

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gefitinib ratiopharm 250 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 250 mg gefitinibiä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 162 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi tabletti sisältää 1,783 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Ruskea, pyöreä, kupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on noin 11 mm, ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”250”. Tabletin toinen puoli on sileä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Gefitinib ratiopharm on tarkoitettu monoterapiana paikallisesti edenneen tai metastoivien, ei-pienisoluisen keuhkosyövän (NSCLC) hoitoon aikuisille potilaille, joiden kasvaimessa on aktiivisia EGFR-tyrosiinkininaasin mutaatioita (ks. kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Gefitinib ratiopharm -hoito tulee aloittaa ja hoitoa tulee jatkaa syöpähoitoihin perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Gefitinib ratiopharm suositusannos on yksi 250 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa. Jos annos unohtuu, se tulee ottaa heti muistettaessa. Jos seuraavan annoksen ottamisajankohtaan on alle 12 tuntia, annos jätetään väliin. Potilaiden ei tule ottaa kaksinkertaista annosta (kahta annosta samalla kertaa) unohtuneen annoksen korvaamiseksi.

Pediatriiset potilaat

Gefitinibin turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Gefitinibilääkitykselle ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa lapsille ei ole olennaista käyttöä.

Maksan vajaatoiminta

Gefitinibin pitoisuudet plasmassa suurenevat potilailla, joilla on maksakirroosista johtuva keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh B tai C). Näitä potilaita tulee seurata tarkoin haittavaikutusten riskin vuoksi. Plasmapitoisuudet eivät kohonneet potilailla, joilla aspartaattitransaminaasi- (ASAT), alkalinen

fosfataasi- (AFOS) tai bilirubiiniarvo oli suurentunut maksametastaasien vuoksi (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, mikäli kreatiniinipuhdistuma on > 20 ml/min. Potilaista, joilla kreatiniinipuhdistuma on ≤ 20 ml/min, on saatavilla vain rajallisesti tietoa, ja näiden potilaiden kohdalla tulee noudattaa varovaisuutta (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaan iän perusteella (ks. kohta 5.2).

Heikot CYP2D6-metaboloijat

Annoksen muuttamista ei suositella heikon CYP2D6-metaboliagenotyypin potilailla, mutta näitä potilaita tulee tarkoin seurata haittavaikutusten riskin vuoksi (ks. kohta 5.2).

Annoksen muuttaminen toksisuuden vuoksi

Hoito voidaan keskeyttää lyhyeksi ajaksi (enintään 14 vrk) ja aloittaa uudelleen 250 mg:n annoksella potilailla, jotka sietävät huonosti haittavaikutuksina esiintyvää ripulia tai ihoreaktioita (ks. kohta 4.8). Potilailla, jotka eivät siedä hoitoa keskeytyksen jälkeen, gefitinibihoito on lopetettava ja heille on harkittava vaihtoehtoisia hoitoja.

Antotapa

Tabletin voi ottaa suun kautta ruoan kanssa tai tyhjään mahaan suurin piirtein samaan aikaan joka päivä. Tabletin voi niellä kokonaisena veden kanssa, tai jos se ei ole mahdollista, tabletin voi myös liuottaa puoleen lasilliseen hiilihapotonta vettä. Tablettia ei saa liuottaa muuhun nesteeseen. Tablettia ei saa murskata, vaan se tiputetaan varovasti liukenemaan puoleen lasilliseen juomavettä. Nestettä sekoitetaan ajoittain, kunnes tabletti on liennut (saattaa kestää jopa 20 minuuttia). Liuos juodaan välittömästi, kun tabletti on liennut (ts. tunnin kuluessa liuottamisesta). Lasiin lisätään uudelleen saman verran vettä ja neste juodaan. Liuos voidaan antaa myös nenä-mahaletkun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Harkittaessa Gefitinib ratiopharmin käyttöä paikallisesti edenneen tai metastaatitaisen NSCLC:n hoitoon on tärkeää, että kasvainkudoksen EGFR-mutaatiostatus yritetään määrittää kaikilta potilailta. Jos kasvainnäytettä ei ole arvioitavissa, silloin verestä (plasmasta) eristettyä kiertävää kasvain DNA:ta (ctDNA) voidaan käyttää.

Vain vakaata, luotettavaa ja herkkää testiä (testejä), jonka on osoitettu soveltuvan EGFR-mutaatiostatuksen määrittämiseen kasvaimesta tai ctDNA:sta, on käytettävä, jotta vältetään virheelliset negatiiviset tai virheelliset positiiviset määritystulokset (ks. kohta 5.1).

Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD)

ILD:ta, joka saattaa alkaa äkillisesti ja on joissain tapauksissa johtanut kuolemaan, on havaittu 1,3 %:lla gefitinibiä saaneista potilaista (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla on pahenevia hengitystieoireita, kuten hengenahdistusta, yskää ja kuumetta, Gefitinib ratiopharm -hoito on keskeytettävä ja potilas tutkittava viipymättä. Jos ILD todetaan, Gefitinib ratiopharm -hoito on lopetettava ja potilasta hoidettava asianmukaisesti.

Japanilaisessa farmakoepidemiologisessa tapaus-verrokkitutkimuksessa, johon osallistui 3 159 gefitinibiä tai solunsalpaajahoitoa käyttävää NSCLC-potilasta, joita seurattiin 12 viikon ajan, tunnistettiin seuraavat ILD:n riskitekijät (riippumatta siitä, saiko potilas gefitinibiä vai solunsalpaajaa): tupakointi, heikko suorituskyky ($PS \geq 2$), tietokonetomografiassa osoitus normaalin keuhkokudoksen vähentymisestä ($\leq 50\%$), vastikään (< 6 kk) diagnosoitu NSCLC, aiemmin todettu ILD, vähintään 55 vuoden ikä ja samanaikainen sydänsairaus. Suurentunut ILD:n riski gefitinibiryhmässä verrattuna solunsalpaajaryhmään havaittiin lähinnä neljän ensimmäisen hoitoviikon aikana (vakioitu riskisuhde [OR] 3,8; 95 % luottamusväli [CI] 1,9 - 7,7). Sen jälkeen suhteellinen riski oli pienempi (vakioitu riskisuhde [OR] 2,5; 95 % luottamusväli [CI] 1,1 - 5,8). Kuoleman riski oli suurempi gefitinibi- tai solunsalpaajaryhmän potilailla, joille kehittyi ILD, mikäli heillä oli seuraavat riskitekijät: tupakointi, tietokonetomografiassa osoitus normaalin keuhkokudoksen vähenemisestä ($\leq 50\%$), aiemmin todettu ILD, vähintään 65 vuoden ikä ja laajat pleuraaliset kiinnikealueet ($\geq 50\%$).

