



NEMZETI NÉPEGÉSZSÉGÜGYI ÉS GYÓGYSZERÉSZETI KÖZPONT

Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Gefitinib Onkogen

250 mg filmtabletta

(gefitinib)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Onkogen Kft.

Kelt: 2024.01.31.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	4
Tudnivalók a Gefitinib Onkogen alkalmazása előtt	5
Hogyan kell alkalmazni a Gefitinib Onkogen?	6
Lehetséges mellékhatások	8
Hogyan kell a Gefitinib Onkogen tárolni?	9
Tudományos összefoglaló	10
I. BEVEZETÉS.....	11
II. MINŐSÉGI szempontok	12
II.1 Bevezetés.....	12
II.1 Hatóanyag - Gefitinib.....	12
II.2 Gyógyszerkészítmény	13
II.3 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	14
III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK	15
III.1 Bevezetés.....	15
III.2 Környezetterhelési kockázatbecslés	15
III.3 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	15
IV. Klinikai SZempontok	16
IV.1 Bevezetés.....	16
IV.2 Farmakokinetika.....	16
IV.2.1 Bioegyenértékűségi vizsgálat	17
IV.3 Farmakodinámia.....	20
IV.4 Klinikai hatásosság.....	20
IV.5 Klinikai biztonságosság.....	20
IV.6 Farmakovigilancia.....	21
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása.....	21
IV.6.2 Kockázatkezelési terv.....	21
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	21
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése.....	23
V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT.....	24
V.1 Összefoglalás.....	24

V.2	Osztályozás.....	24
V.3	Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival.....	24
VI.	Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét.....	25

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a Gefitinib Onkogen 250 mg filmtabletta gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az Onkogen Kft.

A készítmény hatóanyaga gefitinib, melyből tablettánként 250 mg-ot tartalmaz.

Egyéb összetevők:

Ismert hatású segédanyagai: 50 mg laktózt (monohidrát formájában) és 5,13 mg (0.22 mmol) nátriumot tartalmaz tablettánként.

Tabletta mag további segédanyagai: mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon A-típus, povidon K30, nátrium-lauril-szulfát, A-típusú nátrium keményítő glikolát és magnézium-sztearát.

Tabletta bevonat segédanyagai: poli (vinil alkohol), talkum, vörös vas-oxid, glicerin monokaprilokaprát, nátrium-lauril-szulfát, titán-dioxid, sárga vas-oxid és fekete vas-oxid.

A készítmény (továbbiakban Gefitinib Onkogen) barna, kerek, mindkét oldalán domború, kb. 11 mm méretű filmtabletta, az egyik oldalán „G” jelöléssel ellátva, a másik oldala sima. A Gefitinib Onkogen 30 db tablettát tartalmazó átlátszó PVC/alumínium vagy PVC/PCTFE (Aclar)/alumínium buborékcsomagolásban kerül forgalomba.

A Gefitinib Onkogen a nem-kissejtes tüdőrákban szenvedő felnőtt betegek kezelésére szolgál. Ez egy olyan daganatos betegség, amely esetén rosszindulatú (rákos) sejtek alakulnak ki a tüdőszövetben.

A gefitinib hatóanyag a daganatellenes szerek, protein-kináz-inhibitorok csoportjába tartozik. A gefitinib kis molekulájú, tirozin-kináz szelektív inhibitora az epidermális növekedési faktor receptornak (EGFR), és bármely terápiás vonalban hatékony kezelést biztosít olyan betegek számára, akiknél az EGFR tirozin-kináz aktiváló mutációja kimutatható a tumorban. Ez a fehérje a daganatsejtek növekedésében és szétterjedésében játszik szerepet.

A Gefitinib Onkogen kezelést onkoterápiában jártas orvosnak kell bevezetnie és felügyelnie.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudnivalók a Gefitinib Onkogen alkalmazása előtt

Ne szedje a Gefitinib Onkogen,

- aki allergiás a gefitinibre vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére.
- aki szoptat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Gefitinib Onkogen szedése előtt konzultáljon kezelőorvosával vagy gyógyszerészével,

- aki korábban bármilyen egyéb tüdőbetegségben szenvedett, mert bizonyos tüdőbetegségek súlyosbodhatnak a Gefitinib Onkogen kezelés ideje alatt.
- aki korábban valamely májbetegségben szenvedett.

