

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gefitinib Zentiva 250 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 250 mg gefitinibu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 163,5 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Tablety jsou hnědé, kulaté, bikonvexní, s vyraženým "LP 100" na jedné straně a hladké na druhé straně, velikosti 11,13±0,5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Gefitinib Zentiva v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi EGFR-TK (viz bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Gefitinib Zentiva má být zahájena a sledována lékařem, který je zkušený v používání protinádorových léčiv.

Dávkování

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost gefitinibu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. Neexistuje žádné relevantní použití gefitinibu v pediatrické populaci v indikaci NSCLC.

Porucha funkce jater

Pacienti se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace B nebo C) v důsledku jaterní cirhózy mají zvýšené plazmatické koncentrace gefitinibu. Tito pacienti mají být pečlivě sledováni kvůli nežádoucím účinkům. Plazmatické koncentrace gefitinibu nebyly zvýšené u

pacientů se zvýšenými hladinami aspartátaminotransferázy (AST), alkalické fosfatázy nebo bilirubinu, v důsledku jaterních metastáz (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

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

Starší pacienti

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

Pacienti s pomalým metabolismem CYP2D6

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

Úprava dávkování v důsledku toxicity

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

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

Způsob podání

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

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V rámci zvažování, zda předepsat přípravek Gefitinib Zentiva k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC, je důležité, aby u všech pacientů byla vyšetřena EGFR mutace nádorové tkáně. Pokud není vzorek nádorové tkáně hodnotitelný, lze využít cirkulující nádorovou DNA (ctDNA) získanou ze vzorku krve (plazmy).

Je nutno použít pouze robustní spolehlivé a citlivé testy s prokázanou použitelností pro stanovení mutace EGFR nebo ctDNA, aby se vyloučily falešně negativní a falešně pozitivní výsledky stanovení (viz bod 5.1).

Intersticiální plicní onemocnění (ILD)

ILD, které může probíhat zpočátku akutně, bylo pozorováno u 1,3 % pacientů léčených gefitinibem a některé případy byly fatální (viz bod 4.8). Pokud dojde u pacientů ke zhoršení respiračních symptomů jako je dyspnoe, kašel a horečka, podávání přípravku Gefitinib Zentiva je třeba přerušit a pacient má být rychle vyšetřen. Potvrdí-li se ILD, je třeba léčbu přípravkem Gefitinib Zentiva ukončit a zahájit vhodnou léčbu.

V japonské farmakoepidemiologické studii případů a kontrol u 3159 pacientů s NSCLC, kterým byl podáván gefitinib nebo chemoterapie a kteří byli sledováni po dobu 12 týdnů, byly identifikovány

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

Hepatotoxicita a porucha funkce jater

Ačkoliv byly pozorovány abnormality jaterních funkčních testů (včetně vzestupu alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy a bilirubinu), hepatitida byla pozorována méně často (viz bod 4.8). Existují jednotlivé případy hlášení selhání jater, které byly v některých případech fatální. Proto se doporučuje pravidelně kontrolovat jaterní funkce. V případech lehkých až středně těžkých změn jaterních funkčních testů se má gefitinib používat s opatrností. Pokud jsou změny těžké, má se uvažovat o ukončení léčby.

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

Interakce s jinými léčivými přípravky

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

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

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

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

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

Další varování

Pacienti mají být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich vyskytnou: těžký nebo přetrvávající průjem, nauzea, zvracení nebo anorexie, neboť tyto příznaky mohou nepřímo vést k dehydrataci. Tyto příznaky je třeba léčit v závislosti na klinickém stavu (viz bod 4.8).

Pacienti, u kterých je vzhledem k příznakům a projevům, např. akutní nebo zhoršující se zánět očí, slzení, citlivost na světlo, rozmazané vidění, bolest v očích a/nebo červené oči, podezření na zánět oční rohovky, mají být neodkladně odesláni k oftalmologovi.

Pokud je potvrzena diagnóza ulcerózní keratitidy, je nutné léčbu gefitinibem přerušit, a pokud nedojde k odeznění příznaků nebo pokud se příznaky objevují znovu po opětovném nasazení gefitinibu, je nutné uvažovat o trvalém vysazení léčby.

