). НЛР обикновено се появяват през първия месец от терапията и като цяло са обратими. Приблизително 8% от пациентите развиват тежки НЛР (от степен 3 или 4 според критериите за обща токсичност (СТС) на Националния раков институт на САЩ). При приблизително 3% от пациентите терапията е прекратена поради НЛР.

Интерстициална белодробна болест (ИББ) се развива при 1,3% от пациентите, често тежка (от степен 3 – 4 според СТС). Има съобщения за случаи с летален изход.

Табличен списък на нежеланите реакции

Профилът на безопасност, представен в таблица 1, се основава на програмата за клинично разработване на гефитиниб и на постмаркетинговия опит. Нежеланите реакции са групирани в категории по честота в таблица 1, а където е възможно – в зависимост от честотата на съобщенията за сравними нежелани събития в сборния набор от данни от клиничните изпитвания фаза ІІІ ISEL, INTEREST и IPASS (2462 пациенти, лекувани с гефитиниб).

Честотите на поява на нежеланите лекарствени реакции са определени според следната конвенция: много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100); редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 1 Нежелани реакции**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Нежелани реакции по системо-органен клас и честота** | | |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Много чести | Анорексия, лека или умерена  (степен 1 или 2 според СТС) |
| Нарушения на очите | Чести | Конюнктивит, блефарит и ксерофталмия\*, предимно леки (степен 1 според СТС) |
| Нечести | Ерозии на роговицата, обратими и понякога свързани с аберантен растеж на миглите |
| Кератит (0,12%) |
| Съдови нарушения | Чести | Кръвоизливи като епистаксис и хематурия |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Чести | Интерстициална белодробна болест (1,3%), често тежка (степен 3 – 4 според СТС).  Има съобщения за случаи с летален изход |
| Стомашно-чревни нарушения | Много чести | Диария, предимно лека или умерена (степен 1 или 2 според СТС) |
| Повръщане, предимно леко или умерено (степен 1 или 2 според СТС) |
| Гадене, предимно леко (степен 1 според СТС) |
| Стоматит, предимно лек по вид (степен 1 според СТС) |
| Чести | Дехидратация в резултат на диария, гадене, повръщане или анорексия |
| Ксеростомия\*, предимно лека  (степен 1 според СТС) |
| Нечести | Панкреатит |
| Стомашно-чревна перфорация |
| Хепатобилиарни нарушения | Много чести | Повишаване на нивата на аланинаминотрансфераза, предимно леко до умерено |
| Чести | Повишаване на нивата на аспартатаминотрансфераза, предимно леко до умерено |
| Повишаване на нивата на общ билирубин, предимно леко до умерено |
| Нечести | Хепатит\*\* |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Много чести | Кожни реакции, предимно леки или умерени (степен 1 или 2 според СТС) пустулозен обрив, понякога сърбящ, с ксеродермия, включително кожни фисури, на еритемна основа |
| Чести | Нарушение на ноктите |
| Алопеция |
|  |  | Алергични реакции (1,1%), включително ангиоедем и уртикария |
| Нечести | Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия |
| Редки | Булозни състояния, включващи токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson и еритема мултиформе |
| Кожен васкулит |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | Чести | Асимптоматично повишаване на нивата на серумен креатинин при лабораторни изследвания |
| Протеинурия |
| Цистит |
| Редки | Хеморагичен цистит |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Много чести | Астения, предимно лека  (степен 1 според СТС) |
| Чести | Пирексия |

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, свързани с отклонения в стойностите от лабораторните изследвания, е определена въз основа на броя на пациентите с промяна на съответния лабораторен показател с 2 или повече степени според СТС в сравнение с изходната стойност.

\*Тази нежелана реакция може да бъде свързана с други състояния с намалена секреция (предимно кожни реакции), наблюдавани при прием на гефитиниб.

\*\*Това включва изолирани съобщения за чернодробна недостатъчност, която в някои случаи е довела до летален изход.

*Интерстициална белодробна болест (ИББ)*

В изпитването INTEREST честотата на събитията от типа на ИББ е 1,4% (10 пациенти) в групата на гефитиниб *спрямо* 1,1% (8 пациенти) в групата на доцетаксел. Едно от събитията от типа на ИББ завършва летално, като се е появило при пациент, получаващ гефитиниб.