Gyermekek és serdülők

A Gefitinib Onkogen nem javallt (nem adható) 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és a Gefitinib Onkogen

A kezelőorvos tájékoztatása indokolt a beteg jelenlegi, a nemrégiben szedett vagy szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, aki az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:

- fenitoin vagy karbamazepin (epilepszia kezelésére)
- rifampicin (tuberkulózis kezelésére)
- itrakonazol (gombás fertőzések kezelésére)
- barbiturátok (alvászavarok kezelésére használatos gyógyszer)
- orbáncfű-(Hypericum perforatum) tartalmú gyógynövény-készítmények (depresszió és szorongás kezelésére)
- protonpumpa-gátlók, H₂-antagonisták és antacidok (fekélyre, emésztési problémákra, gyomorégésre és gyomorsav-csökkentésre)
- warfarin (úgynevezett szájon át alkalmazott antikoaguláns, véralvadásgátló).

Ezek a gyógyszerek befolyásolhatják a Gefitinib Onkogen hatását. Aki ilyen hatóanyag tartalmú készítményt szed, annál a kezelőorvos gyakrabban tarthatja szükségesnek vérvizsgálat elvégzését.

Akire a fentiek közül bármelyik vonatkozik, vagy bizonytalan az alkalmazhatóságot illetően, az beszéljen kezelőorvosával a Gefitinib Onkogen szedése előtt.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Aki terhes, terhességet tervez, vagy szoptat, tájékoztassa kezelőorvosát mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert.

A Gefitinib Onkogen kezelés ideje alatt javasolt a teherbeesés ellen védekezni, mivel a Gefitinib Onkogen alkalmazása káros hatással lehet a gyermekekre.

A gyermek biztonsága érdekében ne alkalmazza a Gefitinib Onkogen –t, aki szoptat.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha a beteg a gyógyszer szedése mellett gyengének érzi magát, óvatossággal járjon el, ha gépjárművet vezet vagy gépeket kezel.

A Gefitinib Onkogen laktózt tartalmaz.

Akit a kezelőorvosa korábban már figyelmeztetett, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Gefitinib Onkogen nátriumot tartalmaz.

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, vagyis tulajdonképpen „nátriummentes”.

Hogyan kell alkalmazni a Gefitinib Onkogent?

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően kell szedni. Amennyiben a beteg nem biztos az adagolást illetően, konzultáljon kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- Az ajánlott adag napi egy 250 mg-os tablettá.
- A tablettát minden nap megközelítőleg azonos időben kell bevenni.
- A tablettát étkezés közben vagy éhgyomorra is bevehető.
- Nem alkalmazható antacid tartalmú (a gyomorsav tartalom csökkentésére való) készítmény, két órával a Gefitinib Onkogen bevétele előtt és azt követően egy óráig.

Akinek a tablettát lenyelése nehézséget okoz, oszlassa el egy pohár szénsavmentes (nem buborékos) vízben. Más folyadék használata vagy a tablettát összetörése nem javasolt. A vizet kevergetve a tablettát teljesen feloldódik, ez akár 20 percet is igénybe vehet. A feloldódást követően a folyadékot azonnal el kell fogyasztani. Biztosítandó a teljes gyógyszeradag bevitelét, javasolt a poharat további fél pohár vízzel újratölteni és azt is elfogyasztani.

Mi a teendője annak, aki az előírtól több Gefitinib Onkogent vett be?

Aki az előírtól több tablettát vett be, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Mi a teendője annak, aki elfelejtette bevenni a Gefitinib Onkogent?

Az, hogy mit kell tenni annak, aki elfelejti bevenni a tablettát, attól függ, hogy mennyi idő múlva esedékes a következő adag bevétele.

- Ha még 12 óra vagy annál több van hátra a következő adag beviteléig, be kell venni a kihagyott tablettát, amint a beteg eszébe jut. Ezután a soron következő adagot már a szokásos időben szedheti be.
- Ha a következő adag beviteléig kevesebb, mint 12 óra van hátra, a beteg hagyja ki az elfelejtett tablettát. Ezután a következő tablettát a megszokott időpontban kell beszedni.

Nem alkalmazható kétszeres adag (egyszerre két tablettát) a kihagyott adag pótlására.