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

U pacientů užívajících gefitinib byla hlášena gastrointestinální perforace. Ve většině případů to bylo ve spojitosti s jinými známými rizikovými faktory, včetně souběžného podávání léků, jako jsou steroidy, nebo nesteroidní protizánětlivé přípravky, s anamnézou gastrointestinální ulcerace, věkem, kouřením nebo metastázami do střeva v místě perforace.

Laktóza

Gefitinib Zentiva obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě “bez sodíku”.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Gefitinib je metabolizován izoenzymy CYP3A4 (převážně) a CYP2D6 cytochromu P450.

Léčivé látky, které mohou zvyšovat plazmatické koncentrace gefitinibu

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

Látky inhibující CYP3A4 mohou snižovat clearance gefitinibu. Současné podávání se silnými inhibitory CYP3A4 (tj. ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, inhibitory proteázy, klarithromycin, telithromycin) může zvýšit plazmatické koncentrace gefitinibu. Zvýšení může být klinicky relevantní, neboť nežádoucí účinky jsou závislé na dávce a expozici. Zvýšení může být vyšší u jednotlivých pacientů s genotypem pomalých metabolizátorů vázaných na CYP2D6. Předlčení itrakonazolem (silný inhibitor CYP3A4) u zdravých dobrovolníků způsobilo 80% zvýšení průměrné hodnoty AUC gefitinibu. V případě současného podávání silných inhibitorů CYP3A4 a gefitinibu mají být u pacientů pečlivě sledovány projevy nežádoucích účinků gefitinibu.

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

Léčivé látky, které mohou snížit plazmatické koncentrace gefitinibu

Látky indukující aktivitu CYP3A4 mohou zvyšovat metabolismus a snižovat plazmatické koncentrace gefitinibu, a tím snižovat účinnost gefitinibu. Současné podávání léčivých přípravků, které indukují aktivitu CYP3A4 (tj. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, barbituráty a třezalka tečkovaná/*Hypericum perforatum*), má být vyloučeno. Předlčení rifampicinem (silný induktor CYP3A4) u zdravých dobrovolníků způsobilo snížení průměrné hodnoty AUC pro gefitinib o 83 % (viz bod 4.4).

Látky, které významně a trvale zvyšují žaludeční pH, mohou snižovat plazmatické koncentrace gefitinibu, a tím snížit účinnost gefitinibu. Vysoké dávky antacid s krátkodobým účinkem mohou mít

podobný účinek, jestliže jsou pravidelně užívány ve stejnou dobu jako gefitinib. Současné podávání gefitinibu s ranitidinem zdravým dobrovolníkům v dávce, která trvale zvyšovala žaludeční aciditu na $\text{pH} \geq 5$, snížilo průměrnou hodnotu AUC pro gefitinib o 47 % (viz body 4.4 a 5.2).

Léčivé látky, jejichž plazmatické koncentrace mohou být ovlivněny gefitinibem

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

Gefitinib inhibuje transportní protein BCRP *in vitro*, ale klinická relevance tohoto nálezu není známa.

Jiné potenciální interakce

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí být poučeny, že nesmí otěhotnět v průběhu léčby.

Těhotenství

Neexistují žádné údaje o používání gefitinibu u těhotných žen. Studie prováděné na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Gefitinib Zentiva se nemá podávat v průběhu těhotenství, pokud to není nezbytné.

Kojení

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

V průběhu léčby gefitinibem byla hlášena astenie. Pacienti, u kterých se tento symptom objeví, mají proto dbát zvýšené opatrnosti při řízení vozidel nebo obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

Intersticiální plicní onemocnění (ILD) se objevilo u 1,3 % pacientů, často v závažné formě (CTC 3 až 4). Byly hlášeny případy s fatálními následky.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Bezpečnostní profil uvedený v tabulce 1 je podložen daty z klinického vývoje a poregistračních

zkušeností s gefitinibem. Nežádoucí účinky byly v tabulce 1 rozděleny, kde to bylo možné, do kategorií na základě počtu hlášených nežádoucích příhod ze spojené databáze klinických studií fáze III ISEL, INTEREST a IPASS (2462 pacientů léčených gefitinibem).