В изпитването ISEL честотата на събитията по типа на ИББ е приблизително 1% и в двата терапевтични рамена. Повечето съобщения за събития от типа на ИББ са при пациенти с азиатски произход, като честотите на ИББ при пациенти с азиатски произход, получаващи гефитиниб и плацебо, са съответно приблизително 3% и 4%. Едно от събитията от типа на ИББ завършва летално, като се е появило при пациент, получаващ плацебо.

В проучване за постмаркетингово наблюдение в Япония (включващо 3350 пациенти) честотата на събитията от типа на ИББ при пациенти, приемащи гефитиниб, е 5,8%. Процентът на събитията от типа на ИББ с летален изход е 38,6%.

В открито клинично изпитване фаза ІІІ (IPASS), сравняващо приложението на гефитиниб с двойна химиотерапия с карбоплатина/паклитаксел като лечение от първа линия при 1217 подбрани пациенти с авансирал NSCLC в Азия, честотата на събитията от типа на ИББ е 2,6% в терапевтичното рамо на гефитиниб спрямо 1,4% в терапевтичното рамо на карбоплатина/паклитаксел.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна Агенция по Лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Teл.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg.

**4.9 Предозиране**

При предозиране на гефитиниб няма специфично лечение. В клинични изпитвания фаза І обаче ограничен брой пациенти са лекувани с дневни дози до 1000 mg. Наблюдавана е повишена честота и по-голяма тежест на някои нежелани реакции, главно диария и кожни обриви. Нежеланите реакции, свързани с предозиране, трябва да се лекуват симптоматично; по-специално тежката диария трябва да бъде лекувана както е клинично показано. В едно проучване ограничен брой пациенти са били лекувани седмично с дози от 1500 mg до 3500 mg. В това проучване експозицията на гефитиниб не се повишава с повишаване на дозата, нежеланите събития са предимно леки до умерени по тежест и са в съответствие с познатия профил на безопасност на гефитиниб.

**5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

**5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, инхибитори на протеинкиназата;

АTC код: L01EB01

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Епидермалният растежен фактор (EGF) и неговият рецептор (EGFR [HER1; ErbB1]) са идентифицирани като ключови фактори в процеса на клетъчен растеж и пролиферация както при нормални, така и при ракови клетки. Активиращата EGFR мутация в раковите клетки е важен фактор, който подпомага растежа на туморните клетки, като блокира апоптозата, повишава продукцията на ангиогенни фактори и улеснява метастатичните процеси.

Гефитиниб е селективен инхибитор с ниска молекулна маса на рецепторната тирозинкиназа за епидермалния растежен фактор и е ефикасно средство за лечение при пациенти с тумори с активиращи мутации на EGFR-тирозинкиназния домен, независимо от терапевтичната линия. Не е установена клинично значима активност при пациенти с тумори, за които е известно, че са отрицателни за мутации на EGFR.

За често срещаните мутации, активиращи EGFR (делеции в екзон 19; L858R), има ясни данни за отговор, подкрепящи чувствителността към гефитиниб; например HR (95% ДИ) от 0,489 (0,336; 0,710) за преживяемост без прогресия при гефитиниб спрямо двойна химиотерапия [WJTOG3405]. Данните за отговор на гефитиниб са по-оскъдни при пациенти, чиито тумори съдържат по-редки мутации; наличните данни показват, че G719X, L861Q и S7681 са сенсибилизиращи мутации; а T790M самостоятелно или инсерции в екзон 20 самостоятелно са механизми за резистентност.

*Резистентност*

При повечето тумори при NSCLC със сенсибилизиращи мутации на киназата на EGFR се развива резистентност към лечението с гефитиниб, като медианата на времето до прогресия на заболяването е 1 година. При около 60% от случаите резистентността се свързва с вторична мутация в T790M и при тях тирозинкиназните инхибитори на рецепторите на епидермалния растежен фактор (EGFR TKI), насочени към T790M, могат да бъдат разглеждани като възможност за следваща линия на лечение. Други съобщавани потенциални механизми на резистентност след лечение със средства, блокиращи сигналите на EGFR, включват: байпас сигнализиране като генна амплификация на HER2 и MET и мутации в PIK3CA. Освен това се съобщава за фенотипна промяна към дребноклетъчен рак на белия дроб при 5 – 10% от случаите.