Akinek bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, konzultáljon kezelőorvosával.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal forduljon orvoshoz, aki az alábbi mellékhatások közül bármelyiket észleli, mert sürgős orvosi beavatkozás válhat szükségessé:

- Allergiás reakciók (gyakori), különösen, ha a tünetek között arc-, ajak-, nyelv-, vagy torok-duzzanat, nyelési nehézség, bőrkiütés, csalánkiütés vagy nehézlégzés jelentkezik.
- Súlyos vagy hirtelen súlyosbodó légszomj, amely járhat köhögéssel vagy lázzal. Ez azt jelezheti, hogy egy „intersticiális tüdőbetegség” nevű gyulladásos tüdőbetegség alakult ki a betegnél. Ez 100 Gefitinib Onkogen-t szedő betegből körülbelül 1 -et érinthet, és életveszélyes is lehet.
- Súlyos bőrreakciók (ritka), melyek testfelületének nagy részét érintik. A tünetek között előfordulhat bőrpír, fájdalom, fekély, hólyagosodás vagy bőrhámlás. Az ajkakat, az orrot, a szemet és a nemi szerveket is érintheti.
- Kiszáradás (gyakori), melynek oka lehet hosszú ideje fennálló vagy súlyos hasmenés, hányás, hányinger vagy étvágytalanság.
- Szemtünetek (nem gyakori), mint például fájdalom, vörösség, könnyezés, fényérzékenység, látás-zavar vagy befelé növvő szempillák. Ez azt jelezheti, hogy fekély alakult ki a szem felszínén (a szaruhártyán).

Minél hamarabb forduljon kezelőorvosához, aki az alábbi mellékhatások közül bármelyiket észleli:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több, mint 1 beteget érinthet)

- Hasmenés
- Hányás
- Hányinger
- Bőrreakciók, mint pl. akne-jellegű bőrkiütés, ami időnként viszketéssel, bőrszárazsággal és/vagy a bőr berepedésével jelentkezik
- Étvágycsökkenés
- Gyengeség
- Vörös szájnyalvakahártya, szájnyalvakahártya-fekély
- Az alanin-aminotranszferáz nevű májenzim szintjének vérvizsgálattal kimutatott emelkedése; ha ez az érték túl magas, a kezelőorvos utasíthat a Gefitinib Onkogen-kezelés abbahagyására.

Gyakori (10 beteg közül kevesebb, mint 1 beteget érinthet)

- Szájszárazság
- Szemszárazság, vörös szem, szemviszketés
- Fájdalmas, vörös szemhéj
- Köröm-rendellenességek
- Hajhullás
- Láz
- Vérzés (például orrvérzés vagy véres vizelet)

- A vizeletben megjelenő fehérje (vizeletvizsgálattal kimutatható)
- A bilirubin, és a másik májenzim, az aszpartát-aminotranszferáz szintjének vérvizsgálattal kimutatott emelkedése; ha túl magas, kezelőorvosa elrendelheti A Gefitinib Onkogen-kezelés felfüggesztését.
- Vérvizsgálattal kimutatott kreatininszint-emelkedés (a veseműködésre utal)
- Húgyhólyaggyulladás (égő érzés vizeletürítéskor, gyakori, sürgető vizelési inger)

Nem gyakori (100 beteg közül kevesebb, mint 1 beteget érinthet)

- Hasnyálmirigy-gyulladás. Tünetei a rendkívül erős fájdalom a has felső részén, súlyos hányinger és hányás.
- Májgyulladás. Tünete lehet az általános rossz közérzet, esetleges sárgasággal (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése) vagy anélkül is. Ez a mellékhatás nem gyakori, de néhány betegnél halálos volt.
- A tápcsatorna falának átlyukadása

Ritka (1000 beteg közül kevesebb, mint 1 beteget érinthet)

- Az erek gyulladása a bőrben. Ez megjelenhet véraláfutásként vagy foltokban jelentkező nem-kifehéredő bőrkiütésként.
- Vérzéssel járó húgyhólyaggyulladás (égő érzés vizeletürítéskor, gyakori, sürgető vizelési inger, véres vizelet)

Hogyan kell a Gefitinib Onkogent tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, a buboréksomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő után nem alkalmazható a gyógyszer. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszer nem dobható a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Gyógyszerész segíthet, hogy mi a teendő a már nem használt gyógyszerekkel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ

Ez a modul a Gefitinib Onkogen 250 mg filmtabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2020. február 18 -án. fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A kérelmező az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról és gyártásának engedélyezéséről szóló 450/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 5. § (1) és (6) bekezdése, valamint az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005 (XI. 18.) EüM rendelet 1. sz. melléklete 2. rész 2. pontjában foglaltaknak megfelelő generikus gyógyszerként való forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet nyújtott be.

