

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

GEFITINIB ALVOGEN/ ГЕФИТИНИБ АЛВОГЕН 250 mg, филм обложени таблети.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ:

Активна супстанција: гефитиниб.

Една филм обложена таблета содржи 250 mg гефитиниб.

Ексципиенти со познат ефект:

Една филм обложена таблета содржи 163.50 mg лактоза (во форма на лактоза монохидрат).

За потполна листа на ексципиенти, видете дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложени таблети.

Кафеави, округли, биконвексни, филм обложени таблети на кои на едната страна е изгравирано "LP 100" а другата страна е мазна. Дијаметарот на една таблета е $11.13 \text{ mm} \pm 0.5 \text{ mm}$.

4. КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтски индикации

GEFITINIB ALVOGEN е индициран како монотерапија за третман на возрасни пациенти со локално напреднат или метастатски не - ситноклеточен белодробен карцином (NSCLC) со активни EGFR мутации (видете 4.4).

4.2 Дозирање и начин на администрација

GEFITINIB ALVOGEN мора да се администрира под надзор на лекар кој е квалификуван во областа на антинеопластична хемотерапија.

Дозирање

Препорачана доза од лекот GEFITINIB ALVOGEN е една таблета од 250 mg, еднаш на ден. Во случај дозата да се пропушти, пациентот треба да ја зема во моментот кога ќе се сети за пропустот. Доколку има помалку од 12 часа до следното дозирање, пациентот не треба да ја аплицира пропуштената доза. Пациентот не треба да земе дупла доза (две дози во исто време) за да надомести за пропуштената доза.

Педијатриски пациенти

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста од употреба на лекот GEFITINIB ALVOGEN кај пациенти на возраст под 18 години. GEFITINIB ALVOGEN не се применува кај оваа група на пациенти за третман на NSCLC.



Пациенти со хепатална инсуфициенција

Пациентите со умерено до тешко нарушување на хепаталната функција (Child Pugh score B или C) како последица на цироза имаат зголемена плазматска концентрација на гефитиниб и треба внимателно да се следат за појава на несакани ефекти. Кај пациентите со хепатални метастази и асоцирани покачени вредности на аспартат трансминаза, алкална фосфатаза или билирубин не биле измерени зголемени плазматски концентрации на лекот (видете дел 5.2).

Пациенти со ренална инсуфициенција

Нема потреба од прилагодување на дозата кај пациентите со ренално оштетување и клиренс на креатинин $20 > \text{ml/мин}$. Достапни се ограничени податоци за пациентите со клиренс на креатинин $\leq 20 \text{ ml/мин}$ и заради тоа, при употреба на лекот кај овие пациенти треба да се превземат зголемени мерки на претпазливост (видете дел 5.2).

Слаби метаболизатори на CYP2D6

Нема потреба од посебно прилагодување на дозата кај пациентите кои се познати слаби метаболизатори на CYP2D6, но кај овие пациенти треба да се превземат зголемени мерки на претпазливост (видете дел 5.2).

Прилагодување на дозата заради токсични ефекти

Состојбата на пациентите со дијареа или кожни несакани ефекти може успешно да се третира со краток (до 14 дена) прекин на терапијата и повторно воведување на дозата од 250 mg (видете дел 4.8). Кај оние пациенти кои нема добро да го поднесат повторното воведување на третманот со гефитиниб треба да се прекине со употреба на лекот и да се размисли за воведување на алтернативна терапија.

Начин на администрација

Таблетата треба да се земе перорално, со или без храна, секој ден, во исто време од денот. Таблетата треба да се проголта цела со вода или доколку тоа не е возможно, може да се раствори во негазирана вода. За апликација на таблетата не смее да се употребува друга течност освен вода. Таблетата треба да се пушти во половина чаша минерална вода без притоа да се крши. Водата во чашата треба повремено да се промеша до растварање на таблетата (ова може да потрае околу 20 минути). По растварањето, дисперзијата треба веднаш да се испие (на пример во временски период од 60 минути). Чашата треба да се проплакне со уште половина чаша вода која исто така треба да се испие. Дисперзијата може да се аплицира и преку назогастрична сонда или преку гастростомата.

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост кон активната супстанција или кон некој од ексципиентите наведени во дел 6.1.
- Доење (видете дел 4.6)

4.5 Интеракција со други медицински производи и други форми на интеракција

При употреба на GEFITINIB ALVOGEN за третман на локално напреднат или метастатски не-ситноклеточен белодробен карцином (NSCLC) важно е кај сите пациенти да се направи проценка за присуство на EGFR мутации во туморското ткиво. Доколку од туморското ткиво не може да се изведе проценката, може да се употреби и циркулирачка плазматска туморска DNA (ctDNA).

При проценка на статусот на пациентот во однос на присуство на EGFR мутации важно е да се избере добро валидиран и робустен метод со цел да се избегнат лажно негативните и лажно позитивните резултати.



Интерстицијална белодробна болест

Кај 1.3 % од пациенти кои примале гефитиниб биле пријавени случаи на интерстицијална белодробна болест (ИББ) која може да има акутен почеток и во некои случаи фатален исход (видете дел 4.8).

Кај пациентите кај кои ќе дојде до егзацербација на респираторните симптоми како диспнеа, кашлица или треска, терапијата со GEFITINIB ALVOGEN треба привремено да се прекине додека се изврши комплетна дијагностичка евалуација. Доколку се потврди дијагноза на ИББ, третманот со гефитиниб треба да се прекине и да се почне со соодветна терапија.

Во Јапонска фармакоепидемиолошка контролна студија, кај вкупно 3,159 пациенти со NSCLC кои примале гефитиниб или хемотерапија и биле следени во временски период до 12 недели биле регистрирани следните фактори на ризик за развој на ИББ (независно од тоа дали пациентот бил третиран со гефитиниб или хемотерапија): пушење, слаб статус на перформанси ($PS \geq 2$), редукција на нормалното белодробно ткиво ($\leq 50\%$) на КТ, неодамнешна дијагноза на NSCLC (< 6 месеци), постоечка ИББ, возраст ≥ 55 години и истовремено срцево нарушување.

Повисок ризик за појава на ИББ при употреба на гефитиниб споредено со хемотерапијата бил забележан воглавно во првите 4 недели од третманот (прилагоден OR 3.8; 95% CI 1.9 - 7.7); по овој период релативниот ризик бил помал (прилагоден OR 2.5; 95% CI 1.1 - 5.8). Ризикот од смртност кај пациентите кај кои се јавила ИББ за време на третманот со гефитиниб или хемотерапија бил повисок кај пациентите со присуство на следните фактори на ризик: пушење, редукција на нормалното белодробно ткиво ($\leq 50\%$) на КТ, постоечка ИББ, возраст ≥ 65 години и големи подрачја на плеврални адхезии ($\geq 50\%$).