Maksatoksisuus ja maksan vajaatoiminta

Maksan toimintakokeiden tuloksissa on havaittu poikkeavuuksia (mukaan lukien alaniiniaminotransferaasi-, aspartaattiaminotransferaasi- ja bilirubiiniarvojen nousu), melko harvoin hepatiittia (ks. kohta 4.8). Yksittäisiä maksan vajaatoimintatapauksia on raportoitu, ja joissakin tapauksissa ne ovat olleet kuolemaan johtavia. Tämän vuoksi suositellaan maksan toimintakokeiden tutkimista ajoittain. Gefitinibiä tulee käyttää varoen, jos potilaalla todetaan lieviä tai kohtalaisia maksan toiminnan muutoksia. Jos muutokset ovat vakavia, hoidon keskeyttämistä tulee harkita.

Maksakirroosista johtuvan maksan vajaatoiminnan on osoitettu johtavan gefitinibipitoisuuksien suurenemiseen plasmassa (ks. kohta 5.2).

Yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa

CYP3A4-induktorit saattavat voimistaa gefitinibin metaboliaa ja pienentää gefitinibin pitoisuuksia plasmassa. Sen vuoksi samanaikainen CYP3A4-induktorien (esim. fenytoiini, karbamatsepiini, rifampisiini, barbituraatit tai luontaistuotteet, jotka sisältävät mäkikuismaa/*Hypericum perforatum*) käyttö saattaa heikentää hoidon tehoa ja niitä tulisi välttää (ks. kohta 4.5).

Yksittäisillä potilailla, jotka ovat genotyypiltään heikkoja CYP2D6-metaboloijia, hoito tehokkaasti CYP3A4:ää estävällä lääkeaineella saattaa johtaa suurentuneisiin gefitinibipitoisuuksiin plasmassa. CYP3A4-inhibiittorihoitoa aloitettaessa potilaita tulee seurata tarkoin gefitinibin haittavaikutusten varalta (ks. kohta 4.5).

International Normalised Ratio (INR) -arvojen suurenemista ja/tai verenvuototapahtumia on raportoitu joillakin varfariinia käyttävillä potilailla gefitinibin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.5). Varfariinia ja gefitinibiä samanaikaisesti käyttäviä potilaita on seurattava säännöllisesti protrombiinajan (PT) tai INR-arvojen muutosten varalta.

Lääkkeet, jotka nostavat merkittävästi mahalaukun pH:ta, kuten protonipumpun estäjät ja H₂-antagonistit, saattavat pienentää gefitinibin biologista hyötyosuutta ja pitoisuutta plasmassa, ja siten heikentää sen tehoa. Jos antasideja otetaan säännöllisesti samaan aikaan kuin gefitinibiä, vaikutus voi olla samankaltainen (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Tiedot faasin II kliinisistä tutkimuksista, joissa gefitinibiä ja vinorelbiinia käytettiin samanaikaisesti, viittasivat siihen, että gefitinibi saattaa pahentaa vinorelbiinin neutropeenistä vaikutusta.

Muut käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaita tulee neuvoa hakeutumaan lääkäriin välittömästi, jos heille kehittyy vaikea tai jatkuva ripuli, pahoinvointi, oksentelu tai ruokahaluttomuus, sillä nämä voivat epäsuorasti johtaa elimistön kuivumiseen. Näitä oireita on hoidettava kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.8).

Potilaat, joiden oireet ja merkit viittaavat sarveiskalvotulehdukseen, kuten akuutti tai paheneva silmätulehdus, kyynelehtiminen, valoherkkyys, näön hämärtyminen, silmäkipu ja/tai punasilmäisyys, tulisi ohjata viipymättä silmätautien erikoislääkärille.

Jos haavaisen sarveiskalvotulehduksen diagnoosi varmistuu, gefitinibihoito on keskeytettävä, ja jos oireet eivät häviä tai ne palaavat gefitinibihoidon uudelleen aloittamisen jälkeen, on harkittava hoidon lopettamista.

Vaiheen I/II gefitinibi- ja sädehoitotutkimuksessa, johon osallistui 45 lasta, joilla oli vastatodettu aivorungon gliooma tai osittain poistettu supratentoriaalinen pahanlaatuinen gliooma, neljällä potilaalla raportoitiin keskushermoston verenvuotoa (joista yksi tapaus johti kuolemaan). Keskushermoston verenvuotoa raportoitiin lisäksi yhdellä ependymoomaa sairastavalla lapsella tutkimuksessa, jossa käytettiin ainoastaan gefitinibiä. Ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla, gefitinibiä käyttävillä aikuispotilailla ei ole osoitettu suurentunutta aivoverenvuotoriskiä.

Gefitinibihoitoa saavilla potilailla on raportoitu ruoansulatuskanavan perforaatioita. Useimmiten näihin tapauksiin on liittynyt muita tunnettuja riskitekijöitä kuten muiden lääkkeiden, esim. steroidien tai NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö, aiempia ruoansulatuskanavan haavaumia, ikä, tupakointi tai suolen metastaasit perforaatiokohdassa.

Apuaineet

Laktoosi

Gefitinib ratiopharm sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Gefitinib ratiopharm sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Gefitinibi metaboloituu sytokromi P450:n isoentsyymi CYP3A4:n (ensisijaisesti) ja CYP2D6:n kautta.

Vaikuttavat aineet, jotka saattavat suurentaa gefitinibipitoisuutta plasmassa

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että gefitinibi on P-glykoproteiinin (Pgp) substraatti. Käytettävissä olevat tiedot eivät viittaa siihen, että tällä *in vitro* -löydöksellä olisi klinisiä seuraamuksia.