A forgalomba hozatali engedély a 450/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 5. § (1) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az Onkogen Kft.

Referens készítmény: Iressa 250 mg filmtabletta, AstraZeneca AB, EU/1/09/526 2009.

A kérelmező által benyújtott vizsgálatok alapján a tesztkészítmény Gefitinib Onkogen 250 mg filmtabletta és az originális Iressa 250 mg filmtabletta bioekvivalensnek tekinthető.

A gefitinib a daganatellenes szerek, protein-kináz-inhibitorok csoportjába tartozik. A gefitinib az epidermális növekedési faktorreceptor-tirozin-kináz szelektív, kis molekulájú inhibitora, és bármely terápiás vonalban hatékony kezelést biztosít olyan betegek számára, akiknél az EGFR-tirozin-kináz-aktiváló mutáció kimutatható a tumorban. Az ismert EGFR-mutáció-negatív tumorban szenvedő betegeknél nem mutatkozott klinikailag releváns hatás.

A normális és daganatos sejtek növekedési és proliferációs folyamatában kulcsfontosságú szerepet játszik az epidermális növekedési faktor (EGF) és annak receptora (EGFR [HER1; ErbB1]). Egy daganatos sejtben az EGFR-aktiváló mutáció fontos faktor a tumorsejt növekedésének elősegítésében, mivel blokkolja az apoptózist, növeli az angiogén faktorok termelődését és segíti a metasztázis-képződés folyamatát.

A javallatok és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban található.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Gefitinib Onkogen 250 mg filmtabletta gyógyszerkészítmény gefitinibet tartalmaz hatóanyagként.

A kérelmező az 52/2005 EüM rendelet, valamint a 2001/83/EK irányelv 10(1) cikke alapján nyújtott be nemzeti engedélyezési eljáráshoz kérelmet (generikus).

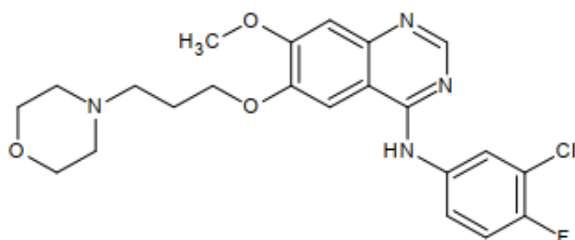
A referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal és irodalmi adatokkal igazolták. A referencia készítmény a 2009 -ben centralizált eljárás során engedélyezett Iressa 250 mg filmtabletta (MAH: AstraZeneca AB) filmtabletta volt.

II.1 Hatóanyag - Gefitinib

A gefitinib hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező Európai Gyógyszerkönyvi Megfelelőségi Tanúsítványok (CEP) formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): gefitinib

Kémiai név: *N*-(3-klór-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-{3-(morfolin-4-il)propoxi}kinazolin -4-amin
Szerkezet:



A gefitinib fehér vagy csaknem fehér kristályos por, dimetilformamidban és ecetsavban jól oldódik, metanolban kevésbé oldódik. A molekula kiralitás-centrumot nem tartalmaz és polimorfúra hajlamos. A gyártók adatokkal igazolták, hogy a gyártás során mindig azonos polimorf módosulat keletkezik.

A hatóanyag szerkezetének bizonyítására és gyártására vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) Európai Gyógyszerkönyvi Megfelelőségi Tanúsítványok megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítványok kiegészítő információt tartalmaznak gyártás-specifikus szennyezőre, oldószer-maradékra, elemiszennyezőre és újvizsgálati időre vonatkozóan.

A minőségi előírás a gyógyszerkönyvi követelményeken túl a hatóanyag csekély oldékonysága miatt a részecskeméret-eloszlásra is megállapított követelményt.

Az analitikai vizsgálatokat az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyaggyártó által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a készítménygyártó.

A hatóanyag megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A tanúsítványokon megjelölt újra-vizsgálati időt a megadott csomagolóanyagban az EDQM által értékelt stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

A hatóanyaggyártás helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való (GMP) megfelelőségét a kérelmező megfelelően igazolta.

II.2 Gyógyszerkészítmény

A készítmény külleme: Barna, kerek, mindkét oldalán domború, kb. 11 mm átmérőjű filmtabletta, az egyik oldalán „G” jelöléssel ellátva, a másik oldala sima.