Frekvence výskytu nežádoucích účinků jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

Tabulka 1 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu		
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Lehká nebo středně těžká anorexie (CTC 1 nebo 2).
Poruchy oka	Časté	Konjunktivitida, blefaritida, suché oko*, nejčastěji lehké (CTC 1).
	Méně časté	Eroze rohovky, reverzibilní a někdy ve spojení s růstem aberantních řas. Keratitida (0,12 %).
Cévní poruchy	Časté	Krvácení, např. epistaxe a hematurie.
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Intersticiální plicní onemocnění (1,3 %), často těžké (CTC 3-4). Byly hlášeny případy s fatálním zakončením.
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem, převážně lehký a středně těžký (CTC 1 nebo 2). Zvracení, převážně lehké a středně těžké (CTC 1 nebo 2). Nauzea, převážně lehká (CTC 1). Stomatitida, převážně lehká (CTC 1).
	Časté	Dehydratace jako průvodní projev průjmu, nauzey, zvracení nebo anorexie. Sucho v ústech*, převážně lehké (CTC 1).
	Méně časté	Pankreatitida. Gastrointestinální perforace.
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	Zvýšení alaninaminotransferázy převážně lehké až středně těžké.
	Časté	Zvýšení aspartátaminotransferázy převážně lehké až středně těžké. Zvýšení celkového bilirubinu převážně lehké až středně těžké.
	Méně časté	Hepatitida**
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Kožní nežádoucí účinky, převážně lehké až středně těžké (CTC 1 nebo 2) – pustulózní vyrážka, někdy svědivá se suchou kůží, včetně fisur na erytematózním základu.
	Časté	Poruchy nehtů. Alopecie. Alergické reakce (1,1 %), včetně angioedému a kopřivky.
	Méně časté	Syndrom palmoplantární erytrodysestezie
	Vzácné	Bulózní projevy zahrnující toxickou epidermální nekrolýzu, Stevensův-Johnsonův syndrom a multifonní erytém.

		Kožní vaskulitida.
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Asymptomatické laboratorní zvýšení kreatininu v krvi. Proteinurie. Cystitida.
	Vzácné	Hemoragická cystitida.
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Astenie, převážně lehká (CTC 1).
	Časté	Horečka.

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

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

** Zahrnuje jednotlivá hlášení selhání jater, která v některých případech byla fatální.

Intersticiální plicní onemocnění (ILD)

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

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

V poregistrační observační studii v Japonsku (3350 pacientů) byl hlášen výskyt ILD u 5,8 % pacientů užívajících gefitinib. Podíl fatálních nežádoucích příhod ILD byl 38,6 %.

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Pro případ předávkování gefitinibem neexistuje žádný specifický léčebný postup. V klinických studiích fáze I však byl omezený počet pacientů léčen denními dávkami až 1000 mg. Bylo pozorováno zvýšení četnosti výskytu a závažnosti některých nežádoucích účinků, zejména průjmu a kožní vyrážky. Nežádoucí účinky související s předávkováním mají být léčeny symptomaticky; zejména závažný průjem má být léčen, podle klinické situace. V jedné studii byl omezený počet pacientů týdně léčen dávkami od 1500 mg do 3500 mg. V této studii se expozice gefitinibu nezvyšovala s rostoucí dávkou, nežádoucí účinky byly většinou lehké až středně těžké a byly v souladu s očekávaným bezpečnostním profilem gefitinibu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz; ATC kód: L01EB01

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

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

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

Pro běžné aktivační mutace EGFR (delece exonu 19; L858R) existují robustní údaje o odpovědi podporující citlivost na gefitinib; např. přežití bez progresu HR (95% CI) 0,489 (0,336; 0,710) pro gefitinib vs duální chemoterapie [WJTOG3405]. Existuje daleko méně údajů o odpovědi na gefitinib u pacientů s nádory, které nesou méně časté mutace; dostupné údaje ukazují, že G719X, L861Q a S7681 jsou mutacemi zvyšující citlivost; samotná mutace T790M nebo vložení samotného exonu 20 jsou mechanismy pro vznik rezistence.

Rezistence

Většina nádorů NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR kinázy se nakonec stane rezistentní k léčbě gefitinibem, s mediánem doby do progresu onemocnění 1 rok. V přibližně 60 % případů je rezistence vázána na sekundární mutaci T790M, pro kterou lze považovat inhibitory EGFR-TK cílené na T790M za další léčebnou možnost. Mezi další potenciální mechanismy rezistence, které byly hlášeny při léčbě látkami blokující signální cesty pro EGFR patří: signální bypass, jako je amplifikace genu pro HER2 a MET a mutace PIK3CA. V 5-10 % případů byla též hlášena fenotypová transformace na malobuněčný plicní karcinom.