Хепатотоксичност и хепатално оштетување

Забележани се абнормалности во резултатите на хепаталните функционални тестови (вклучително пораст на АСТ, АМТ, билирубин) кои ретко се манифестираат со клиничка слика на хепатитис (видете дел 4.8).

За време на терапијата со гефитиниб пријавени се изолирани случаи на затајување на функцијата на црниот дроб (од кои некои со фатален исход). Заради тоа, кај овие пациенти повремено треба да се прави повремена проверка на хепаталната функција. Гефитиниб треба внимателно да се употребува кај лицата со слаба до умерена промена во функцијата на црниот дроб а доколку се забележат тешки промени на функцијата на црниот дроб, третманот со лекот треба да се прекине.

Утврдено е дека кај пациентите со нарушена хепатална функција како последица на цироза доаѓа до пораст на плазматската концентрација на гефитиниб (видете дел 5.2).

Интеракции со други лекови

Индукторите на CYP3A4 може да го зголемат метаболизмот на гефитиниб и да ја намалат плазматската концентрација на лекот. Заради тоа, конкомитантната употреба со познати индуктори на CYP3A4 (како фенитоин, карбамазепин, рифампицин, барбитурати или хербални препарати кои содржат кантарион/ *Hypericum perforatum*) може да ја намали ефикасноста на гефитиниб и треба да се избегнува (видете дел 4.5).

Кај одредени пациенти кои се слаби CYP2D6 метаболизатори, терапијата со потенциен CYP3A4 инхибитор може да резултира со пораст на плазматската концентрација на гефитиниб. На почеток од терапија со инхибитор на CYP3A4, пациентите треба внимателно да се следат за појава на енсакани дејства на гефитиниб (видете дел 4.5).

Кај некои пациенти кои биле на истовремена терапија со варфарин и гефитиниб пријавени се случаи на пораст на INR и/или крварење (видете дел 4.5). Пациентите кои се на конкомитантна



терапија со варфарин и гефитиниб треба редовно да се следат за промени во протромбинското време (PT) или INR.

Медицинските производи кои ја зголемуваат рН вредноста на горниот дел од дигестивниот систем како инхибиторите на протонската пумпа и H2 антагонистите може да ја намалат биорасположивоста и плазматската концентрација на гефитиниб а со тоа и ефикасноста на лекот. Сличен ефект може да има и редовната употреба на антациди непосредно пред/по апликацијата на гефитиниб видете дел 4.5 и 5.2).

Податоците од клиничките студии од фаза 2 со истовремена администрација на гефитиниб и винорелбин индицираат дека гефитиниб може да доведе до влошување на неутропеничните несакани ефекти на винорелбин.

Лактоза

Лекот GEFITINIB ALVOGEN содржи лактоза и не треба да се употребува кај пациенти со наследна нетолеранција на галактоза, дефициенција на Lapp лактаза или синдром на малапсорпција на гликоза-галактоза.

Дополнителни мерки на претпазливост при употреба

При појава на тешка или перзистентна диареа, наузеа, повраќање, анорексија или повраќање, пациентот треба да се советува веднаш да побара медицинска помош бидејќи може да се јави дехидратација. Овие симптоми треба да се третираат според клиничката индикација (видете дел 4.8).

Пациентите кај кои ќе се јават знаци и симптоми на кератитис како акутна или влошувачка: инфламација на окото, солзење, осетливост на светлина, заматен вид, болка во окото и/или црвенило на очите треба веднаш да се пратат на преглед кај офталмолог. Во случај на потврдена дијагноза на улцеративен кератитис, третманот со GEFITINIB ALVOGEN треба привремено да се прекине а доколку симптомите не се повлечат или ако се вратат при повторно воведување на третманот треба да се размисли за траен прекин на терапијата.

Во клиничките студии од фаза I/II за испитување на употребата на гефитиниб и радијација кај педијатриски пациенти со новодијагностициран глиом на мозочното стебло или нецелосно ресектиран супратенториален малиген глиом, кај вкупно 45 вклучени испитаници биле регистрирани 4 случаи (од кои 1 со фатален исход) на хеморагија од ЦНС. Уште еден случај на ЦНС крварење бил пријавен кај дете со епендимом во студија во која како третман бил даван гефитиниб. Не е утврден зголемен ризик од церебрална хеморагија кај возрасни пациенти со NSCLC кои примаат гефитиниб.

Пријавени се случаи на гастроинтестинална перфорација кај пациенти кои биле на терапија со гефитиниб. Кај пациентите кои истовремено со GEFITINIB ALVOGEN примаат и кортикостероиди, НСАИЛ или оние со историја на пептичен улкус, кај повозрасни лица, пушачи или лица кои имат метастази на цревата на местото на перфорацијата постои зголемен ризик.

Натриум

Овој медицински производ содржи помалку од 1 mmol (23 mg) натриум во една доза и се смета за 'sodium-free'.

4.5 Интеракции со други лекови

Гефитиниб се метаболизира преку цитохром P450 изоензимот CYP3A4 (воглавно) и CYP2D6.



Активни супстанции кои може да ги зголемат плазматските концентрации на гефитиниб

Ин витро испитувањата покажале дека гефитиниб е супстрат на гликопротеин-р (Pgp). Достапните податоци не укажуваат на асоцирани клинички последици.

Супстанциите кои го инхибираат CYP3A4 може да го намалат клиренсот на гефитиниб. Конкомитантната апликација со потентни инхибитори на CYP3A4 (на пр. кетоназол, посаконазол, вориконазол, инхибитори на протеаза, кларитромицин, телитромицин) може да доведат до пораст на плазматските концентрации на гефитиниб што може да има клиничка релевантност заради каузалната поврзаност на несаканите дејства на лекот со дозата и степенот на експозиција. Овој пораст може да е поизразен кај некои пациенти кои се слаби CYP2D6 метаболизатори.

Премедикацијата со итраконазол (потентен инхибитор на CYP3A4) кај здрави доброволци резултирала со пораст на средната вредност на AUC на гефитиниб за 80%. При истовремена употреба на гефитиниб и силни инхибитори на CYP3A4, пациентот треба внимателно да се следи за појава на несакани ефекти на гефитиниб.

Нема податоци за истовремената употреба со инхибитори на CYP2D6 но ко-администрацијата со потентни инхибитори на овој ензим кај лица кои се екстензивни метаболизатори на CYP2D6 може да резултира со двократен пораст на плазматската концентрација на гефитиниб (видете дел 5.2). Во случај на почеток на истовремена терапија со потентен инхибитор на CYP2D6 пациентот треба внимателно да се следи за појава на несакани ефекти на гефитиниб.