CYP3A4:ää inhiboivat aineet voivat pienentää gefitinibin puhdistumaa. Samanaikainen tehokkaiden CYP3A4-inhibiittoreiden (esim. ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, proteaasi-inhibiittorit, klaritromysiini, telitromysiini) annostelu saattaa suurentaa gefitinibin pitoisuutta plasmassa. Tämä suureneminen voi olla kliinisesti merkittävää, koska annos ja altistus vaikuttavat haittavaikutusten ilmenemiseen. Suureneminen voi olla voimakkaampaa yksittäisillä potilailla, jotka ovat heikkoja CYP2D6-metaboloijia. Edeltävä itrakonatsolihoito (voimakas CYP3A4-inhibiittori) aiheutti terveillä vapaaehtoisilla 80%:n suurenemisen gefitinibin keskimääräisessä AUC:ssa. Tilanteissa, joissa annetaan samanaikaisesti tehokkaita CYP3A4-inhibiittoreita, potilasta tulee tarkoin seurata gefitinibin haittavaikutusten varalta.

Tietoja samanaikaisesta hoidosta CYP2D6-inhibiittoreilla ei ole, mutta tämän entsyymin tehokkaat inhibiittorit voivat voimakkailla CYP2D6-metaboloijilla aiheuttaa gefitinibin pitoisuuksien noin kaksinkertaista suurenemista plasmassa (ks. kohta 5.2). Jos hoito tehokkaalla CYP2D6-inhibiittorilla aloitetaan, potilasta on seurattava tarkoin haittavaikutusten varalta.

Vaikuttavat aineet, jotka saattavat pienentää gefitinibipitoisuutta plasmassa

CYP3A4-induktorit voivat tehostaa aineenvaihduntaa ja pienentää gefitinibipitoisuutta plasmassa, ja siten heikentää gefitinibin tehoa. CYP3A4-induktorien (esim. fenytoiini, karbamatsepiini, rifampisiini, barbituraatit tai mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)) samanaikaista käyttöä tulee välttää. Edeltävä rifampisiinihoito (tehokas CYP3A4-induktori) pienensi terveillä vapaaehtoisilla gefitinibin keskimääräistä AUC:ta 83 % (ks. kohta 4.4).

Aineet, jotka aiheuttavat merkitsevää ja pitkäkestoista mahalaukun pH:n kohoamista, voivat pienentää gefitinibipitoisuutta plasmassa, ja voivat siten heikentää gefitinibin tehoa. Suurilla lyhytvaikutteisten antasidien annoksilla voi olla samanlainen vaikutus, jos niitä otetaan säännöllisesti samaan aikaan gefitinibin kanssa. Gefitinibin käyttö samanaikaisesti ranitidiinin kanssa annoksella, joka aiheutti pitkäkestoisen mahalaukun pH:n kohoamisen (≥ 5), pienensi terveillä vapaaehtoisilla gefitinibin keskimääräistä AUC:ta 47 % (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Vaikuttavat aineet, joiden pitoisuuksiin plasmassa gefitinibi voi vaikuttaa

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että gefitinibillä on rajallinen inhiboiva vaikutus CYP2D6:een. Kliinisessä tutkimuksessa potilaille annosteltiin metoprololia (CYP2D6-substraatti) samanaikaisesti gefitinibin kanssa. Tämä lisäsi altistumista metoprololille 35 %:lla. Tämän kaltainen suureneminen saattaa olla merkitsevä sellaisten CYP2D6-substraattien osalta, joiden terapeuttinen indeksi on kapea. Kun CYP2D6-substraatteja harkitaan käytettäväksi samanaikaisesti gefitinibin kanssa, CYP2D6-substraatin annoksen muuttamista olisi harkittava etenkin, jos kyseessä on valmiste, jolla on kapea terapeuttinen ikkuna.

Gefitinibi estää BCRP-kuljettajaproteiinia *in vitro*, mutta havainnon kliininen merkitys ei ole tiedossa.

Muut mahdolliset yhteisvaikutukset

INR-arvon kohoamista ja/tai verenvuototapahtumia on raportoitu joillakin samanaikaisesti varfariinia käyttäneillä potilailla (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tuloa hoidon aikana.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja gefitinibin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Gefitinib ratiopharmia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö gefitinibi ihmisen rintamaitoon. Gefitinibi ja sen metaboliitit kertyivät imettävillä rotilla maitoon (ks. kohta 5.3). Gefitinibin käyttö on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana, ja siksi imetys on keskeytettävä gefitinibihoidon ajaksi (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Gefitinibihoidon aikana on raportoitu heikotusta. Siksi potilaiden, joilla tätä oiretta esiintyy, on noudatettava varovaisuutta autolla ajon tai koneiden käytön aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusprofiilin yhteenveto

Faasin III kliinisten tutkimusten, ISEL, INTEREST ja IPASS, yhdistetyt haittavaikutustiedot (2 462 gefitinibillä hoidettua potilasta) osoittivat, että useimmin raportoituja haittavaikutuksia, joita on ollut yli 20 %:lla potilaista, ovat ripuli ja ihoreaktiot (sisältäen ihottuman, aknen, ihon kuivumisen ja kutinan). Haittavaikutukset ilmaantuvat yleensä ensimmäisen hoitokuukauden aikana, ja ne ovat yleensä korjautuvia. Noin 8 %:lle potilaista kehittyi vaikea haittavaikutus (common toxicity criteria (CTC) vaikeusaste 3 tai 4). Noin 3 % potilaista lopetti hoidon haittavaikutuksen takia.

Interstitiaalista keuhkosairautta (ILD) on esiintynyt 1,3 %:lla potilaista, usein vaikeana (vaikeusaste 3 tai 4). Kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu.

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Taulukossa 1 esitetty turvallisuusprofiili perustuu gefitinibin kliinisestä kehitysohjelmasta saatuun sekä markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen. Taulukossa 1 haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan, jos mahdollista, perustuen vertailukelpoisten haittatapahtumien esiintyvyyteen yhdistetyssä kliinisen faasin III ISEL-, INTEREST- ja IPASS-tutkimusten aineistossa (gefitinibiä sai 2 462 potilasta).

Haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Haittavaikutukset

Haittavaikutukset elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan		
aineenvaihdunta ja ravitsemus	hyvin yleinen	ruokahaluttomuus, lievä tai keskivaikea (CTC vaikeusaste 1 tai 2)
silmit	yleinen	konjunktiviitti, blefariitti ja silmien kuivuminen*, yleensä lievä (CTC vaikeusaste 1)
	melko harvinainen	sarveiskalvon eroosio, korjautuva ja liittyy joskus poikkeavaan silmäripsien kasvuun sarveiskalvotulehdus (0,12 %)
verisuonisto	yleinen	verenvuototapahtumat, kuten nenäverenvuoto ja verivirtsaisuus
hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	yleinen	interstitiaalinen keuhkosairaus (1,3 %), usein vaikea (CTC vaikeusaste 3-4). Kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu
ruoansulatus-elimistö	hyvin yleinen	ripuli, yleensä lievä tai keskivaikea (CTC-vaikeusaste 1 tai 2)
		oksentelu, yleensä lievä tai keskivaikea (CTC vaikeusaste 1 tai 2)
		pahoinvointi, yleensä lievä (CTC vaikeusaste 1)
		suutulehdus, yleensä lievä (CTC vaikeusaste 1)
	yleinen	ripulista, pahoinvoinnista, oksentelusta tai ruokahaluttomuudesta johtuva kuivuminen
		suun kuivuminen*, yleensä lievä (CTC vaikeusaste 1)
melko harvinainen	haimatulehdus	
	ruoansulatuskanavan perforaatio	

maks ja sappi	hyvin yleinen	alaniiniaminotransferaasin nousu, pääasiassa lievä tai kohtalainen
	yleinen	aspartaattiaminotransferaasin nousu, pääasiassa lievä tai kohtalainen kokonaisbilirubiinin nousu, pääasiassa lievä tai kohtalainen
	melko harvinainen	hepatiitti**
iho ja ihonalainen kudus	hyvin yleinen	ihoreaktiot, yleensä lievä tai keskivaikea (CTC vaikeusaste 1 tai 2) märkärakkulainen ihottuma, toisinaan kutiseva ja kuiva, mukaan lukien ihon fissuurat, punoittavan ihon päällä
	yleinen	kynsiongelmat
		alopesia
		allergiset reaktiot (1,1 %) mukaan lukien angioedeema ja nokkosihottuma
melko harvinainen	palmoplantaarinen erytrodysestesia -oireyhtymä	
harvinainen	rakkulaiset ihoreaktiot, myös toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja <i>erythema multiforme</i>	
	kutaaninen vaskuliitti	
munuaiset ja virtsatiet	yleinen	oireeton veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen
		valkuaisvirtsaus
		kystiitti
harvinainen	hemorraginen kystiitti	
yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	hyvin yleinen	voimattomuus, yleensä lievä (CTC vaikeusaste 1)
	yleinen	kuume

Poikkeaviin laboratorioarvoihin liittyvien haittavaikutusten esiintymistiheys perustuu potilaisiin, joilla muutos oli vähintään 2 CTC-vaikeusastetta lähtötasosta kyseisissä olennaisissa laboratorioparametreissa.

* Tämä haittavaikutus voi liittyä gefitinibin käytön yhteydessä havaittuihin muihin kuivumisongelmiin (yleensä ihoreaktioihin).

** Tämä sisältää yksittäisiä maksan vajaatoimintatapauksia, jotka joissakin tapauksissa ovat olleet kuolemaan johtavia.

Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD)

INTEREST-tutkimuksessa ILD-tyyppisiä tapahtumia esiintyi 1,4 %:lla potilaista (10 potilasta) gefitinibiryhmässä ja 1,1 %:lla potilaista (8 potilasta) dosetakseliryhmässä. Yksi ILD-tyyppinen tapaus johti kuolemaan, ja se ilmaantui gefitinibiä saaneelle potilaalle.

ISEL-tutkimuksessa interstitiaalisen keuhkosairauden kaltaisten tapahtumien ilmaantuvuus kokonaispopulaatiossa oli noin 1 % kummassakin hoitohaarassa. Valtaosa raportoiduista ILD-tapahtumista koski aasialaista alkuperää olevia potilaita ja interstitiaalisen keuhkosairauden ilmaantuvuus aasialaista alkuperää olevilla, gefitinibiä tai lumelääkettä saaneilla potilailla oli vastaavasti noin 3 % ja 4 %. Yksi ILD-tyyppinen tapaus johti kuolemaan, kyseessä oli lumelääkettä saanut potilas.

Japanissa tehdyssä, valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä tutkimuksessa (3 350 potilasta) interstitiaalisen keuhkosairauden kaltaisia tapahtumia raportoitiin gefitinibiä käyttävillä potilailla 5,8 %. Kuolemaan johtaneiden ILD-tyyppisten tapausten osuus näistä oli 38,6 %.

Avoimessa, faasin III kliinisessä tutkimuksessa (IPASS), johon osallistui 1 217 potilasta, verrattiin gefitinibiä karboplatiini-paklitakseli -yhdistelmäkemoterapiaan ensilinjan hoitona valikoiduille, edennyttä ei-pienisoluisia keuhkosityöpää sairastaville potilaille Aasiassa. Interstitiaalisen keuhkosairauden kaltaisten tapahtumien ilmaantuvuus oli 2,6 % gefatinibi -hoitoryhmässä ja 1,4 % karboplatiini-paklitakseli -hoitoryhmässä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Gefitinibin yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Vaiheen I kliinisissä tutkimuksissa muutamat potilaat saivat kuitenkin jopa 1 000 mg:n vrk-annoksia. Joidenkin haittavaikutusten, pääasiassa ripulin ja ihottumien, esiintyvyyden ja vaikeusasteen lisääntymistä havaittiin. Yliannostukseen liittyviä haittavaikutuksia on hoidettava oireenmukaisesti, ja erityisesti vaikeaa ripulia on hoidettava kuten kliinisesti aiheellista. Yhdessä tutkimuksessa pienelle määrälle potilaita annettiin 1 500–3 500 mg:n annoksia. Tässä tutkimuksessa gefitinibialtistus ei lisääntynyt annoksen lisääntyessä ja haittavaikutukset olivat vakavuudeltaan yleensä lieviä tai keskivaikeita ja yhdenmukaisia tunnetun gefitinibin turvallisuusprofiilin kanssa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet, proteiinikinaasin estäjät
ATC-koodi: L01EB01.