Cirkulující nádorová DNA (ctDNA)

Ve studii IFUM byl hodnocen stav mutace ve vzorcích nádorové tkáně a ctDNA získané z plazmy za použití Therscreen EGFR RGQ PCR soupravy (Qiagen). Vzorky ctDNA a nádorové tkáně byly hodnotitelné u 652 pacientů z 1060 vybraných pacientů. Výskyt objektivní odpovědi (ORR) u pacientů, kde byla stanovena pozitivní mutace v nádorové tkáni i ctDNA byl 77 % (95% CI: 66 % až 86 %) a u pacientů, u kterých byla mutace pozitivní pouze v nádorové tkáni, 60 % (95% CI: 44 % až 74 %).

Tabulka 2 Souhrn základního stavu mutace nádoru a ctDNA vzorků u všech vybraných pacientů s oběma hodnotitelnými vzorky

Kritérium	Definice	IFUM frekvence % (CI)	IFUM n
Senzitivita	Podíl M+ nádorů, které jsou M+ v ctDNA	65,7 (55,8; 74,7)	105
Specifita	Podíl M- nádorů, které jsou M- v ctDNA	99,8 (99,0; 100,0)	547

Tyto údaje jsou v souladu s předem plánovanou explorativní analýzou v podskupině japonských pacientů ve studii IPASS (Goto 2012). V této studii byla ctDNA použita k analýze mutace EGFR za použití soupravy „EGFR Mutation Test“ (DxS) (n = 86) získávána ze séra, nikoliv plazmy. V této studii byla senzitivita stanovení 43,1 %, specifita 100 %.

Klinická účinnost a bezpečnost

První linie léčby

Randomizovaná klinická studie IPASS fáze III, první linie, provedená u 1217 pacientů z Asie¹ s pokročilým (stadium IIIB nebo IV) NSCLC, histologicky potvrzeným adenokarcinomem, dříve mírní kuřáci (zanechali kouření před ≥ 15 roky a kouřili ≤ 10 roků) nebo nekuřáci (viz tabulka 3).

¹ Čína, Hong-Kong, Indonésie, Japonsko, Filipíny, Singapur, Taiwan, Thajsko.

Tabulka 3 Výsledky účinnosti pro gefitinib vs. karboplatina/paklitaxel ze studie IPASS

Populace	n	Výskyt objektivní odpovědi a 95% interval spolehlivosti (CI) pro rozdíl mezi léčbami ^a	Primární cílový parametr účinnosti Přežití bez progresu ^{a,b}	Celkové přežití ^{a,b}
Celá	1217	43,0 % vs 32,2% [5,3 %; 16,1%]	HR 0,74 [0,65; 0,85] 5,7 m vs 5,8 m p<0,0001	HR 0,90 [0,79; 1,02] 18,8 m vs 17,4m p=0,1087
Pozitivní aktivační mutace EGFR	261	71,2 % vs 47,3% [12,0 %; 34,9%]	HR 0,48 [0,36; 0,64] 9,5 m vs 6,3 m p<0,0001	HR 1,00 [0,76; 1,33] 21,6 m vs 21,9 m
Bez aktivační mutace EGFR	176	1,1 % vs 23,5% [-32,5 %; -13,3%]	HR 2,85 [2,05; 3,98] 1,5 m vs 5,5 m p<0,0001	HR 1,18 [0,86; 1,63] 11,2 m vs 12,7 m
Mutace EGFR neznámá	780	43,3 % vs 29,2% [7,3 %; 20,6%]	HR 0,68 [0,58; 0,81] 6,6 m vs 5,8 m p<0,0001	HR 0,82 [0,70; 0,96] 18,9 m vs. 17,2 m

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

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

n počet randomizovaných pacientů

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

Hodnocení kvality života se lišilo podle stavu mutace EGFR. U pacientů s pozitivní mutací EGFR došlo u významně většího počtu pacientů léčených gefitinibem ke zlepšení kvality života a příznaků karcinomu plic ve srovnání s karboplatinou/paklitaxelem (viz tabulka 4).