Активни супстанции кои може да ги намалат плазматските концентрации на гефитиниб

Индукторите на CYP3A4 може да го зголемат метаболизмот и последователно да ја намалат плазматската концентрација и ефикасноста на гефитиниб. Треба да се избегнува истовремена терапија со супстанции кои се индуктори на CYP3A4 (како фенитоин, карбамазепин, рифампицин, барбитурати или St John's wort, Hypericum perforatum).

Премедикацијата со рифампицин (потентен индуктор на CYP3A4) кај здрави доброволци резултирала со редукција на средната вредност на AUC на гефитиниб за 83% (видете дел 4.4).

Супстанциите кои можат сигнификантно да ја зголемат гастричната pH вредност може да ги редуцираат плазматските концентрации и последователно и ефикасноста на гефитиниб. Сличен ефект може да имаат и високите дози на антациди со краткотрајно дејство ако редовно се аплицираат во краток временски интервал пред/или по апликацијата на гефитиниб.

Кај здрави доброволци ко-администрацијата со ранитидин во доза која довела до пораст на гастричната pH ≥ 5 , резултирала со редукција на средната вредност на AUC на гефитиниб за 47% (видете дел 4.4 и 5.2).

Активни супстанции врз чии плазматски концентрации може да влијае гефитиниб

Ин витро студиите покажале дека гефитиниб има лимитиран потенцијал за инхибиција на CYP2D6.

Во клиничка студија ко-администрацијата на гефитиниб со метопролол (супстрат на CYP2D6) резултирала со пораст на експозицијата на метопролол за 35%. Оваа промена има потенцијална релевантност за супстратите на CYP2D6 кои се со тесен терапевтски опсег. При конкомитантна употреба на гефитиниб со супстрати на CYP2D6 треба да се размисли за прилагодување на дозата. Ова особено се однесува за производите кои имаат тесен терапевтски опсег.

Ин виво, гефитиниб го инхибира транспортниот протеин BCRP, но не е позната клиничката релевантност на овој податок.



Други потенцијални интеракции

Кај пациенти кои биле на истовремена терапија со варфарин, пријавени се случаи на порат на INR и/или крварење (видете дел 4.4).

4.6 Фертилитет, бременост и доење

Жени во репродуктивен период

Жените во фертилниот период од животот мора да се советуваат да не забременат за време на терапијата со гефитиниб.

Бременост

Нема информации од употребата на гефитиниб кај бремени жени. Студиите извршени врз животни, не укажуваат на репродуктивна токсичност (видете дел 5.3). Не е познат потенцијалниот ризик за луѓе. GEFITINIB ALVOGEN не треба да се употребува за време на бременост освен во неопходни случаи за кои има клиничка оправданост за негова примена.

Доење

Нема податоци дали гефитиниб се излачува во мајчиното млеко. Забележана е акумулација на гефитиниб и неговите метаболити во млекото на стаорци (видете дел 5.3). Гефитиниб е контраиндициран за употреба за време на бременост. Доењето мора да се прекине за време на третманот (видете дел 4.3).

4.7 Ефекти врз способноста на возење и управување на машини

Пријавени се случаи на астенија за време на третманот со гефитиниб. Пациентите кај кои се јавиле овие симптоми треба да се внимателни при возење и управување со машини.

4.8 Несакани ефекти

Збирен приказ на безбедносниот профил

Според базата на податоци од клиничките студии од фаза III (ISEL, INTEREST и IPASS) со вклучени 2462 пациенти кои примале гефитиниб, најчесто пријавени несакани дејства поврзани со лекот кои биле регистрирани кај над 20% од пациентите биле дијареа и кожни реакции (вклучително исип, акни, сува кожа и пруритус).

Неасаканите дејства обично се јавиле во првите месеци од терапијата и воглавно биле реверзибилни. Кај околу 8% од пациентите се јавиле тешки несакани ефекти (СТС степен 3 или 4) а околу 3% од пациентите ја прекинале терапијата заради појавата на несакани дејства.

Интерстицијална белодробна болест била регистрирана кај 1.3% пациенти и често била со тежок интензитет (СТС степен 3-4); биле пријавени и случаи со летален исход.

Табеларен приказ на безбедносниот профил

Безбедносниот профил на лекот претставен во Табела 1 е основан на податоците од клиничките студии со примена на гефитиниб и на пост-маркетиншките искуства. Неасаканите дејства поделени во категориите според фреквенцијата на јавување најверојатно засновани на инциденцата на јавување на слични несакани дејства за време на клиничките студии од фаза III (ISEL, INTEREST и IPASS) со вклучени 2462 пациенти кои примале гефитиниб.

Проценка на фреквенцијата на несакани ефекти: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$) ретки ($\geq 1/10,000$ и $< 1/10,000$), многу ретки ($< 1/10,000$), непозната фреквенција на јавување (фреквенцијата не може да се процени од достапните податоци).

Со групирање според честотата, несаканите ефекти се презентирани во редослед на намалување на сериозноста.



Табела 1: Несакани ефекти

Несакани дејства според класи на органи и системи и фреквенција на јавување		
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Многу често	Умерена или слаба анорексија (СТС степен 1 или 2)
Нарушувања на окото	Често	Коњуктивитис, блефаритис, суво око*, воглавно со слаб интензитет (СТС степен 1)
	Помалку често	Реверзибилна корнеална ерозијаво некои случаи асоцирана со аберантен раст на трепките, Кератитис (0.12%)
Васкуларни нарушувања	Често	Хеморагија, како епистакса и хематурија
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Често	Интерстицијална белодробна болест (1.3%), често со тежок интензитет (СТС степен 3-4). Пријавени се случаи со фатален исход.
Гастроинтестинални нарушувања	Многу често	Дијареа, воглавно слаба или умерена (СТС степен 1 или 2) Повраќање, воглавно слабо или умерено (СТС степен 1 или 2) Наузеа воглавно слаба (СТС степен 1) Стоматитис воглаво со слаб интензитет (СТС степен 1)
	Често	Дехидратација која се јавува секундарно по дијареа, гадење, повраќање или анорексија Сува уста воглавно со слаб интензитет (СТС степен 1)
	Помалку често	Панкреатитис Гастроинтестинална перфорација
Хепатобилијарни нарушувања	Многу често	Пораст на нивото на аланин аминотрансфераза со слаб до умерен интензитет
	Често	Пораст на нивото на аспартат аминотрансфераза воглавно со слаб до умерен интензитет Пораст на нивото на тотален билирубин воглавно со слаб до умерен интензитет
	Помалку често	Хепатитис*
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Многу често	Кожни реакции, дустулозен исип воглавно со слаб или умерен интензитет (СТС степен 1 или 2), понекогаш јадеж придружен со многу

		сува кожа, вклучително и фисури по кожата кои се јавуваат на еритематозна база
	Често	Нарушување на ноктите Алопеција Алергиски реакции (0.1%) вклучително ангиоедем и уртикарија
	Ретко	Булозни состојби вклучително токсична епидермална некролиза, Steven-Johnson-ов синдром и мултиформен еритем Кутан васкулитис
Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем	Често	Асимптоматски лабораториски наод на пораст на креатининот во крвта Протеинурија Циститис
	Ретко	Хеморагичен циститис
Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација	Многу често	Астенија воглавно слаба (СТС степен 1)
	Често	Пирексија
Фреквенцијата на несаканото дејство е поврзана со абнормален лабораториски наод во смисол на промена од 2 или повеќе СТС степени на релевантните параметри. *Ова несакано дејство може да се јави придружено со други симптоми на дехидаратација (воглавно сува кожа) кои се јавуваат при употреба на гифитиниб. **Вклучително и изолирани случаи на хепатално затајување од кои некои имале фатален исход.		