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Epidermaalinen kasvutekijä (EGF) ja sen reseptori (EGFR [HER1; ErbB1]) on tunnistettu merkittäviksi tekijöiksi normaalien sekä syöpäsolujen kasvu- ja jakautumisprosessissa. EGFR:ää aktivoiva mutaatio syöpäsolussa on tärkeä tekijä tuumorisolujen kasvun edistämiseksi, apoptoosin salpaamisessa, angiogeenisten tekijöiden tuotannon lisäämisessä ja metastaasiprosessien edesauttamisessa.

Gefitinibi on selektiivinen, pienimolekulaarinen epidermaalisen kasvutekijäreseptorin tyrosiinikinaasin estäjä ja se on hoitolinjasta riippumatta tehokas hoito potilaille, joiden tuumoreissa on aktivoivia EGFR-tyrosiinikinaasin mutaatioita. Kliinisesti merkittävää tehoa ei ole osoitettu potilailla, joiden kasvaimien tiedetään olevan EGFR-mutaatiogatiivisia.

Yleisten aktivoivien EGFR-mutaatioiden (eksonin 19 deleetiot; L858R) hoitovastetulokset ovat voimakkaat; tukien herkkyyttä gefitinibille. Esimerkiksi taudin etenemisvapaan elinajan HR (95 % CI) on gefitinibille 0,489 (0,336 - 0,710) verrattuna kaksoissolunsalpaajahoittoon (WJTOG3405).

Hoitovastetulokset gefitinibillä ovat niukemmat potilailla, joiden kasvaimissa on vähemmän yleiset mutaatiot; saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että G719X, L861Q ja S768I ovat lääkkeelle herkistäviä, ja että T790M-mutaatio tai eksoni 20 -insertiot yksistään ovat resistenssimekanismeja.

Resistenssi

Useimmissa ei-pienisoluisen keuhkosyövän kasvaimissa, joissa on herkistäviä EGFR:n kinaasin mutaatioita, kehittyi lopulta resistenssi gefitinibihoidolle. Mediaaniaika taudin etenemiseen on 1 vuosi. Noin 60 %:ssa tapauksista resistenssiin liittyy sekundaarinen T790M-mutaatio, jolloin seuraavan linjan hoitovaihtoehdoksi voidaan harkita T790M-mutaatioon kohdistuvia EGFR:n tyrosiinikinaasin estäjiä. Muita mahdollisia resistenssimekanismeja, joita on ilmoitettu EGFR:n signaalivälitystä salpaavan

lääkehoidon jälkeen, ovat mm. eston ohittava signaalivälitys (bypass signalling), kuten HER2- ja MET-geeniampifikaatio ja PIK3CA-mutaatiot. 5 - 10 %:ssa tapauksista on myös ilmoitettu fenotyypin vaihtumista pienisoluiseksi keuhkosityöväksi.

Kiertävä kasvain-DNA (ctDNA)

IFUM-tutkimuksessa mutaatiostatus määritettiin kasvaimesta ja plasmasta peräisin olevasta ctDNA-näytteestä käyttämällä Therascreen EGFR RGQ PCR -kitiä (Qiagen). Sekä ctDNA- että kasvainnäyte olivat arvioitavissa 652 potilaalla 1 060 seulotusta. Objektiiivinen hoitovaste oli 77 % (95 % CI: 66 % - 86 %) potilailla, joiden kasvain ja ctDNA olivat mutaatiopositiivisia. Objektiiivinen hoitovaste oli 60 % (95 % CI: 44 % - 74 %) potilailla, joilla vain kasvain oli mutaatiopositiivinen.

Taulukko 2. Yhteenveto alkuvaiheen mutaatiostatuksesta kaikkien niiden seulottujen potilaiden kasvain- ja ctDNA-näytteissä, joiden molemmat näytteet olivat arvioitavissa

Mitta	Määritelmä	IFUM ilmaantuvuus % (CI)	IFUM N
herkkyys	niiden M+ kasvainten osuus, jotka ovat M+ ctDNA-näytteissä	65,7 (55,8 - 74,7)	105
spesifisyys	niiden M- kasvainten osuus, jotka ovat M- ctDNA-näytteissä	99,8 (99,0 - 100,0)	547

Tiedot ovat yhtäpitäviä ennakkoon suunnitellun, eksploratiivisen japanilaisen IPASS-tutkimuksen alaryhmäanalyysin kanssa (Goto 2012). Kyseisessä tutkimuksessa käytettiin seerumista, ei plasmasta, peräisin olevaa ctDNA:ta EGFR-mutaatioanalyysiin EGFR Mutation Test Kit:illä (DxS) (N = 86). Kyseisessä tutkimuksessa herkkyys oli 43,1 % ja spesifisyys oli 100 %.

Kliininen teho ja turvallisuus

Ensilinjan hoito

Randomisoituun faasin III ensilinjan IPASS-tutkimukseen osallistui Aasiassa¹ potilaita, joilla oli edennyt (IIIB- tai IV-vaihe), histologialtaan adenokarsinoomaksi luokiteltu, ei-pienisoluisen keuhkosityöpä, ja jotka olivat joko aiemmin vähän tupakoineita (lopettaneet \geq 15 vuotta aiemmin ja tupakoineet \leq 10 askivuotta) tai tupakoimattomia (ks. taulukko 3).

¹ Kiina, Hongkong, Indonesia, Japani, Malesia, Filippiinit, Singapore, Taiwan, Thaimaa.

Taulukko 3. Tehokkuustulokset IPASS-tutkimuksesta, gefitinibi verrattuna karboplatiini-paklitakseli -yhdistelmään

Potilasryhmä	Määrä (n)	Objektiiivisten hoitovasteiden määrät ja 95 %:in luottamusväli hoitojen välisille eroille ^a	Ensisijainen pääte tapahtuma Etenemisvapaa elin aika (PFS) ^{a,b}	Kokonaiselin aika ^{a,b}
kaikki	1 217	43,0 % vs. 32,2 % [5,3 %–16,1 %]	HR 0,74 [0,65–0,85] 5,7 kk vs. 5,8 kk p < 0,0001	HR 0,90 [0,79–1,02] 18,8 kk vs. 17,4 kk p = 0,1087
EGFR-mutaatiopositiiviset	261	71,2 % vs. 47,3 % [12,0 %–34,9 %]	HR 0,48 [0,36–0,64] 9,5 kk vs. 6,3 kk p < 0,0001	HR 1,00 [0,76–1,33] 21,6 kk vs. 21,9 kk