*Циркулираща туморна ДНК (ctDNA)*

В изпитването IFUM е направена оценка на мутационния статус на туморни и ctDNA проби, извлечени от плазмата, с помощта на набор Therascreen EGFR RGQ PCR (Qiagen). И двата вида проби – ctDNA и туморни – са били годни за оценка при 652 от 1060 скринирани пациенти. Обективната честота на отговор (ORR) при пациентите, които са положителни за туморни и ctDNA мутации, е 77% (95% ДИ: 66% до 86%), а при тези, които са положителни само за туморни мутации, е 60% (95% ДИ: 44% до 74%).

**Таблица 2 Обобщение на мутационния статус на изходното ниво за туморни и ctDNA проби при всички скриинирани пациенти, при които и двата вида проби са били годни за оценка**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показател** | **Определение** | **Степен на IFUM**  **% (ДИ)** | **IFUM**  **N** |
| Чувствителност | Съотношение на тумори с M+, които имат  M+ за ctDNA | 65,7 (55,8; 74,7) | 105 |
| Специфичност | Съотношение на тумори с M-, които имат M-  за ctDNA | 99,8 (99,0; 100,0) | 547 |

Тези данни са в съответствие с предварително планиран изследователски анализ на японска подгрупа в IPASS (Goto 2012). В това проучване за анализ на мутациите на EGFR с помощта на набор за изследване на мутации на EGFR (DxS) (N = 86) е използвана ctDNA, извлечена от серума, а не от плазмата. Чувствителността в проучването е 43,1%, а специфичността – 100%.

Клинична ефикасност и безопасност

*Лечение от първа линия*

Рандомизираното проучване фаза ІІІ за лечение от първа линия IPASS e проведено при пациенти в Азия1 с авансирал (стадий IIIB или IV) NSCLC с хистология на аденокарцином, бивши умерени пушачи (спрели да пушат преди > 15 години и пушили < 10 пакетогодини) или непушачи (вж. таблица 3).

1Китай, Хонконг, Индонезия, Япония, Малайзия, Филипини, Сингапур, Тайван и Тайланд.

**Таблица 3 Резултати за ефикасността на гефитиниб спрямо карбоплатина/паклитаксел от проучването IPASS**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Популация** | **N** | **Обективна честота на отговор и 95% ДИ за разликата между леченията а** | **Първична крайна точка – преживяемост без прогресия (PFS)а, б** | **Обща преживяемост а, б** |
| Общо | 1217 | 43,0% спрямо 32,2% [5,3%, 16,1%] | HR 0,74  [0,65; 0,85]  5,7 мес. спрямо 5,8 мес.  p < 0,0001 | HR 0,90  [0,79; 1,02]  18,8 мес. спрямо 17, 4 мес. p = 0,1087 |
| Положителни за мутации на EGFR | 261 | 71,2% спрямо 47,3% [12,0%; 34,9%] | HR 0,48  [0,36; 0,64]  9,5 мес. спрямо 6,3 мес. p < 0,0001 | HR 1,00  [0,76; 1,33]  21,6 мес. спрямо 21,9 мес. |
| Отрицателни за мутации на EGFR | 176 | 1,1% спрямо 23,5%  [-32,5%; -13,3%] | HR 2,85  [2,05; 3,98]  1,5 мес. спрямо 5,5 мес.  p < 0,0001 | HR 1,18  [0,86; 1,63]  11,2 мес. спрямо 12,7 мес. |
| Неизвестни за мутации на EGFR | 780 | 43,3% спрямо 29,2% [7,3%; 20,6%] | HR 0,68  [0,58 до 0,81]  6,6 мес. спрямо 5,8 мес. p < 0,0001 | HR 0,82  [0,70 до 0,96]  18,9 мес. спрямо 17,2 мес. |

а Представените стойности са за гефитиниб спрямо карбоплатина/паклитаксел.

б Със съкращението „мес.“ е обозначена медианата в месеци. Стойностите в средните скоби представляват 95% доверителни интервали за HR

N Брой рандомизирани пациенти.

HR Съотношение на риска (съотношения на риска < 1 обозначават предимство за гефитиниб).

Резултатите за качеството на живот се различават в зависимост от EGFR-мутационния статус. При пациенти, положителни за мутации на EGFR, качеството на живот и симптомите на рак на белия дроб се подобряват при значимо по-голям брой лекувани с гефитиниб пациенти, отколкото при лекуваните с карбоплатина/паклитаксел пациенти (вж. таблица 4).