Интерстицијална белодробна болест (ИББ)

Во студијата INTEREST инциденцата на појава на ИББ изнесувала 1.4% (10) пациенти во гефитиниб групата наспроти 1.1% (8) пациенти во доцетаксел групата. Еден случај на ИББ и тоа кај пациент од гефитиниб групата имал фатален исход.

Во студијата ISEL инциденцата на појава на ИББ во целата популација испитанции била околу 1% во двата тераписки протоколи. Поголемиот број на случаи на ИББ биле регистрирани помеѓу припадниците на Азиската етничка група, а инциденцата на појава на ИББ меѓу азијатите кои примале терапија со гефитиниб и плацебо била околу 3% и 4%, соодветно. Еден случај на ИББ имал фатален исход а се јавил кај пациент кој примал плацебо.

Во пост-маркетиншка студија за надзор спроведена во Јапонија (3350 пациенти) кај пациентите кои примале гефитиниб била регистрирана инциденца на ИББ од 5.7%. Од овие случаи, фатален исход имале 38.6%.

Во отворената клиничка стија од фаза III (IPASS) кај 1217 пациенти бил спореден гефитиниб со двојна хемотерапија со карбоплатин/паклитаксел како прва линија на терапија кај селектирани пациенти со напреднат NSCLC во Азија. Инциденцата на појава на ИББ изнесувала 2.6% во гефитиниб групата наспроти 1.4% карбоплатин/паклитаксел терапискиот протокол.

Пријавување на суспектните несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Медицинскиот персонал треба да го пријави секое сомнително несакано дејство преку Националниот центар за фармаковигиланца при



Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Симптоми на предозирање

Нема специфична терапија при предозирање со гефитиниб. За време на клиничките студии од фаза I, ограничен број на пациенти примале дневни дози до 1000 mg. Бил регистриран пораст на фреквенцијата и интензитетот на некои од несаканите дејства, воглавно дијареа и кожен исип. Несаканите дејства на предозирањето треба симптоматски да се третираат, особено случаите на тешка дијареа кои треба да се третираат во согласност со клиничката слика на пациентот. Во една од студиите ограничен број на пациенти примале неделни дози од 1500 mg до 3500 mg. За време на студијата при зголемување на дозата не бил забележан пораст во експозицијата на гефитиниб а повеќето несакани дејства биле со слаб до умерен интензитет и во согласност со познатиот безбедносен профил на лекот.

5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група: антинеопластичена агенс, инхибитор на протеин киназа.
ATC код: L01XE02

Механизам на дејство и фармакодинамски ефекти

Епидермалниот фактор на раст (EGFR) и неговиот рецептор (EGFR [HER1; ErbB1]) се утврдени како клучни фактори во процесите на клеточен раст и пролиферација на нормалните и малигните клетки. Мутациите на EGFR во канцерогените клетки се значаен фактор во стимулирање на растот на туморските клетки, блокирање на процесот на апоптоза, зголемување на продукцијата на ангиогенетски фактори и забрзување на појавата на метастази.

Гефитиниб е селективна мала молекула која делува како инхибитор на рецепторот на епидермалниот фактор на раст во подрачјето на тирозин киназата и претставува ефективна терапија за пациенти чии тумори имаат активирачки мутации на EGFR во подрачјето на тирозин киназата, без разлика за која линија на терапија се работи. Не е утврдена клинички релевантна ефикасност кај пациентите со тумори негативни за мутации на EGFR

Достапни се робустни податоци кои ја подржуваат осетливоста кон гефитиниб на честите EGFR активирачки мутации (делеции во егзон 19; L858R); на пример преживување без прогресија на болеста HR (95% CI) од 0.489 (0.336, 0.710) за гефитиниб наспроти двојната хемотерапија [WJTOG3405]. Одговорот кон гефитиниб е послаб кај пациентите со тумори кои имаат мутации кои поретко се јавуваат; достапните податоци покажуваат дека G719X, L861Q и S7681 се сензибилизирачки мутации а само T790M или само инсерциите на егзон 20 се механизми на резистенција.

Резистенција

Повеќето NSCLC тумори со осетливи мутации на EGFR во подрачјето на киназата со текот на времето развиваат резистенција на третманот со гефитиниб, со средно време до прогресија на болеста од 1 година. Во околу 60% од случаите резистенцијата е асоцирана со појава на секундарна T790M мутација за која T790M таргетираната EGFR TKIs може да се смета како следна терапевска алтернатива. Другите потенцијални механизми на резистенција пријавени по третман со агенси кои ја блокираат EGFR посредуваната сигнализација вклучуваат: бајпас на сигнализацијата како амплификација на HER2 и MET гените и PIK3CA мутации. Во 5-10% од случаите пријавено е и фенотипско префрлање кон ситноцелуларен карцином на бели дробови.



Циркулирачка туморска ДНК (Circulating Tumour DNA - ctDNA)

Во студијата IFUM статусот на мутации бил одреден во примероци од туморското ткиво и во примерок од циркулирачка туморска ДНК (ctDNA) присутна во плазмата, со примена на “Therascreen EGFR RGQ PCR kit (Qiagen)”. Од вкупно 1060 испитани пациенти кај 652 бил утврден статусот на мутации и во двата примерока (од туморско ткиво и во ctDNA). Објективната стапка на одговор (ORR) кај пациентите кои имале позитивни мутации и во двата примерока била 77% (95% CI: 66% до 86%), а кај оние кои биле позитивни за мутации само во примерокот од туморско ткиво 60% (95% CI: 44% to 74%).

Табела 2. Збирен приказ на почетниот статус на мутации во примероците од туморско ткиво и во примерок од ctDNA кај сите испитаници за кои можела да се направи проценка и во двата примерок.