Csomagolása: Átlátszó PVC/alumínium vagy PVC/PCTFE (Aclar)/alumínium buboréksomagolás és doboz.

A gyógyszerészeti fejlesztés célja az originális készítményhez alapvetően hasonló készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképp a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: mikrokristályos cellulóz 101, laktóz-monohidrát, kroszpovidon (A-típusú), povidon K30, nátrium-lauril-szulfát, mikrokristályos cellulóz 102, A-típusú nátrium-keményítő-glikolát és magnézium-sztearát. A filmbevonat minőségi összetétele: poli(vinil-alkohol), talkum, vörös vas-oxid (E172), glicerin-monokaprilokaprát (I-es típus), nátrium-lauril-szulfát, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172) és fekete vas-oxid (E172).

A segédanyagok minősége megfelel az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A készítmény mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától - összhangban az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó általános cikkelyével - garantált. Összehasonlító szennyezésprofil és a kioldódási vizsgálatok eredményei igazolják a referencia készítménykel való *in vitro* egyenértékűséget.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való megfelelősége bizonyított.

A készítmény minőségi követelményei megfelelnek az Európai Gyógyszerkönyv releváns gyógyszerforma cikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) Q6A irány-

mutatásának. A készítmény analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem gyógyszer-könyvi módszerek validálása az ICH iránymutatóknak megfelelő. A benyújtott gyártási tétel analitikai eredményei megfelelnek a specifikációnak. A bioegyenértékűségi vizsgálatban szereplő gyártási tétel analitikai bizonylatát mellékelték.

A készítmény minősítéséhez alkalmazott referenciaanyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Európai Gyógyszerkönyvi cikkelynek.

A készítmény stabilitási vizsgálatait a releváns irányelveknek megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 36 hónap lejárati időt. A készítmény nem igényel különleges tárolási utasítást.

A készítmény alkalmazási előírása, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

II.3 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Gefitinib Onkogen 250 mg filmtabletta minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejárati idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a készítmény biztonságosságát és hatékonyságát.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A gefitinib farmakológiája, farmakokinetikája, toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény kockázat haszon arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyag vonatkozásában nem volt szükséges. A beadvány a szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságairól. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

III.2 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázat becslést, ami megfelel a vonatkozó európai irányelvnek (EMEA/CHMP/SWP/4447/00). A készítmény használata nem fokozza a környezeti terhelést, mivel alapvetően hasonló környezeti terheléssel járó készítmények helyettesítésére szolgál. A környezeti kockázatbecslés így nem szükségszerű.

III.3 A nem-klínikai szempontok megbeszélése

A beadvány generikus jogalapja alapján a Gefitinib Onkogen 250 mg filmtabletta készítmény esetén nem szükséges állatkísérletek elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók a gefitinib farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A Gefitinib Onkogen 250 mg filmtabletta hatóanyaga a gefitinib a daganatellenes szerek, protein-kináz-inhibitorok csoportjába tartozik.

A gefitinib az epidermális növekedési faktorreceptor-tirozin-kináz szelektív, kis molekulájú inhibitora, és bármely terápiás vonalban hatékony kezelést biztosít olyan betegek számára, akiknél az EGFR-tirozin-kináz-aktiváló mutáció kimutatható a tumorban. Az ismert EGFR-mutáció-negatív tumorban szenvedő betegeknél nem mutatkozott klinikailag releváns hatás.

A normális és daganatos sejtek növekedési és proliferációs folyamatában kulcsfontosságú szerepet játszik az epidermális növekedési faktor (EGF) és annak receptora (EGFR [HER1; ErbB1]). Egy daganatos sejtben az EGFR-aktiváló mutáció fontos faktor a tumorsejt növekedésének elősegítésében, mivel blokkolja az apoptózist, növeli az angiogén faktorok termelődését és segíti a metasztázis-képződés folyamatát.

IV.2 Farmakokinetika

Felszívódás

A gefitinib orális alkalmazását követően a felszívódás mérsékelten lassú, a gefitinib plazma-csúcskoncentrációja jellemzően az alkalmazás után 3-7 óra múlva alakul ki. Az abszolút biohasznosulás átlaga karcinómában szenvedő betegeknél 59 %. A gefitinib-expozíciót az étkezés nem befolyásolja jelentős mértékben.