Tabulka 4 Výsledky hodnocení kvality života pro gefitinib vs. karboplatina/paklitaxel ve studii IPASS

Populace	n	FACT-L výskyt zlepšení QoL ^a %	LCS výskyt zlepšení symptomů ^a %
Celá	1151	(48,0 % vs 40,8 %)	(51,5 % vs 48,5 %)
		p=0,0148	p=0,3037
Pozitivní aktivační mutace EGFR	259	(70,2 % vs 44,5 %)	(75,6 % vs 53,9 %)
		p<0,0001	p=0,0003
Bez aktivační mutace EGFR	169	(14,6 % vs 36,3 %)	(20,2 % vs 47,5 %)
		p=0,0021	p=0,0002

Výsledky “Trial outcome index” podporovaly výsledky FACT-L a LCS

^a Uvedené hodnoty jsou pro gefitinib vs karboplatina/paklitaxel

n Počet pacientů hodnotitelných v analýze kvality života.

QoL Kvalita života.

FACT-L Funkční hodnocení protinádorové léčby – plíce.

LCS Podškála pro plicní nádory

Ve studii IPASS prokázal gefitinib u pacientů bez předchozí léčby a s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s aktivační mutací pro EGFR tyrosinkinázu lepší PFS, ORR, QoL a zlepšení symptomů a nevýznamný rozdíl v celkovém přežití ve srovnání s kombinací karboplatina/paklitaxel.

Předléčení pacientů

Randomizovaná klinická studie INTEREST fáze III byla provedená u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC, kteří dříve podstoupili chemoterapii na bázi platiny. V celé populaci nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl pro celkové přežití, přežití bez progresu a výskyt objektivní odpovědi pro gefitinib a docetaxel (75 mg/m²) (viz tabulka 5).

Tabulka 5 Výsledky účinnosti pro gefitinib vs. docetaxel ve studii INTEREST

Populace	n	Výskyt objektivní odpovědi a 95%interval spolehlivosti pro rozdíl mezi léčbami ^a	Přežití bez progresu ^{a,b}	Primární cílový parametr účinnosti celkové přežití ^{a,b}
Celá	1466	9,1 % vs 7,6 % [-1,5 %; 4,5 %]	HR 1,04 [0,93; 1,18] 2,2 m vs 2,7 m p=0,4658	HR 1,020 [0,905; 1,150] 7,6 m vs 8,0 m p=0,7332
Pozitivní aktivační mutace EGFR	44	42,1 % vs 21,1 % [-8,2 %; 46,0%]	HR 0,16 [0,05; 0,49] 7,0 m vs 4,1 m p=0,0012	HR 0,83 [0,41; 1,67] 14,2 m vs 16,6 m p=0,6043

Bez aktivační mutace EGFR	253	6,6 % vs 9,8 % [-10,5 %; 4,4 %]	HR 1,24 [0,94; 1,64] 1,7 m vs 2,6 m p=0,1353	HR 1,02 [0,78; 1,33] 6,4 m vs 6,0 m p=0,9131
Asijské etnikum ^c	323	19,7 % vs 8,7 % [3,1 %; 19,2 %]	HR 0,83 [0,64; 1,08] 2,9 m vs 2,8 m p=0,1746	HR 1,04 [0,80; 1,35] 10,4 m vs 12,2 m p=0,7711
Neasijské etnikum	1143	6,2 % vs 7,3 % [-4,3 %; 2,0 %]	HR 1,12 [0,98; 1,28] 2,0 m vs 2,7 m p=0,1041	HR 1,01 [0,89; 1,14] 6,9 m vs 6,9 m p=0,9259

^a Uvedené hodnoty jsou pro gefitinib vs. docetaxel.