Мерка	Дефиниција	IFUM % (CI)	IFUM N
Сензитивност	Пропорција на M+ од туморско ткиво кои се M+ и во ctDNA	65.7 (55.8, 74.7)	105
Специфичност	Пропорција на M+ од туморско ткиво кои се M- во ctDNA	99.8 (99.0, 100.0)	547

Овие податоци соодветствуваат со истражувачката Јапонска анализа на подгрупите во студијата IPASS (Goto 2012). Во оваа студија, за анализа на EGFR мутациите со примена на “EGFR Mutation Test Kit (DxS)” (N= 86) била употребена серумска циркулирачката туморска ДНК (ctDNA) (не од плазмата на пациентите); сензитивноста на методот била 43.1%, а специфичноста 100%.

Клиничка ефикасност и безбедност

Прва линија на терапија

Рандомизираната студија од фаза III за првалиниска терапија (IPASS студијата) била спроведена кај пациенти од Азија¹ со напреднат (IIIB или IV стадиум) NSCLC со хистопатолошки наод на аденокарцином кои биле поранешни лесни пушачи (прекинале со пушење пред повеќе од 15 години а пушеле помалку од <10 кутии годишно) или воопшто не пушеле (видете Табела 3).

¹Кина, Хонг Конг, Индонезија, јапонија, Малезија, Филипини, Сингапур, Тајван и Тајланд.

Табела 3 Резултати за ефикасност на гефитиниб наспроти карбоплатин/паклитаксел од IPASS студијата

Популација	N	Објективни стапки на одговор и 95% CI за разликата помеѓу третманите ^a	Примарен завршен параметар Преживување без прогресија на болеста (PFS) ^{a,b}	Вкупно преживување ^{a,b}
Вкупна	1217	43.0% нс 32.2% [5.3%, 16.1%]	HR 0.74 [0.65, 0.85] 5.7 m нс нс 5.8 m p<0.0001	HR 0.90 [0.79, 1.02] 18.8 m нс 17.4 m p=0.1087
Позитивна за мутации на EGFR	261	71.2% нс 47.3% [12.0%, 34.9%]	HR 0.48 [0.36, 0.64] 9.5 m нс 6.3 m	HR 1.00 [0.76, 1.33] 21.6 m нс 21.9 m



Популација	N	Објективни стапки на одговор и 95% CI за разликата помеѓу третманите ^a	Примарен завршен параметар Преживување без прогресија на болеста (PFS) ^{a,b}	Вкупно преживување ^{a,b}
			p<0.0001	
Негативна за мутации на EGFR	176	1.1% нс 23.5% [-32.5%, -13.3%]	HR 2.85 [2.05, 3.98] 1.5 m нс 5.5 m p<0.0001	HR 1.18 [0.86, 1.63] 11.2 m нс 12.7 m
Непознат статус за мутации на EGFR	780	43.3% нс 29.2% [7.3%, 20.6%]	HR 0.68 [0.58 - 0.81] 6.6 m нс 5.8 m p<0.0001	HR 0.82 [0.70 - 0.96] 18.9 m нс 17.2 m

^a Вредностите кои се наведени се однесуваат на гефитиниб нс карбоплатин/паклитаксел.

^b "m" е средна вредност претставена во месеци. Броевите во квадратести загради се однесуваат на 95% Интервал на доверливост за индексот на штета.

N Број на рандомизирани пациенти.

HR Индекс на штета (однос на штета <1 е во прилог а гефитиниб)

Резултатите за квалитетот на живот се разликуваат во зависност од мутациониот статус на EGFR. Кај пациентите кои биле позитивни EGFR мутации било утврдено дека сигнификантно поголем број на пациенти третирани со гефитиниб имале подобар квалитет на живот и подобрување на симптомите на карциномот на бели дробови споредено со групата која примала карбоплатин/паклитаксел (видете Табела 4).

Табела 4 Исход за квалитетот на живот за гефитиниб наспроти карбоплатин/паклитаксел од IPASS студијата

Популација	N	FACT-L QoL стапка на подобрување ^a %	Стапка на подобрување на симптомите на LCS ^a %
Вкупна	1151	(48.0% нс 40.8%) p=0.0148	(51.5% нс 48.5%) p=0.3037
Позитивна за мутации на EGFR	259	(70.2% нс 44.5%) p<0.0001	(75.6% нс 53.9%) p=0.0003
Негативна за мутации на EGFR	169	(14.6% нс 36.3%) p=0.0021	(20.2% нс 47.5%) p=0.0002

Резултатите за исходот од студијата одат во прилог на резултатите од FACT-L и LCS

^a Вредностите кои се наведени се однесуваат на гефитиниб нс карбоплатин/паклитаксел

N Број на пациенти кај кои може да се направи анализа за проценка на квалитетот на живот

QoL Квалитет на живот

FACT-L Функционална проценка на третманот за канцер на бели дробови

LCS Субкласификација на карцином на бели дробови



Во IPASS студијата, кај претходно нетретирани пациенти, со локално напреднат или метастазиран NSCLC, чии тумори биле позитивни за активирачки мутации на EGFR во подрачјето на тирозин киназата, третманот со гефитиниб бил супериорен во однос на PFS, ORR, QoL и олеснување на симптомите без да доведе до сигнификантна разлика во вкупното преживување споредено со карбоплатин/паклитаксел

Претходно третирани пациенти

Рандомизираната студија од фаза III INTEREST била спроведена кај пациенти со локално напреднат или метастазиран NSCLC, кои претходно примале хемотерапија базирана на платина. Во целокупната популација на испитаници не била регистрирана статистички сигнификантна разлика помеѓу гефитиниб и доцетаксел (75 mg/m²) во однос на вкупното преживување, преживувањето без прогресија на болеста и објективната стапка а одговор (видете Табела 5).

Табела 5 Резултати за ефикасност на гефитиниб наспроти доцетаксел од INTEREST студијата

Популација	N	Објективни стапки на одговор и 95% CI за разликата помеѓу третманите ^a	Преживување без прогресија на болеста (PFS) ^{a,b}	Примарен завршен параметар Вкупно преживување ^{a,b}
Вкупна	1466	9.1% нс 7.6% [-1.5%, 4.5%]	HR 1.04 [0.93, 1.18] 2.2 m нс 2.7 m p=0.4658	HR 1.020 [0.905, 1.150] 7.6 m нс 8.0 m p=0.7332
Позитивна за мутации на EGFR	44	42.1% нс 21.1% [-8.2%, 46.0%]	HR 0.16 [0.05, 0.49] 7.0 m нс 4.1 m p=0.0012	HR 0.83 [0.41, 1.67] 14.2 m нс 16.6 m p=0.6043
Негативна за мутации на EGFR	253	6.6% нс 9.8% [-10.5%, 4.4%]	HR 1.24 [0.94, 1.64] 1.7 m нс 2.6 m p=0.1353	HR 1.02 [0.78, 1.33] 6.4 m нс 6.0 m p=0.9131
Азијати ^c	323	19.7% нс 8.7% [3.1%, 19.2%]	HR 0.83 [0.64, 1.08] 2.9 m нс 2.8 m p=0.1746	HR 1.04 [0.80, 1.35] 10.4 m нс 12.2 m p=0.7711
Не-Азијати	1143	6.2% нс 7.3% [-4.3%, 2.0%]	HR 1.12 [0.98, 1.28] 2.0 m нс 2.7 m p=0.1041	HR 1.01 [0.89, 1.14] 6.9 m нс 6.9 m p=0.9259

^a Вредностите кои се наведени се однесуваат на гефитиниб нс доцетаксел.