Eloszlás

A gefitinib dinamikus egyensúlyi eloszlási térfogatának középértéke 1400 l, ami kiterjedt szöveti eloszlásra utal. A plazmafehérje-kötődés megközelítőleg 90 %. A gefitinib a szérum albuminhoz és az alfa-1-savas glikoproteinhez kötődik.

Biotranszformáció

Emberben a gefitinib nagymértékben metabolizálódik. A salakanyagokban öt, a plazmában nyolc metabolitot azonosítottak teljes mértékben. Fő metabolitként az O-dezmetil-gefitinibet azonosították, amely a gefitinibnél 14 -szer kevésbé hatékony az EGFR-stimulált sejtnövekedés gátlásában, és egerekben sem mutat tumorsejt-növekedést gátló hatást. Ezért nem valószínű, hogy a gefitinib klinikai hatását erősíti.

Elimináció

A gefitinib főleg a széklettel ürül metabolitok formájában, a vesén keresztül ürülő gefitinib és metabolitjai az alkalmazott dózis kevesebb, mint 4 %-át teszik ki.

IV.2.1 Bioegyenértékűségi vizsgálat

Biowaiver

Egy hatáserősséget tartalmazott a kérelem, így hatáserősség-biowaiver értékelésre nem volt szükség.

Az IRESSA® SmPC-je szerint „Ha a tablettát egészben történő lenyelése nem lehetséges, a tablettát (nem szénsavas) vízben eloszlatva is bevehető.”, valamint „A diszperzió nazogasztrikus szondán vagy gasztrosztómiás tubuson át is beadható.”. Az SmPC-beli kivánalmak teljesítésére az alábbi *in vitro* adatokat szolgáltatotta a Kérelmező: visszanyerés-analízis, összehasonlító szedimentációs mélység meghatározás, a diszperzió pH-jának, viszkozitásának és kémiai stabilitásának összehasonlítása és összehasonlító részecskeméret-elemzés.

Bioegyenértékűség vizsgálat

A kérelmező forgalomban lévő referens gyógyszerrel való bioegyenértékűsége hivatkozott. A referens készítmény az AstraZeneca IRESSA® 250 mg filmtabletta elnevezésű készítménye. A Gefitinib 250 mg (Genepharma) filmtabletta farmakokinetikai tulajdonságait egycentrumos, nyílt, laboratórium-vakosított, randomizált, egyszeres dózisú, kétkarú (T-R vagy R-T sorrend), kétperiódusú, keresztezett vizsgálatban (17-VIN-0661) hasonlították össze a referens IRESSA® 250 mg Gefitinib filmtablettával (AstraZeneca) éhgyomri körülmények között. A kezelési szakaszok között legalább 21 nap kimosási periódus telt el, amely elegendő a hatóanyag szervezetből történő kiürüléséhez, így az áthúzódó (carry-over) hatások elkerülésére. A vizsgálatot 64 egészséges felnőtt önkéntesre tervezték, egy önkéntes nem jelent meg a 2. periódus kezelési napján, kettő önkéntes visszalépett a 2. periódus előtt, egy önkéntest kizártak a 2. periódus előtt, így 59 önkéntes fejezte be a vizsgálatot. Az AUC₀₋₇₂ statisztikai analízisében 53 fő, a C_{max} statisztikai analízisben 59 fő vett részt.

A Teszt- és Referencia készítmények 250 mg gefitinibet tartalmaznak.

Teszt és Referencia kezelések:

- Teszt: 1 x 1 tablettát Teszt készítmény (250 mg gefitinib) (Genepharma, Görögország)
- Referencia: 1x 1 tablettát Referencia készítmény (250 mg gefitinib) (AstraZeneca, Svédország)

Mindkét esetben 10 óra éhezés után szájon át való bevétel 240 ml vízzel, egészben lenyelve, a periódus elején.

A mintavételi időpontok a következők voltak:

Vizsgálati készítmény bevétele előtt egy minta: 0,0 óra (3 ml).

A készítmény bevétele után 27 minta: 00,50; 01,00; 1,50; 02,00; 02,33; 02,67; 03,00; 03,33; 03,67; 04,00; 04,33; 04,67; 05,00; 05,33; 05,67; 06,00; 06,33; 06,67; 07,00; 07,50; 08,00; 10,00; 12,00; 24,00; 36,00; 48,00 és 72,00 órákor, mindkét periódus elején (mindegyik 3 ml).

Bioanalitika

A gefitinib plazmakoncentrációját validált LC-MS/MS analitikai módszerrel határozták meg.