**Таблица 4 Резултати за качеството на живот за гефитиниб спрямо карбоплатина/паклитаксел от проучването IPASS**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Популация** | **N** | **Подобрение на качеството на живот по FACT-L а**  **%** | **Подобрение на симптомите по LCS а**  **%** |
| Общо | 1151 | (48,0% спрямо 40,8%) p = 0,0148 | (51,5% спрямо 48,5%) p = 0,3037 |
| Положителни за мутации на EGFR | 259 | (70,2% спрямо 44,5%) p < 0,0001 | (75,6% спрямо 53,9%)  p = 0,0003 |
| Отрицателни за мутации на EGFR | 169 | (14,6% спрямо 36,3%) p = 0,0021 | (20,2% спрямо 47,5%) p = 0,0002 |

Стойностите от индекса на резултатите от изпитването подкрепят резултатите по FACT-L и LCS

а Представените стойности са за гефитиниб спрямо карбоплатина/паклитаксел.

N Брой пациенти, подходящи за оценка на качеството на живот при анализа

QoL Качество на живот

FACT-L Функционална оценка на противораковото лечение на рака на белия дроб

LCS Подскала за рак на белия дроб

В изпитването IPASS гефитиниб демонстрира превъзходство по отношение на PFS, ORR, QoL и облекчаването на симптомите, без значима разлика в общата преживяемост, в сравнение с карбоплатина/паклитаксел при предварително нелекувани пациенти с локално авансирал или метастатичен NSCLC, при чиито тумори са налични мутации, активиращи тирозинкиназата в EGFR.

*Предварително лекувани пациенти*

Рандомизираното проучване фаза ІІІ INTEREST е проведено при пациенти с локално авансирал или метастатичен NSCLC, предварително лекувани с химиотерапия на основата на платина. В общата популация не се наблюдава статистически значима разлика между гефитиниб и доцетаксел (75 mg/m2) по отношение на общата преживяемост, преживяемостта без прогресия и обективната честота на отговор (вж. таблица 5).

**Таблица 5 Резултати за ефикасността на гефитиниб спрямо доцетаксел от проучването INTEREST**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Популация** | **N** | **Обективна честота на отговор и 95% ДИ за разликата между леченията а** | **Преживяемост без прогресия аб** | **Първична крайна точка – обща преживяемостта аб** |
| Общо | 1466 | 9,1% спрямо 7,6%  [-1,5%; 4,5%] | HR 1,04  [0,93; 1,18]  2,2 мес. спрямо 2,7 мес.  p = 0,4658 | HR 1,020  [0,905; 1,150]в  7,6 мес. спрямо 8,0 мес.  p = 0,7332 |
| Положителни за  мутации на EGFR | 44 | 42,1% спрямо 21,1%  [-8,2%; 46,0%] | HR 0,16  [0,05; 0,49]  7,0 мес. спрямо 4,1 мес.  p = 0,0012 | HR 0,83  [0,41; 1,67]  14,2 мес. спрямо 16,6 мес.  p = 0,6043 |
| Отрицателни за  мутации на EGFR | 253 | 6,6% спрямо 9,8%  [-10,5%; 4,4%] | HR 1,24  [0,94; 1,64]  1,7 мес. спрямо 2,6 мес.  p = 0,1353 | HR 1,02  [0,78; 1,33]  6,4 мес. спрямо 6,0 мес.  p = 0,9131 |
| Азиатска популация в | 323 | 19,7% спрямо 8,7%  [3,1%; 19,2%] | HR 0,83  [0,64; 1,08]  2,9 мес. спрямо 2,8 мес.  p = 0,1746 | HR 1,04  [0,80; 1,35]  10,4 мес. спрямо 12,2 мес.  p = 0,7711 |
| Неазиатска популация | 1143 | 6,2% спрямо 7,3%  [-4,3%; 2,0%] | HR 1,12  [0,98; 1,28]  2,0 мес. спрямо 2,7 мес.  p = 0,1041 | HR 1,01  [0,89; 1,14]  6,9 мес. спрямо 6,9 мес.  p = 0,9259 |

а Представените стойности са за гефитиниб спрямо доцетаксел.

б Със съкращението „мес.“ е обозначена медианата в месеци. Стойностите в средните скоби представляват 96% доверителен интервал за HR за общата преживяемост

в общата популация, а в останалите случаи – 95% доверителни интервали за HR.