^b "m" е средна вредност претставена во месеци. Броевите во квадратести загради се однесуваат на 96% Интервал на доверливост за индексот на штета на севкупното преживување кој инаку е 95% Интервал на доверливост за индексот на штета.

^c Интервал на доверливост целосно под границата за неинфериорност од 1.154

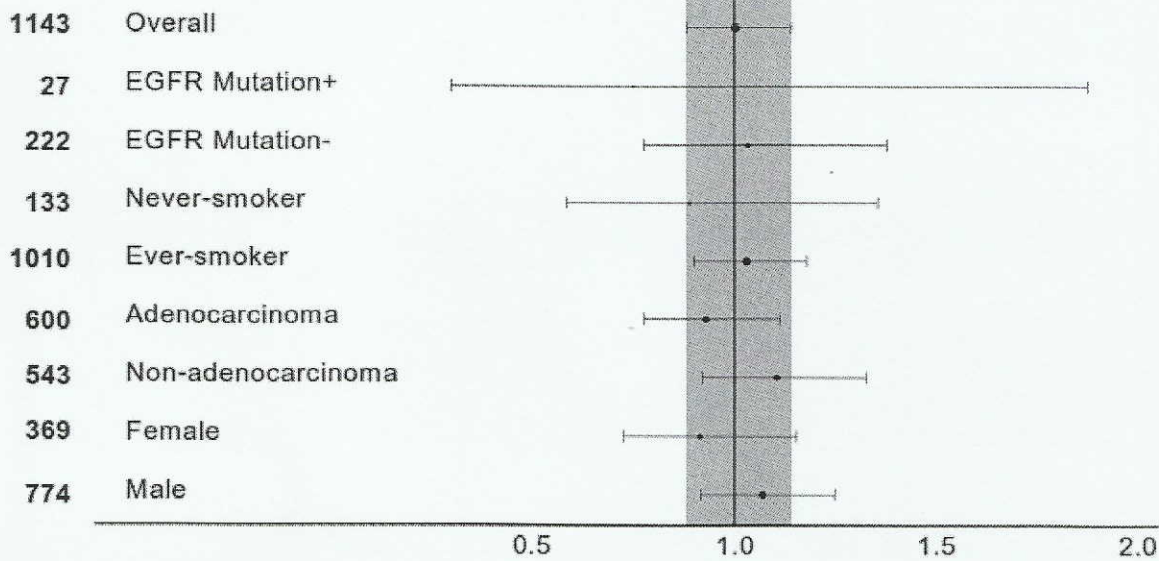
N Број на рандомизирани пациенти.

HR Индекс на штета (однос на штета <1 е во прилог на гефитиниб)



Overall Survival

N patients

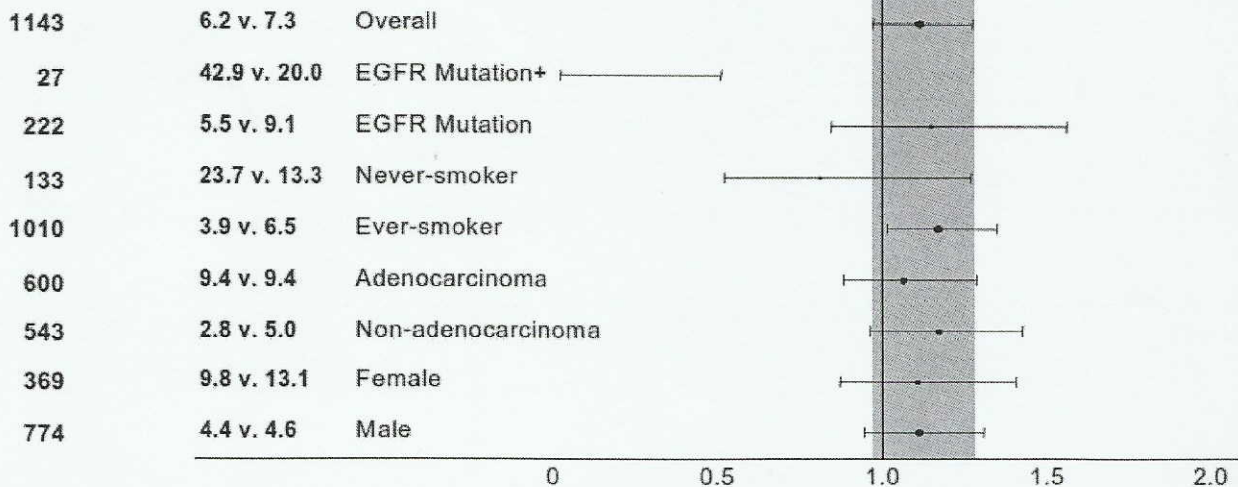


Hazard Ratio (Gefitinib versus Docetaxel) and 95% CI

Unadjusted analysis PP population for clinical factors ITT population for biomarker factors

Progression-free Survival

ORR (%)
Gefitinib v. Docetaxel



Hazard Ratio (Gefitinib versus Docetaxel) and 95% CI

Unadjusted analysis EFR population

Рандомизираната студија од фаза III-ISEL била спроведена кај пациенти, со напреднат NSCLC, кои претходно примале 1 или 2 хемотераписки режими и биле рефракторни или итолерантни на последниот тераписки протокол. Гефитиниб плус најдобрата супортивна нега бил спореден со плацебо + најдобра супортивна нега; било утврдено дека гефитиниб не го пролонгирал преживувањето во вкупната популација. Врз исходот за преживување влијаеле пушењето и етничката припадност (видете Табела 6).