GCP követelmények

Az önkéntesek bevonása, a vizsgálat vezetése és dokumentációja megfelelt a vonatkozó GCP követelményeknek

Az adatok kiértékelése

A vizsgálat során az alábbi farmakokinetikai paramétereket határozták meg a vizsgálati és a referens készítmény esetében:

- elsődleges farmakokinetikai paraméterek: C_{max} és AUC_{0-72}
- másodlagos farmakokinetikai paraméter: T_{max}

A kinetikai számítások eredményeképpen kapott elsődleges paramétereket logaritmikusan transzformálták, majd kiszámolták a vizsgálati készítmény és az originális készítmény kinetikai paramétereinek átlag-arányát, valamint azok 90 %-os konfidencia-intervallumát. A bioekvivalenciát akkor tekintették igazoltnak, ha kezelések LS (least squares) átlagai arányának 90%-os konfidencia intervalluma benne volt a 80,00-125,00 %-os elfogadási tartományban a vizsgált hatóanyagra vonatkozóan.

Eredmények

Kezelés	AUC_{0-72} ng/ml/h	$AUC_{0-\infty}$ ng/ml/h	C_{max} ng/ml	T_{max} h
Teszt	4131,935 ± 1431,3334	NA	178,169 ± 85,4741	5,330 (2,33 – 24,00)
Referencia	4337,074 ± 1133,9271	NA	168,646 ± 51,6451	5,000 (2,67 – 24,00)
Arány (90% KI)	98,05 (91,02 – 105,63)	NA	98,30 (88,36 – 109,36)	-

Mindkét elsődleges farmakokinetikai paraméterre teljesültek a bioekvivalencia kritériumok, így a bioekvivalencia igazoltnak tekinthető a Teszt- és a Referencia készítmény között a bioekvivalencia guideline szerint (CPMP/EWP/WP/1401/98 Rev. 1/Corr**).

Biztonságosság:

Két önkéntes jelentett be nemkívánatos eseményt a vizsgálat során. A nemkívánatos események nem voltak súlyosak és nem kellett az önkénteseket kórházba szállítani. A vizsgálat során a protokoll szerinti időben és módon, az önkéntesekben mért normál tartományon kívüli klinikai laboratóriumi paraméter értékek nem voltak klinikailag szignifikánsak

A benyújtott bioekvivalencia vizsgálat értékelése alapján a Gefitinib 250 mg filmtabletta bioekvivalens a referens termék IRESSA® 250 mg Gefitinib filmtablettával.

IV.3 **Farmakodinámia**

A gefitinib az epidermális növekedési faktorreceptor-tirozin-kináz szelektív, kis molekulájú inhibitora, és bármely terápiás vonalban hatékony kezelést biztosít olyan betegek számára, akiknél az EGFR-tirozin-kináz-aktiváló mutáció kimutatható a tumorban. Az ismert EGFR-mutáció-negatív tumorban szenvedő betegeknél nem mutatkozott klinikailag releváns hatás

IV.4 **Klinikai hatásosság**

Klinikai hatásosságot közvetlenül igazoló saját vizsgálati eredményeket nem nyújtottak be, mely generikus beadvány esetében elfogadható. A kérelmező megfelelő szakirodalmi összefoglalóval bizonyította a készítmény alkalmazása esetén elvárt klinikai hatást.

IV.5 **Klinikai biztonságosság**

A gefitinib mellékhatásprofilja jól ismert. Generikus készítmény esetében új biztonsági kockázat nem valószínű.

A hatóanyag biztonsága jól ismert, a klinikai biztonságosságot közvetlenül igazoló saját vizsgálatot a kérelmező nem nyújtott be, mely generikus beadvány esetén nem követelmény.

IV.6 Farmakovigilancia

IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása

A kérelmező által benyújtott Farmakovigilancia rendszer összefoglaló a hatályos szabályozásban (az Európai Bizottság 520/2012-es végrehajtási rendelete által) előírt követelményeknek megfelel.