EGFR- mutaationegatiiviset	176	1,1 % vs. 23,5 % [-32,5 % - - 13,3 %]	HR 2,85 [2,05–3,98] 1,5 kk vs. 5,5 kk p < 0,0001	HR 1,18 [0,86–1,63] 11,2 kk vs. 12,7 kk
EGFR- mutaatiostatusta ei tiedossa	780	43,3 % vs. 29,2 % [7,3 %–20,6 %]	HR 0,68 [0,58–0,81] 6,6 kk vs. 5,8 kk p < 0,0001	HR 0,82 [0,70–0,96] 18,9 kk vs. 17,2 kk

a Tulokset on esitetty muodossa gefitinibi vs. karboplatiini-paklitakseli -yhdistelmä.

b kk tarkoittaa mediaania kuukausissa. Numerot hakasuluissa ovat 95 %:n luottamusväliä HR:lle.

n Randomisoitujen potilaiden lukumäärä

HR Vaarasuhde (hazard ratio; arvot < 1 suosivat gefitinibiä)

Elämänlaatua mittaavat tulokset erosivat EGFR-mutaatiostatuksen mukaisesti. Potilaista, joilla oli positiivinen EGFR-mutaatiostatusta, merkittävästi useampi gefitinibiä käyttänyt potilas koki elämänlaadun paranemista ja keuhkosityöpöoireiden helpottumista verrattuna karboplatiini-paklitakseli saaneisiin potilaisiin (ks. taulukko 4).

Taulukko 4. Elämänlaatua mittaavat tulokset IPASS-tutkimuksesta, gefitinibi verrattuna karboplatiini-paklitakseli -yhdistelmään

Potilasryhmä	n	FACT-L QoL parantumien ^a %	LCS oireiden vähentyminen ^a %
kaikki	1 151	(48 % vs. 40,8 %) p = 0,0148	(51,5 % vs. 48,5 %) p = 0,3037
EGFR- mutaatiopositiiviset	259	(70,2 % vs. 44,5 %) p < 0,0001	(75,6 % vs. 53,9 %) p = 0,0003
EGFR- mutaationegatiiviset	169	(14,6 % vs. 36,3 %) p = 0,0021	(20,2 % vs. 47,5 %) p = 0,0002

Tutkimuksen elämänlaatua mittaavan indeksin tulokset tukivat FACT-L- ja LCS-tuloksia.

a Tulokset on esitetty muodossa gefitinibi vs. karboplatiini-paklitakseli -yhdistelmä.

n Elämänlaadun arviointiin sopivien potilaiden määrä.

QoL Elämänlaatu (Quality of life)

FACT-L Functional assessment of cancer therapy-lung

LCS Lung cancer subscale

IPASS-tutkimuksessa gefitinibihoidolla saavutettiin paremmat tulokset etenemisvapaan elinajan, objektiivisten hoitovasteiden määrän, elämänlaadun ja oireiden lievittymisen suhteen eikä kokonaiselinajassa ollut merkittävää eroa, kun hoitoa verrattiin karboplatiini/-paklitakseli -yhdistelmähoitoon aiemmin hoitamattomilla potilailla, joilla oli paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä ja joiden syövässä oli aktiivisia EGFR-tyrosiinkinasiin mutaatioita.

Aikaisempaa hoitoa saaneet potilaat

Satunnaistettuun faasin III INTEREST-tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli paikallisesti edennyt tai metastasoitunut ei-pienisoluinen keuhkosityöpä ja jotka olivat aiemmin saaneet platinaa sisältävää solunsalpaajahoidoa. Kokonaispopulaatiossa ei havaittu tilastollisesti merkittävää eroa gefitinibin ja dosetakselin (75 mg/m²) välillä kokonaiselinajan, taudin etenemisvapaan elinajan sekä objektiivisten hoitovasteiden määrän suhteen (ks. taulukko 5).

Taulukko 5. Tehokkuustulokset INTEREST-tutkimuksesta, gefitinibi verrattuna dosetakseliin

Potilasryhmä	n	Objektiivisten hoitovasteiden määrät ja 95 %:in luottamusväli hoitojen välisille eroille ^a	Etenemisvapaa elinaika (PFS) ^{a,b}	Ensisijainen päätte tapahtuma Kokonaiselinaika ^{a,b}
kaikki	1 466	9,1 % vs. 7,6 % [-1,5 % - 4,5 %]	HR 1,04 [0,93 - 1,18] 2,2 kk vs. 2,7 kk p = 0,4658	HR 1,020 [0,905 - 1,150] ^c 7,6 kk vs. 8,0 kk p = 0,7332
EGFR-mutaatioposiitiiviset	44	42,1 % vs. 21,1 % [-8,2 % - 46,0 %]	HR 0,16 [0,05 - 0,49] 7,0 kk vs. 4,1 kk p = 0,0012	HR 0,83 [0,41 - 1,67] 14,2 kk vs. 16,6 kk p = 0,6043
EGFR-mutaationegatiiviset	253	6,6 % vs. 9,8 % [-10,5 % - 4,4 %]	HR 1,24 [0,94 - 1,64] 1,7 kk vs. 2,6 kk p = 0,1353	HR 1,02 [0,78 - 1,33] 6,4 kk vs. 6,0 kk p = 0,9131
aasialaiset potilaat ^c	323	19,7 % vs. 8,7 % [3,1 % - 19,2 %]	HR 0,83 [0,64 - 1,08] 2,9 kk vs. 2,8 kk p = 0,1746	HR 1,04 [0,80 - 1,35] 10,4 kk vs. 12,2 kk p = 0,7711
ei-aasialaiset potilaat	1 143	6,2 % vs. 7,3 % [-4,3 % - 2,0 %]	HR 1,12 [0,98 - 1,28] 2,0 kk vs. 2,7 kk p = 0,1041	HR 1,01 [0,89 - 1,14] 6,9 kk vs. 6,9 kk p = 0,9259

a Tulokset on esitetty muodossa gefitinibi vs. dosetakseli.