в Доверителният интервал е изцяло под долната граница за не по-малка ефикасност от 1,154

N Брой рандомизирани пациенти.

HR Съотношение на риска (съотношения на риска < 1 обозначават предимство за гефитиниб).

**Фигури 1 и 2 Резултати за ефикасността по подгрупи пациенти от неазиатската популация в проучването INTEREST**

**(Брой пациенти = брой рандомизирани пациенти)**

**Обща преживяемост**

**Брой пациенти**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1143** | Общо |  |  |  |  |
| **27** | EGFR мутация+ |  |  |  |  |
| **222** | EGFR мутация- |  |  |  |  |
| **133** | Непушачи |  |  |  |  |
| **1010** | Пушачи (настоящи, бивши) |  |  |  |  |
| **600** | Аденокарцином |  |  |  |  |
| **543** | Не-аденокарцином |  |  |  |  |
| **369** | Жени |  |  |  |  |
| **774** | Мъже |  |  |  |  |
|  |  | 0,5 | 1,0 | 1,5 | 2,0 |

**Съотношение на риска (гефитиниб спрямо доцетаксел) и 95% ДИ**

Некоригиран анализ Популация по клинични фактори по протокол (PP) Популация по биохимични фактори – с намерение за лечение (ITT)

**Преживяемостта без прогресия**

**ORR (%)**

**Брой пациенти** **гефитиниб спрямо доцетаксел**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1143** | **6,2 спрямо 7,3** | Общо |  |  |  |  |
| **27** | **42,9 спрямо 20,0** | EGFR мутация+ |  |  |  |  |
| **222** | **5,5 спрямо 9,1** | EGFR мутация- |  |  |  |  |
| **133** | **23,7 спрямо 13,3** | Непушачи |  |  |  |  |
| **1010** | **3,9 спрямо 6,5** | Пушачи (настоящи, бивши) |  |  |  |  |
| **600** | **9,4 спрямо 9,4** | Аденокарцином |  |  |  |  |
| **543** | **2,8 спрямо 5,0** | Не-аденокарцином |  |  |  |  |
| **369** | **9,8 спрямо 13,1** | Жени |  |  |  |  |
| **774** | **4,4 спрямо 4,6** | Мъже |  |  |  |  |
|  |  | 0 | 0,5 | 1,0 | 1,5 | 2,0 |

**Съотношение на риска (гефитиниб спрямо доцетаксел) и 95% ДИ**

Некоригиран анализ Популация с ранен неуспех на лечението (EFR)

Рандомизираното проучване фаза III ISEL е проведено при пациенти с авансирал NSCLC, преминали 1 или 2 курса предшестваща химиотерапия и преценени като рефрактерни или с непоносимост към последния курс. Гефитиниб плюс оптимално поддържащо лечение е сравнен с плацебо плюс оптимално поддържащо лечение. В общата популация гефитиниб не е увеличил преживяемостта. Резултатите за преживяемостта се различават в зависимост от анамнезата за тютюнопушене и етническата принадлежност (вж. таблица 6).