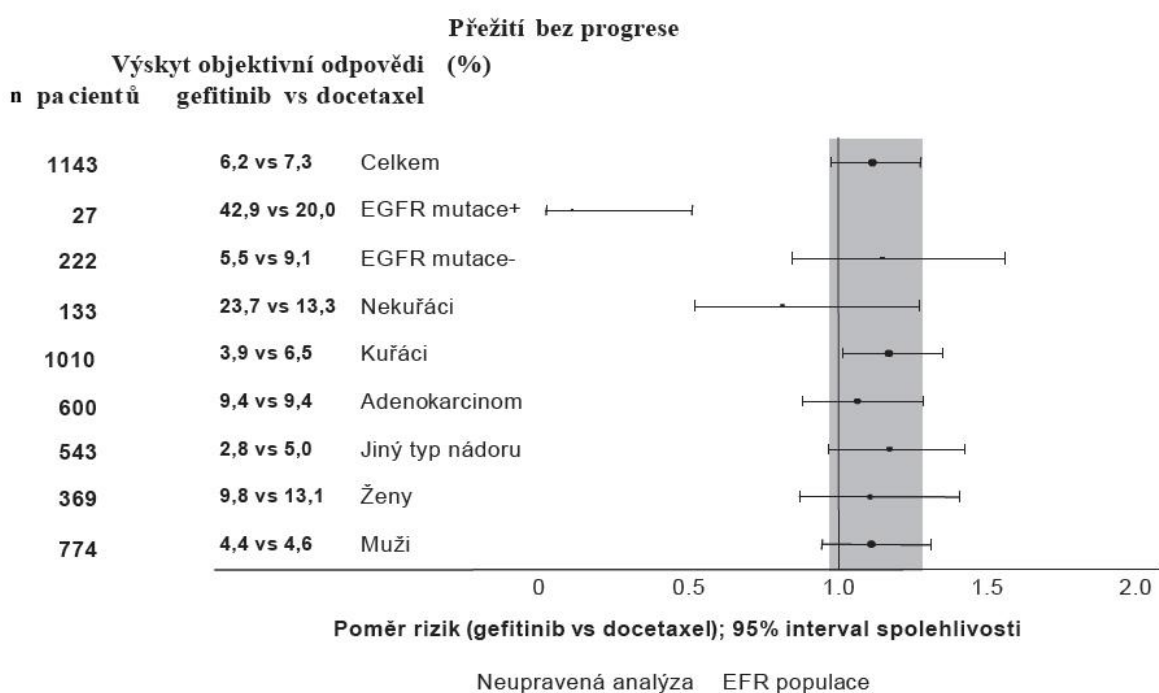
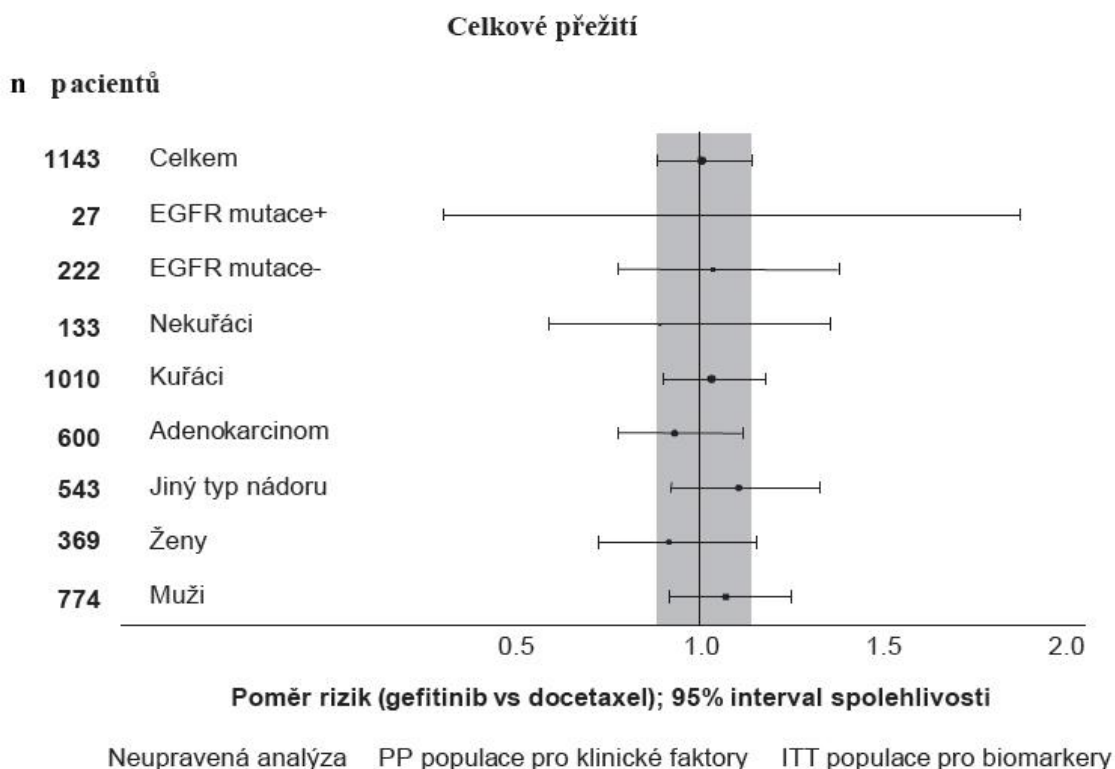
^b "m" je medián v měsících. Čísla v hranatých závorkách jsou pro 96% interval spolehlivosti pro celkové přežití pro HR v celé populaci a pro 95% interval spolehlivosti pro HR pro ostatní případy.