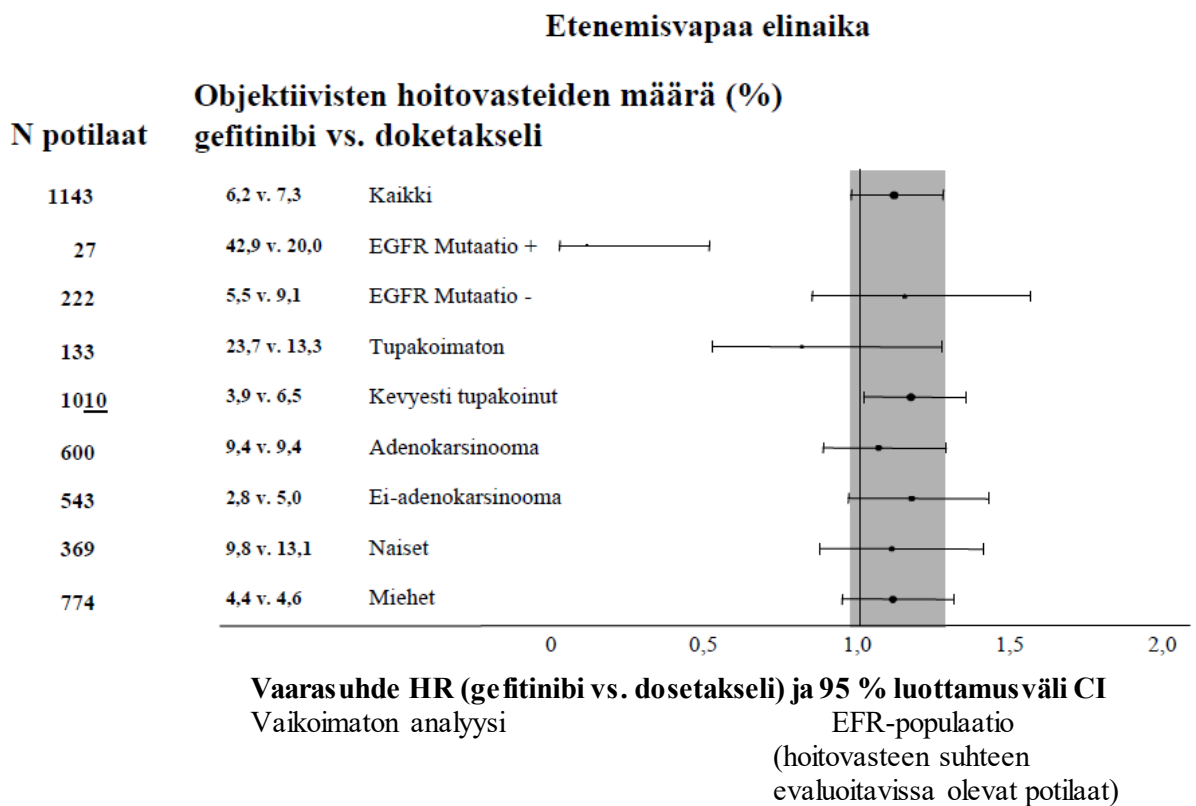
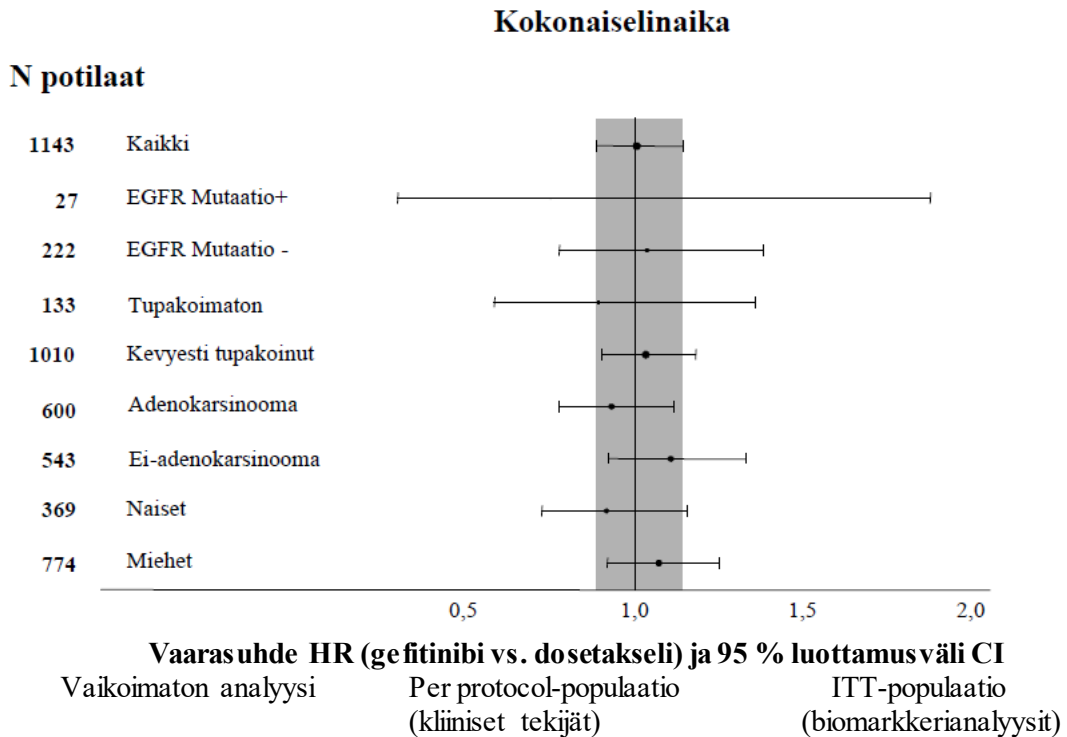
b kk tarkoittaa mediaania kuukausissa. Numerot hakasuluissa ovat 96 %:n luottamusvälejä kokonaiselinajan HR:lle kokonaispopulaatiossa tai muuten HR:n 95 %:n luottamusvälejä.

c Luottamusväli kokonaan yhdenvertaisuusrajan (*non-inferiority*) 1,154 alapuolella.

n Randomisoitujen potilaiden lukumäärä

HR Vaarasuhde (hazard ratio; arvot < 1 suosivat gefitinibiä)

Kuvat 1 ja 2 Tehokkuustulokset ei-aasialaisten potilaiden ryhmässä INTEREST tutkimuksessa (N potilaat = randomisoitujen potilaiden määrä)



Randomisoituun faasin III ISEL-tutkimukseen osallistui edennyttä ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavia potilaita, joita oli aiemmin hoidettu yhdellä tai kahdella solunsalpaajahoidolla, joista viimeksi käytettyyn hoitoon potilaat joko eivät saaneet vastetta tai eivät sietäneet sitä. Gefitinibiä yhdistettynä parhaaseen

mahdolliseen tukihoitoon verrattiin lumelääkkeeseen yhdistettynä parhaaseen mahdolliseen tukihoitoon. Gefitinibi ei pidentänyt elinaikaa koko tutkimusjoukossa. Elinaikatulokset vaihtelivat tupakointihistorian ja etnisen ryhmän mukaan (ks. taulukko 6).