**Таблица 6 Резултати за ефикасността на гефитиниб спрямо плацебо от проучването ISEL**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Популация** | **N** | **Обективна честота на отговор**  **и 95% ДИ за**  **разликата**  **между**  **леченията а** | **Време до неуспех на лечението а, б** | **Първична крайна точка – обща**  **преживяемост а, б, в** |
| Общо | 1692 | 8,0% спрямо 1,3%  [4,7%; 8,8%] | HR 0,82  [0,73; 0,92]  3,0 мес. спрямо 2,6 мес.  p = 0,0006 | HR 0,89  [0,77; 1,02]  5,6 мес. спрямо 5,1 мес.  p = 0,0871 |
| Положителни за  мутации на EGFR | 26 | 37,5% спрямо 0%  [-15,1%; 61,4%] | HR 0,79  [0,20; 3,12]  10,8 мес. спрямо 3,8 мес.  p = 0,7382 | HR NC  NR спрямо 4,3 мес. |
| Отрицателни за  мутации на EGFR | 189 | 2,6% спрямо 0%  [-5,6%; 7,3%] | HR 1,10  [0,78; 1,56]  2,0 мес. спрямо 2,6 мес.  p = 0,5771 | HR 1,16  [0,79; 1,72]  3,7 мес. спрямо 5,9 мес.  p = 0,4449 |
| Непушачи | 375 | 18,1% спрямо 0%  [12,3%; 24,0%] | HR 0,55  [0,42; 0,72]  5,6 мес. спрямо 2,8 мес.  p < 0,0001 | HR 0,67  [0,49; 0,92]  8,9 мес. спрямо 6,1 мес.  p = 0,0124 |
| Пушачи (настоящи, бивши) | 1317 | 5,3% спрямо 1,6%  [1,4%; 5,7%] | HR 0,89  [0,78; 1,01]  2,7 мес. спрямо 2,6 мес.  p = 0,0707 | HR 0,92  [0,79; 1,06]  5,0 мес. спрямо 4,9 мес.  p = 0,2420 |
| Азиатска популацияг | 342 | 12,4% спрямо 2,1%  [4,0%; 15,8%] | HR 0,69  [0,52; 0,91]  4,4 мес. спрямо 2,2 мес.  p = 0,0084 | HR 0,66  [0,48; 0,91]  9,5 мес. спрямо 5,5 мес.  p = 0,0100 |
| Неазиатска популация | 1350 | 6,8% спрямо 1,0%  [3,5%; 7,9%] | HR 0,86  [0,76; 0,98]  2,9 мес. спрямо 2,7 мес.  p = 0,0197 | HR 0,92  [0,80; 1,07]  5,2 мес. спрямо 5,1 мес.  p = 0,2942 |

а Представените стойности са за гефитиниб спрямо плацебо.

б Със съкращението „мес.“ е обозначена медианата в месеци. Стойностите в средните скоби представляват 95% доверителни интервали за HR

в Стратифициран log-rank тест за общата популация; в останалите случаи – пропорционален рисков модел на Cox

г От азиатската популация са изключени пациентите с индийски произход; терминът се отнася за расовия произход, а не непременно за месторождението.

N Брой рандомизирани пациенти.

NC Не е изчислявано за HR за общата преживяемост, понеже броят на събитията е твърде малък.

NR Не е достигнато.

HR Съотношение на риска (съотношения на риска < 1 обозначават предимство за гефитиниб).

Проучването IFUM е многоцентрово проучване с едно рамо, проведено при пациенти от кавказката раса (n = 106) с NSCLC, положителен за активиращи, сенсибилизиращи мутации на EGFR, с цел да се потвърди, че действието на гефитиниб е сходно при азиатската и кавказката популация. Стойността на ORR според прегледа, извършен от изследователите, е 70%, докато медианата на PFS е 9,7 месеца. Тези данни са сходни на съобщените в проучването IPASS.

*EGFR-мутационен статус и клинични характеристики*

Многомерен анализ на 786 пациенти от кавказката раса, участвали в проучвания на гефитиниб,\* показва, че клиничните характеристики „непушач“, „хистология на аденокарцином“ и „женски пол“ са независими предиктори на положителен EGFR-мутационен статус (вж. таблица 7). Освен това при пациентите от азиатската раса честотата на положителните за мутации на EGFR тумори е по-висока.

**Таблица 7 Обобщение на многомерен логистичен регресионен анализ, целящ идентифициране на факторите, които са независими предиктори за наличието на мутации на EGFR, при 786 пациенти от кавказката раса\***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Фактори, които са предиктори за наличието на мутация на EGFR** | **p-стойност** | **Шансове за мутация на EGFR** | **Позитивна предиктивна стойност (9,5% от общата популация са положителните за мутации на EGFR (М+))** |
| Анамнеза за тютюнопушене | < 0,0001 | 6,5 пъти по-високи при непушачи, отколкото при бивши и настоящи пушачи | 28/70 (40%) от непушачите са M+  47/716 (7%) от бившите и настоящите пушачи са M+ |
| Хистология | < 0,0001 | 4,4 пъти по-високи при аденокарцином, отколкото при не-аденокарцином | 63/396 (16%) от пациентите с хистология на аденокарцином са M+  12/390 (3%) от пациентите с хистология на не-аденокарцином са M+ |
| Пол | 0,0397 | 1,7 пъти по-високи при жени, отколкото при мъже | 40/235 (17%) от жените са M+  35/551 (6%) от мъжете са M+ |

\*от следните проучвания: INTEREST, ISEL, INTACT 1 и 2, IDEAL 1 и 2, INVITE

**5.2 Фармакокинетични свойства**

Абсорбция

Пиковата плазмена концентрация на гефитиниб обикновено се достига 3 до 7 часа след перорално приложение, като абсорбцията е умерено бавна. Средната абсолютна бионаличност е 59% при пациенти с ракови заболявания. Експозицията не се повлиява значимо от приема на храна. В изпитване при здрави доброволци, при което стомашното рН е поддържано над 5, експозицията на гефитиниб спада с 47% вероятно поради понижена разтворимост на гефитиниб в стомаха (вж. точки 4.4 и 4.5).