Табела 6 Резултати за ефикасност на гефитиниб наспроти плацебо од ISEL студијата

Популација	N	Објективни стапки на одговор и 95% CI за разликата помеѓу третманите ^a	Време до неуспех на третманот ^{a,b}	Примарен завршен параметар Вкупно преживување ^{a,b,c}
Вкупна	1692	8.0% нс 1.3% [4.7%, 8.8%]	HR 0.82 [0.73, 0.92] 3.0 m нс 2.6 m p=0.0006	HR 0.89 [0.77, 1.02] 5.6 m нс 5.1 m p=0.0871
Позитивна за мутации на EGFR	26	37.5% нс 0% [-15.1%, 61.4%]	HR 0.79 [0.20, 3.12] 10.8 m нс 3.8m p=0.7382	HR NC NR нс 4.3 m
Негативна за мутации на EGFR	189	2.6% нс 0% [-5.6%, 7.3%]	HR 1.10 [0.78, 1.56] 2.0 m нс 2.6 m p=0.5771	HR 1.16 [0.79, 1.72] 3.7 m нс 5.9 m p=0.4449
Никогаш претходно не пушеле	375	18.1% нс 0% [12.3%, 24.0%]	HR 0.55 [0.42, 0.72] 5.6 m нс 2.8 m p<0.0001	HR 0.67 [0.49, 0.92] 8.9 m нс 6.1 m p=0.0124
Имаат историја на пушење	1317	5.3% нс 1.6% [1.4%, 5.7%]	HR 0.89 [0.78, 1.01] 2.7 m нс 2.6 m p=0.0707	HR 0.92 [0.79, 1.06] 5.0 m нс 4.9 m p=0.2420
Азијати ^d	342	12.4% нс 2.1% [4.0%, 15.8%]	HR 0.69 [0.52, 0.91] 4.4 m нс 2.2 m p=0.0084	HR 0.66 [0.48, 0.91] 9.5 m нс 5.5 m p=0.0100
Не-Азијати	1350	6.8% нс 1.0% [3.5%, 7.9%]	HR 0.86 [0.76, 0.98] 2.9 m нс 2.7 m p=0.0197	HR 0.92 [0.80, 1.07] 5.2 m нс 5.1 m p=0.2942

^a Вредностите кои се наведени се однесуваат на гефитиниб нс плацебо.

^b "m" е средна вредност претставена во месеци. Броевите во квадратести загради се однесуваат на 95% Интервал на доверливост за индексот на штета

^c Стратифициран log-rank тест за севкупно, инаку сох пропорционален модел за штета.

^d Етничката припадност на Азијати ги исклучува пациентите со потекло од Индија и се однесува на расната припадност на пациентот односно не е врзана за родното место.

N Број на рандомизирани пациенти

NC Не е одреден за индексот на штета за севкупно преживување заради малиот број на пријави.

NR Не е достигнат

HR Индекс на штета (однос на штета <1 е во прилог на гефитиниб)

Студијата IFUM била мултицентрична студија со еден протокол спроведена кај пациенти од белата раса (n=106) со NSCLC позитивен за активирачки мутации на EGFR. Целта на студијата била да се потврди дека фармаколошката активност на гефитиниб е слична кај припадниците на белата и Азијатите. Според проценката на испитувачот објективната стапка на одговор била 70% а средното преживување без прогресија на болеста изнесувало 7.9 месеци. Овие податоци се слични со резултатите пријавени од студијата IPASS.

Статус на мутации на EGFR и клинички карактеристики



Во мултиваријантната анализа на 786 пациенти од белата раса вклучени во студиите со гефитиниб* се покажало дека независни предиспонирачки фактори за позитивен статус на EGFR мутации се: непущачи (без било каква истоприја на пушење), хистопатолошки наод на аденокарцином и припадност на женски пол (видете Табела 7).

Кај Азијатите исто така била регистрирана повисока инциденца на тумори позитивни за мутации на EGFR.

Табела 7 Збирен приказ на мултиваријантната анализа на логистичката регресија за идентификација на факторите кои независно влијаат врз присуството на мутации на EGFR кај 786 пациенти од белата раса*

Фактори кои независно влијаат врз присуството на мутации на EGFR	р-вредност	Ризик од мутација на EGFR	Позитивна предиктивна вредност (9.5% од севкупната популација се позитивни за EGFR мутација (M+))
Пушачки статус	<0.0001	6.5 пати повисок кај лица кои никогаш не пушеле споредено со пушачи	28/70 (40%) од лицата кои никогаш не пушеле се M+ 47/716 (7%) од пушачите се M+
Хистопатолошки наод	<0.0001	4.4 пати повисок при хистопатолошки наод на аденокарцином споредено со не-аденокарцином	63/396 (16%) од пациентите со хистопатолошки наод на аденокарцином се M+ 12/390 (3%) од пациентите со хистопатолошки наод на не-аденокарцином се M+
Пол	0.0397	1.7 пати повисок кај жени споредено со мажи	40/235 (17%) од жените се M+ 35/551 (6%) од мажите се M+

*од следните студии: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

5.2 Фармакокинетски карактеристики

Ресорпција

По перорална апликација ресорпцијата на гефитиниб е со умерена брзина и максимална концентрација на лекот во плазмата обично се достигнува по околу 3-7 часа од дозирањето. Кај пациентите со карцином, апсолутната биорасположивост изнесувала 59%. Присуството на храна не влијае значајно врз експозицијата на лекот. Во студија со здрави доброволци со гастрична pH вредност над 5, изложеноста на гефитиниб била редуцирана за 47% што најверојатно е асоцирано со нарушената солубилност на лекот во желудникот (видете дел 4.4 и 4.5).

Дистрибуција

При “steady-state” гефитиниб има просечен волумен на дистрибуција од 1400 L што укажува на екстензивна дистрибуција низ ткивата. Врзувањето за плазматските протеини изнесува околу 90%. Гефитиниб се врзува за серумскиот албумин и алфа-1 кисел гликопротеин (AAG). Податоците од *in vitro* студиите покажуваат дека гефитиниб е субстрат за мембранскиот транспортен протеин P-grp.



Биотрансформација

In vitro податоците укажуваат дека главни 450 изоензими вклучени во оксидативниот метаболизам на гефитиниб се CYP3A4 и CYP2D6.

Податоците од *in vitro* студиите покажуваат дека гефитиниб има ограничен потенцијал за инхибиција на CYP2D6. За време на студиите изведени кај животни гефитиниб не довел до индукција ниту пак до сигнификантна инхибиција на било кои други ензими на цитохром P450. Кај луѓе, гефитиниб екстензивно се метаболизира. Во екскретите целосно се идентифицирани пет метаболити на лекот а во плазмата осум.

Главен докажан метаболит е О-десметил гефитиниб кој има 14 пати помала потентност во инхибиција на EGFR посредуваниот клеточен раст и не манифестира инхибиторен ефект врз пролиферацијата на туморското ткиво кај мишки. Заради тоа, се смета дека овој метаболит најверојатно не придонесува за клиничката активност на гефитиниб.

In vitro е докажано дека создавањето на О-десметил гефитиниб се одвива преку CYP2D6. Во клиничка студија со здрави доброволци, генотипизирани за CYP2D6 статусот била испитана улогата на овој изоензим во метаболниот клиренс на гефитиниб.