IV.6.2 Kockázatkezelési terv

Verziószám: 2.0, Aláírás dátuma: 2019.06.11

Summary of safety concerns	
Important identified risks	<ul style="list-style-type: none">• Intersticiális tüdőbetegség (ILD)• Hepatitis• Gastrointestinal perforáció• Gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatások: a CYP3A4 izoenzim induktoraival és inhibitoraival létrejövő kölcsönhatások; VYP2D6 által mediált kölcsönhatások
Important potential risks	<ul style="list-style-type: none">• Vérzéses események (beleértve a gastrointestinalis vérzést és a tumorvérzést is)• Cerebrovascularis történések• Gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatások: orális antikoagulánsokkal létrejövő kölcsönhatások
Missing information	<ul style="list-style-type: none">• Alkalmazása terhes és szoptató nőknél• Alkalmazása súlyos vesebetegségben szenvedő betegeknél

Farmakovigilancia terv: rutin farmakovigilancia tevékenység (mellékhatás-bejelentések gyűjtése és rendszeres szignál-detekció) elegendő a készítmény alkalmazásával összefüggésbe hozható gyógyszerbiztonsági aggályok további jellemzésére, illetve az ezen aggályokkal kapcsolatos farmakovigilancia adatok gyűjtésére.

Kockázatcsökkentő intézkedések: rutin intézkedések (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk) elegendőek a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához. A kockázatcsökkentés érdekében meghatározott pontos információk és instrukciók a készítmény kísérőirataiban találhatóak.

IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigiláciájáról szóló 15/2012. (VIII.22.) EMMI rendelet 9. § (3) bekezdése értelmében az Ügynökség által az európai internetes

gyógyszerportálon közzé tett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

A Gefitinib Onkogen 250 mg filmtabletta generikus készítmény, bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény, az egyszerűsített beadványok esetében nem kell megismételni az állatkísérleteket és emberen végzett kutatásokat.

A gefitinib hatásossága és biztonságossága igazolt, a kockázat/haszonértékelése továbbra is pozitív a terápiás javallat kezelésére.

A dokumentáció megfelel az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozatalának és gyártásának engedélyezéséről szóló 450/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 5.§ (1) bekezdése által előírt követelményeknek

A kérelmező által benyújtott vizsgálatok alapján a tesztkészítmény Gefitinib Onkogen és az originális Iressa 250 mg filmtabletta bioekvivalensnek tekinthető.

A kérelmező által benyújtott és szakirodalmi közleményekkel alátámasztott dokumentáció bizonyítja a készítmény klinikai biztonságosságát és hatásosságát a referencia-készítményhez viszonyítva, ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT

V.1 Összefoglalás

A beadvány a gefitinib generikus készítménye, ami a daganatellenes szerek, protein-kináz-inhibitorok csoportjába tartozik.

A dokumentáció megfelel az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozatalának és gyártásának engedélyezéséről szóló 450/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 5.§ (1) bekezdése által előírt követelményeknek.

A kérelmező által benyújtott vizsgálatok alapján a tesztkészítmény Gefitinib Onkogen és az originális Iressa 250 mg filmtabletta bioekvivalensnek tekinthető.

A kérelmező által benyújtott és szakirodalmi közleményekkel alátámasztott dokumentáció bizonyítja a készítmény klinikai biztonságosságát és hatásosságát a referencia-készítményhez viszonyítva, ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

A gefitinib az epidermális növekedési faktorreceptor-tirozin-kináz szelektív, kis molekulájú inhibitora, és bármely terápiás vonalban hatékony kezelést biztosít olyan betegek számára, akiknél az EGFR-tirozin-kináz-aktiváló mutáció kimutatható a tumorban. A készítmény monoterápiában javallott olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem kissejtes tüdőkarcinómában szenvedő felnőtt betegek kezelésére, akiknél fennáll az EGFR-TK (epidermális növekedési faktor receptor-tirozinkináz) aktiváló mutáció.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A hatóanyagokra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét.

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.2 Osztályozás

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható gyógyszer.

V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival

A betegtájékoztató és a címke szövege egyeztetésre került a betegek célcsoportjának képviselőivel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és betegtájékoztatójáról szóló 30/2005. (VIII. 2.) EüM rendelet 3. § (4) bekezdése előírásai szerint.

VI. MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT

Ez a modul az eredeti eljárás befejezése után tett lépésekre vonatkozó információkat tartalmazza.

Tárgy	Iktatószám	A termékinformációt érinti:	Az eljárás megkezdésének kelte	Az eljárás befejezésének kelte	Engedélyezve vagy elutasítva	Értékelő jelentés csatolva:
IA B.III.1.a.2	OGYÉI/15645/2021	nem	2021.03.08	2021.04.07	engedélyezve	
IA C.I.8.a	OGYÉI/52314/2022	nem	2022.08.23	2022.09.22	engedélyezve	