Разпределение

Гефитиниб има среден обем на разпределение в стационарно състояние 1400 l, което е индикация за значително разпределение в тъканите. Приблизително 90% от лекарството се свързва с плазмените протеини. Гефитиниб се свързва със серумния албумин и с киселия алфа-

1-гликопротеин.

Данните от *in vitro* изследвания показват, че гефитиниб е субстрат на мембранния транспортен протеин Pgp.

Биотрансформация

Данните от *in vitro* изследвания показват, че CYP3A4 и CYP2D6 са основните изоензими на цитохром Р450, осъществяващ окислителното метаболизиране на гефитиниб.

Проучванията *in vitro* показват, че гефитиниб има ограничен инхибиторен потенциал по отношение на CYP2D6. В проучвания при животни гефитиниб не показва ефекти на ензимна индукция или значимо инхибиране (*in vitro*) на който и да е друг изоензим на цитохром Р450.

При хора гефитиниб се метаболизира интензивно. В екскретите са напълно идентифицирани пет метаболита, а в плазмата – 8 метаболита. Главният идентифициран метаболит беше О-дезметил гефитиниб, който има 14 пъти по-слаб ефект от гефитиниб по отношение на инхибирането на стимулирания от EGFR клетъчен растеж, като при мишки няма инхибиращ ефект върху растежа на туморните клетки. Поради това се смята, че е малко вероятно той да допринася за клиничната активност на гефитиниб.

*In vitro* е доказано, че метаболизирането до О-дезметил гефитиниб се осъществява от CYP2D6. Ролята на CYP2D6 в метаболитния клирънс е оценена в клинично изпитване при здрави доброволци, чийто генен статус по отношение на CYP2D6 е изследван. При бавните метаболизатори не се установява О-дезметил гефитиниб в измерими нива. Нивата на експозиция на гефитиниб, достигнати в групите на бързите и бавните метаболизатори, варират в широки граници и се припокриват, но средната експозиция на гефитиниб в групата на бавните метаболизатори е 2 пъти по-висока. По-високата средна експозиция, която може да се достигне при лица без активна CYP2D6, може да е клинично значима, тъй като нежеланите реакции показват зависимост от дозата и експозицията.

Елиминиране

Гефитиниб се отделя главно под формата на метаболити във фецеса, а чрез елиминирането на гефитиниб и метаболитите му през бъбреците се отделя по-малко от 4% от приложената доза.

Тоталният плазмен клирънс на гефитиниб е приблизително 500 ml/min, а средният му терминален полуживот

при пациенти с ракови заболявания е 41 часа. Приложението на гефитиниб веднъж дневно има за резултат 2- до 8-кратно кумулиране, като експозициите в стационарно състояние се достигат след 7 до 10 приема. В стационарно състояние, в рамките на 24-часовия интервал между приемите, обикновено плазмените концентрации в циркулацията се поддържат в рамките на 2- до 3-кратни вариации.

*Специални популации*

Анализите на популационни фармакокинетични данни при пациенти с ракови заболявания не показват връзка между очакваната най-ниска концентрация в стационарно състояние и възрастта на пациентите, телесното тегло, пола, етническата принадлежност или креатининовия клирънс (над 20 ml/min).

*Чернодробно увреждане*

В открито проучване фаза І на еднократен прием на 250 mg гефитиниб при пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане в резултат на чернодробна цироза (по класификацията на Child-Pugh) във всички групи се установява повишена експозиция в сравнение със здравите контроли. При пациентите с умерено и тежко чернодробно увреждане се наблюдава 3,1-кратно увеличение на експозицията на гефитиниб. Нито един от пациентите няма рак, всички имат цироза, а някои имат хепатит. Това повишаване на експозицията може да е клинично значимо, тъй като нежеланите реакции показват зависимост от дозата и експозицията на гефитиниб.