Кај слабите метаболизатори не се детектирани мерливи концентрации на О-десметил гефитиниб. Во обете групи на метаболизатори (слаби и екстензивни) бил регистриран широк дијапазон на експонираност на гефитиниб, но средната експозиција на лекот била за два пати повисока во групата на слаби метаболизатори. Ваквата повисока средна изложеност кај лицата со неактивен CYP2D6 може да има клиничка релевантност бидејќи несаканите ефекти на лекот се дозно-зависни.

Елиминација

Гефитиниб се елиминира предоминантно во форма на метаболити преку фецесот а мала количина (околу 4%) од гефитиниб и неговите метаболити се елиминира преку бубрезите. Кај пациентите со карцином тоталниот плазматски клиренс е околу 500 ml/мин а средниот терминален полу-живот на елиминација е 41 час. Дозирањето од еднаш на ден резултира со 2-8 кратна акумулација а стабилна концентрација во плазмата се постигнува по апликација на 7 до 10 дози.

При “steady-state”, циркулирачките плазматски концентрации типично се одржуваат во 2-3 кратен опсег во текот на 24-часовиот интервал на дозирање.

Фармакокинетика кај посебни групи на пациенти

Врз основа на фармакокинетските анализи кај пациенти со малигном, не била регистрирана клинички сигнификантна поврзаност меѓу претпоставеното време на клиренс и возраста на пациентот, телесната тежина, полот, етничката припадност и креатининскиот клиренс (над 20 ml/мин).

Пациенти со хепатално оштетување

Во отворената студија од фаза I со апликација на единечна доза од 250 mg гефитиниб кај пациенти со слабо, умерено или тешко хепатално оштетување како последица на цироза (класификација според Child-Pugh), во сите три групи на пациенти не била регистрирана повисока експозиција на лекот споредено со здравата контролна група. Кај пациентите со умерено и тешко хепатално нарушување била регистрирана за 3.1-пати повисока изложеност на лекот.

Ниту еден од овие пациенти немал канцер, сите имале цироза а некои од пациентите биле и со хепатитис. Ваквиот пораст на изложеноста може да има клиничка релевантност бидејќи несаканите ефекти на лекот се дозно-зависни.

Гефитиниб бил испитан во клиничка студија со вклучени 41 пациент со солидни тумори и нормална хепатална функција или умерено или тешко хепатално оштетување (класифицирано според основните СТС степени за АСТ, алкална фосфатаза и билирубин) како последица на хепатални метастази.



Било утврдено дека по дневна апликација на 250 mg гефитиниб, времето до постигнување на стабилна концентрација во плазмата, тоталниот плазматски клиренс (C_{maxSS}) и експозицијата при стабилна концентрација во плазмата (AUC_{24SS}) биле слични помеѓу групите со нормална и умерено нарушена функција на црниот дроб.

Податоците од 4 пациенти со тешко нарушена хепатална функција заради присуство на хепатални метастази покажуваат дека експозицијата при стабилна концентрација во плазмата кај овие пациенти е исто така слична како кај пациентите со нормална функција на црниот дроб.

5.3 Податоци за претклиничката сигурност

Несакани дејства кои не се забележани за време на клиничките студии но се регистрирани кај експериментални животни при експозиција на концентрации од лекот слични на клиничките и кои може да се со клиничка релевантност се:

- Атрофија на корнеалниот епител и корнеални транслусценции
- Ренална папиларна некроза
- Хепатоцелуларна некроза и еозинофилна синусидална макрофагна инфилтрација

Податоците од претклиничките (ин витро) испитувања укажуваат дека гефитиниб има потенцијал да ја инхибира срцевата реполаризација (на пр. QT интервалот). Клиничките искуства не покажале каузална асоцираност помеѓу пролонгацијата на QT интервалот и употребата на гефитиниб.

Кај женки од стаорци по употреба на доза од 20 mg/kg/ден било забележано намалување на плодноста.

Публицираните податоци покажуваат дека кај генетски модифицирани мишки, со отсуство на експресија на EGFR доаѓа до развојни дефекти асоцирани со незрелост на епителот во различни органи вклучително кожата, гастроинтестиналниот систем и белите дробови.

При апликација на гефитиниб кај стаорци за време на органогенезата, употребата на највисоката доза од 30 mg/kg/ден не резултирала со ефекти врз ембриофеталниот развој додека пак кај зајаци употребата на доза од ≥ 20 mg/kg/ден довела до намалување на феталната тежина. И кај двата специеси не биле забележани малформации. Апликацијата на доза од 20 mg/kg/ден за време на гестацискиот период и партусот кај стаорци резултирала со намалено преживување на младенчињата. По перорална апликација на гефитиниб маркиран со C-14 кај стаорци кои доеле, 14 дена по партусот во млекото била измерена за 11-19 пати повисока концентрација на радиоактивност споредено со крвта. Гефитиниб не манифестираше генотоксичен потенцијал.

Во две годишна студија за канцерогеност изведена кај стаорци била забележан мал но статистички сигнификантен пораст на инциденцата на хепатоцелуларни аденоми (и кај машките и кај женските примероци) и хемангиосаркоми на мезентеричните лимфни јазли кај женските примероци но само при употреба на највисоката доза (10 mg/kg/ден). Хепатоцелуларни аденоми исто така биле забележани и во две годишната студија за канцерогеност изведена кај мишки и тоа при примена на средни дози од лекот било утврдено мало зголемување на инциденцата само кај машките примероци а и кај двата пола при внес на највисоките дози. Овој ефект имал статистичка сигнификантност кај женските примероци но не и кај машките. Не е позната клиничката релевантност на овие податоци.

Резултатите од ин витро студија за фототоксичност покажале дека гефитиниб има фототоксичен потенцијал.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Листа на ексипиенти

Јадро на таблетата

- Лактоза монохидрат
- Микрокристална целулоза (E460)
- Кроскармелоза натриум (E466)



- Повидон К-30 (Е1201)
- Натриум лаурилсулфат
- Магнезиум стеарат

Филм-обложување

- Поливинил алкохол (Е1203)
- Макрогол 3350 (Е1521)
- Талк (Е5536)
- Титаниум диоксид (Е171)
- Жолт железен оксид (Е172)
- Црвен железен оксид (Е172)

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

2 години.

6.4 Специјални мерки на чување

Не се потребни посебни мерки за чување на лекот.

6.5 Состав и содржина на пакувањето

PVC/PE/PVDC-Al перфориран блистер со 10 таблети. Три блистери се спакуван во картонска кутија.

Достапно е пакување со 30 филм-обложени таблети

6.6 Специјални мерки за ракување со лекот

Неупотребената количина од лекот треба да се одстрани во согласност со важечките прописи.

7. ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

АЛВОГЕН ПХАРМА МАКЕДОНИЈА ДООЕЛ Гевелија

Ул.Борис Кидрич бб

1480 Гевгелија

Република Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ/ОБНОВА НА РЕШЕНИЕТО

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Декември, 2018