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

n Počet randomizovaných pacientů.

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

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



Randomizovaná klinická studie ISEL fáze III byla provedena u pacientů s pokročilým NSCLC, kteří byli již dříve léčeni jedním až dvěma režimy chemoterapie a neodpovídali na poslední režim nebo režim netolerovali. Gefitinib a nejlepší podpůrná léčba byly srovnávány s placebem plus nejlepší podpůrnou léčbou. Gefitinib neprodloužil přežití v celé populaci. Výsledky přežití se lišily podle vztahu ke kouření a podle rasové příslušnosti (viz tabulka 6).

Tabulka 6 Výsledky účinnosti pro gefitinib vs. placebo ve studii ISEL

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

	p=0,0197	p=0,2942
a	Zobrazené hodnoty jsou pro gefitinib vs. placebo.	
b	”m” je medián v měsících. Čísla v hranatých závorkách jsou pro 95% interval spolehlivosti pro HR.	
c	Stratifikovaný log-rank test pro celou populaci, jinak cox model proporcionálních rizik.	
d	Asijská populace s vyloučením pacientů indického původu je charakterizována podle rasového původu, a nikoliv podle místa narození.	
n	Počet randomizovaných pacientů.	
NC	Nebylo počítáno pro celkové přežití HR, neboť počet příhod byl příliš malý.	
NR	nedosaženo/nedosáhl	
HR	poměr rizik (poměr rizik < 1 je ve prospěch gefitinibu)	

Studie IFUM byla jednoramenná multicentrická studie provedená u pacientů kavkazské (bělošské) rasy (n = 106) s NSCLC s aktivační senzibilizující mutací EGFR k potvrzení teze, že aktivita gefitinibu je podobná u kavkazské (bělošské) i asijské populace. Výskyt objektivní odpovědi (ORR) byl podle zkoušejících 70 % a medián přežití bez progresu (PFS) byl 9,7 měsíce. Tyto údaje jsou podobné údajům hlášeným ve studii IPASS.

Stav mutace EGFR a klinické charakteristiky

Multivariační analýzou u 786 pacientů kavkazské populace ze studií s gefitinibem* (viz tabulka 7) bylo prokázáno, že klinické charakteristiky nekuřák/nekuřačka, histologicky adenokarcinom a ženské pohlaví jsou nezávislými předpovědními charakteristikami pro přítomnost aktivované mutace EGFR. Asijské etnikum má též vyšší výskyt nádorů s aktivovanou mutací EGFR.

Tabulka 7 Souhrn multivariační logistické regresní analýzy zaměřené na identifikaci charakteristik, které nezávisle predikují přítomnost mutací EGFR u 786 pacientů kavkazské (bělošské) populace*

Faktory predikující přítomnost aktivační mutace EGFR	p-hodnota	Pravděpodobnost aktivační mutace EGFR	Pozitivní predikční hodnota (9,5% celé populace má pozitivní aktivační mutaci EGFR (M+))
Kouření	<0,0001	6,5krát vyšší u nekuřáků než u kuřáků	28/70 (40 %) nekuřáků je M+ 47/716 (7 %) kuřáků je M+
Histologie	<0,0001	4,4krát vyšší u adenokarcinomu než u jiných typů	63/396 (16 %) pacientů s histologicky adenokarcinomem je M+ 12/390 (3 %) pacientů s histologicky jiným typem je M+
Pohlaví	0,0397	1,7krát vyšší u žen než u mužů	40/235 (17 %) žen je M+ 35/551 (6 %) mužů je M+