Гефитиниб е оценен в клинично изпитване при 41 пациенти със солидни тумори и нормална чернодробна функция или умерено или тежко чернодробно увреждане (класифицирано според изходната степен по Общите критерии за токсичност за AST, алкална фосфатаза и билирубин) в резултат на чернодробни метастази. Доказано е, че при приложение на 250 mg гефитиниб на ден времето до достигане на стационарно състояние, тоталният плазмен клирънс (CmaxSS) и експозицията в стационарно състояние (AUC24SS) са сходни в групите с нормална и с умерено нарушена чернодробна функция. Съгласно данните от 4 пациенти с тежко чернодробно увреждане в резултат на чернодробни метастази експозициите в стационарно състояние при тези пациенти са сходни с експозициите при пациенти с нормална чернодробна функция.

**5.3 Предклинични данни за безопасност**

Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клиничните проучвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция, и е възможно да имат значение за клиничната употреба, са както следва:

* атрофия на епитела на роговицата и полупрозрачност на роговицата;
* бъбречна папиларна некроза;
* хепатоцелуларна некроза и инфилтрация на синусоидите с еозинофили и макрофаги.

Данните от неклинични (*in vitro*) проучвания показват, че гефинитиб има потенциал да инхибира фазата на реполяризация на акционния потенциал на сърдечния мускул (т.е. удължава QT-интервала). Клиничният опит не показва причинно-следствена връзка между удължения QT-интервал и гефитиниб.

При женски плъхове е наблюдавано понижаване на фертилитета при доза 20 mg/kg/ден.

В публикувани проучвания се показва, че генномодифицирани мишки, които не експресират EGFR, страдат от нарушения на развитието, свързани с незрялост на съединителната тъкан в редица органи, включително кожата, стомашно-чревния тракт и белите дробове. При приложение на гефитиниб при плъхове по време на органогенезата не се наблюдават ефекти върху ембриофеталното развитие при най-високата доза (30 mg/kg/ден). При зайци обаче се наблюдава ниско фетално тегло при дози от 20 mg/kg/ден и по-високи. При нито един от двата вида не се установяват предизвикани от съединението малформации. При приложение на гефитиниб в доза 20 mg/kg/ден по време на бременността и раждането при плъхове се наблюдава понижена преживяемост на малките.

След перорално приложение на маркиран с С-14 гефитиниб при кърмещи плъхове 14 дни след раждане концентрациите на радиоактивния изотоп в млякото са 11 – 19 пъти по-високи, отколкото в кръвта.

Гефитиниб не показва генотоксичен потенциал.

Резултатите от 2-годишно проучване за карциногенен потенциал при плъхове показват малко, но статистически значимо повишаване на честотата на хепатоцелуларен аденом и при мъжките, и при женските плъхове, както и на хемангиосаркомите на мезантериалните лимфни възли при женските плъхове при най-високата доза (10 mg/kg/ден). Хепатоцелуларни аденоми се наблюдават и в 2-годишно проучване за карциногенен потенциал при мишки, при които се установява малко повишаване на честотата на тази находка при мъжките мишки при средната доза, както и при мъжките и женските мишки при най-високата доза. Ефектите са статистически значими при женските мишки, но не и при мъжките мишки. При нива, при които не се установява ефект, няма разлика в клиничната експозиция при мишки и плъхове. Клиничната значимост на тези находки не е известна.

Резултатите от *in vitro* проучване за фототоксичност показват, че гефитиниб може да има фототоксичен потенциал.

**6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

**6.1 Списък на помощните вещества**

Ядро на таблетката

Натриев лаурилсулфат

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Повидон

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката

Поливинилов алкохол

Макрогол 4000

Талк

Червен железен оксид (E172)

Жълт железен оксид (E172)

Черен железен оксид (E172)

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

**6.3 Срок на годност**

3 години

**6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Фромпо таблетки са опаковани в перфориран или неперфориран блистер от oPA/Al/PVC-Al.

Предлагат се кутии, съдържащи 30 таблетки в блистери или 30 бр. х 1 таблетка в блистери с единична доза.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Alkaloid-INT d.o.o.  
Šlandrova ulica 4  
1231 Ljubljana-Črnuče, Словения  
тел.: + 386 1 300 42 90  
факс: + 386 1 300 42 91  
имейл: info@alkaloid.si

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рег № 20210083

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 12.04.2021

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

05/2022