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání gefitinibu je absorpce poměrně pomalá a maximálních koncentrací gefitinibu v plazmě je dosaženo obvykle 3 až 7 hodin po podání. Průměrná absolutní biologická dostupnost u pacientů s karcinomem je 59 %. Expozice gefitinibu není významně ovlivněna jídlem. Ve studii se

zdravými dobrovolníky, kdy bylo žaludeční pH udržováno nad hodnotou pH 5, byla expozice gefitinibu snížena o 47 %, pravděpodobně kvůli snížené rozpustnosti gefitinibu v žaludku (viz body 4.4 a 4.5).

Distribuce

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

Studie *in vitro* ukazují, že gefitinib je substrátem pro membránový transportní protein Pg-p.

Biotransformace

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

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

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

In vitro bylo prokázáno, že tvorba O-desmetylgefitinibu probíhá prostřednictvím CYP2D6. Úloha CYP2D6 v metabolické clearance gefitinibu byla hodnocena v klinické studii u zdravých dobrovolníků se stanoveným genotypem CYP2D6. U pomalých metabolizátorů nebyla vytvořena měřitelná hladina O-desmetylgefitinibu. Rozsah expozice gefitinibu dosažený ve skupině rychlých a pomalých metabolizátorů byl široký a vzájemně se překrýval, ale průměrná expozice gefitinibu byla dvakrát vyšší ve skupině pomalých metabolizátorů. Vyšší průměrná expozice, které může být dosaženo u jedinců bez aktivního izoenzymu CYP2D6, může být klinicky relevantní, protože nežádoucí účinky jsou spojené s dávkou a expozicí.

Eliminace

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

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

Zvláštní skupiny pacientů

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

Porucha funkce jater

V otevřené klinické studii fáze I zkoumající účinky jedné dávky 250 mg gefitinibu u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou jater způsobenou cirhózou (dle klasifikace Child-Pugh) byl zaznamenán nárůst expozice ve všech skupinách ve srovnání se zdravou kontrolní populací. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater bylo pozorováno průměrně 3,1násobné zvýšení expozice gefitinibu. Žádný z pacientů neměl karcinom, všichni měli cirhózu a

někteří měli hepatitidu. Zvýšení expozice může být klinicky relevantní, protože nežádoucí účinky souvisejí s dávkou a expozicí gefitinibu.

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

Údaje z neklinických studií (*in vitro*) naznačují, že gefitinib má potenciál inhibovat srdeční akční potenciál repolarizace (např. QT interval). Klinické zkušenosti neprokázaly příčinnou souvislost mezi prodloužením QT intervalu a gefitinibem.

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

Publikované studie ukázaly, že geneticky modifikované myši, které neexprimovaly EFGR, mají vývojové vady týkající se epitelální nezralosti různých orgánů, včetně kůže, gastrointestinálního traktu a plic. Jestliže byl gefitinib podáván potkanům během organogeneze, nebyl nalezen vliv na embryofetální vývoj při nejvyšší dávce (30 mg/kg/den), avšak u králíků byla snížena hmotnost plodů při dávkách 20 mg/kg/den a vyšších. U žádného z obou druhů nebyla nalezena malformace plodů způsobená léčivem. Jestliže byl gefitinib podáván samicím potkanům v průběhu březosti a vrhu, došlo ke snížení počtu přežívajících mláďat při dávce 20 mg/kg/den.

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

Nebyl prokázán genotoxický potenciál gefitinibu.

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

monohydrát laktózy
mikrokrytalická celulóza (E 460)
sodná sůl kroskarmelosy (E 468)
povidon K30 (E 1201)
natrium-lauryl-sulfát
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

polyvinylalkohol (E 1203)
makrogol 3350 (E 1521)
mastek (E 553b)
oxid titaničitý (E 171)
žlutý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PVDC-Al jednodávkový blistr obsahující 10 tablet.
Tři blistry mohou být uzavřeny v sáčku z PET/Al/PE laminované fólie, v krabičce.
Velikost balení: 30 potahovaných tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

44/271/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. 8. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 1. 2023