Taulukko 6. Tehokkuustulokset ISEL-tutkimuksesta, gefitinibi verrattuna lumelääkkeeseen

Potilasryhmä	n	Objektiivisten hoitovasteiden määrät ja 95 %:in luottamusväli hoitojen välisille eroille ^a	Aika hoidon epäonnistumiseen ^{ab}	Ensisijainen pääte tapahtuma Kokonaiselinaika ^{ab}
kaikki	1 692	8,0 % vs. 1,3 % [4,7 % - 8,8 %]	HR 0,82 [0,73 - 0,92] 3,0 kk vs. 2,6 kk p = 0,0006	HR 0,89 [0,77 - 1,02] 5,6 kk vs. 5,1 kk p = 0,0871
EGFR-mutaatioposiitiiviset	26	37,5 % vs. 0 % [-15,1 % - 61,4 %]	HR 0,79 [0,20 - 3,12] 10,8 kk vs. 3,8 kk p = 0,7382	HR NC NR vs. 4.3 kk
EGFR-mutaationegatiiviset	189	2,6 % vs. 0 % [-5,6 % - 7,3 %]	HR 1,10 [0,78 - 1,56] 2,0 kk vs. 2,6 kk p = 0,5771	HR 1,16 [0,79 - 1,72] 3,7 kk vs. 5,9 kk p = 0,4449
Tupakoimattomat	375	18,1 % vs. 0 % [12,3 % - 24,0 %]	HR 0,55 [0,42 - 0,72] 5,6 kk vs. 2,8 kk p < 0,0001	HR 0,67 [0,49 - 0,92] 8,9 kk vs. 6,1 kk p = 0,0124
Joskus tupakoineet	1 317	5,3 % vs. 1,6 % [1,4 % - 5,7 %]	HR 0,89 [0,78 - 1,01] 2,7 kk vs. 2,6 kk p = 0,0707	HR 0,92 [0,79 - 1,06] 5,0 kk vs. 4,9 kk p = 0,2420
aasialaiset potilaat ^d	342	12,4 % vs. 2,1 % [4,0 % - 15,8 %]	HR 0,69 [0,52 - 0,91] 4,4 kk vs. 2,2 kk p = 0,0084	HR 0,66 [0,48 - 0,91] 9,5 kk vs. 5,5 kk p = 0,0100
ei-aasialaiset potilaat	1 350	6,8 % vs. 1,0 % [3,5 % - 7,9 %]	HR 0,86 [0,76 - 0,98] 2,9 kk vs. 2,7 kk p = 0,0197	HR 0,92 [0,80 - 1,07] 5,2 kk vs. 5,1 kk p = 0,2942

a Tulokset on esitetty muodossa gefitinibi vs. lumelääke.

b kk on mediaanit kuukausissa. Numerot hakasuluissa ovat HR:n 95 %:n luottamusväljä

c Stratified log-rank -testi koko tutkimusjoukolle; muuten cox proportional hazards -malli

d Etninen ryhmä aasialaiset ei sisällä intialaista syntyperää olevia potilaita ja ryhmä viittaa potilaiden rotuun, ei välttämättä syntymäpaikkaan

n Randomisoitujen potilaiden lukumäärä

NC Ei laskettu kokonaiselinajan vaarasuhteen osalta, koska tapahtumien lukumäärä on liian pieni

NR Ei saavutettu (not reached)

HR Vaarasuhde (hazard ratio; arvot < 1 suosivat gefitinibiä)

IFUM-tutkimus oli yhden hoitohaaran monikeskustutkimus ja siihen osallistui kaukaasialaisia ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavia potilaita (n = 106), joiden kasvaimessa oli aktiivisia ja herkistäviä EGFR-tyrosiinkininaasin mutaatioita. Tutkimuksen tarkoituksena oli osoittaa gefitinibin aktiivisuuden

samankaltaisuus kaukaasialaisessa ja aasialaisessa väestössä. Tutkijan arvioinnin mukaan objektiivisten hoitovasteiden määrä oli 70 %, ja etenemisvapaan elinajan mediaani oli 9,7 kuukautta. Tulokset olivat verrannolliset IPASS-tutkimuksen tulosten kanssa.

EGFR-mutaatiostatus ja kliiniset tekijät

Kliinisten tekijöiden, joita ovat tupakoimattomuus, kasvaimen adenokarsinoomahistologia ja naissukupuoli, todettiin olevan riippumattomia, positiivista EGFR-mutaatiostatusta ennustavia tekijöitä gefitinibitutkimuksiin* osallistuneista 786 kaukaasialaisesta potilaasta tehdyssä monimuuttuja-analyysissä (ks. taulukko 7). EGFR-mutaatiopositiivisten kasvainten esiintyvyys on lisäksi korkeampi aasialaisilla potilailla.

Taulukko 7. Yhteenveto monimuuttujaisesta logistisesta regressioanalyysistä, jolla pyrittiin tunnistamaan riippumattomia, EGFR-mutaatiostatusta ennustavia tekijöitä 786 kaukaasialaisella potilaalla*

EGFR-mutaatioiden esiintyvyyttä ennustavat tekijät	p-arvo	EGFR-mutaation mahdollisuus	Positiivinen ennustetekijä [9,5 % koko tutkimuspopulaatiosta oli EGFR-mutaatiopositiivinen (M+)]
tupakointi	< 0,0001	6,5 kertaa suurempi mahdollisuus tupakoimattomilla verrattuna joskus tupakoineisiin	28/70(40 %) tupakoimattomista ovat M+ 47/716 (7 %) joskus tupakoineista ovat M+
histologia	< 0,0001	4,4 kertaa suurempi mahdollisuus, jos kyseessä on adenokarsinooma verrattuna histologialtaan ei-adenokarsinoomaan	63/396 (16 %) adenokarsinoomapotilaista ovat M+ 12/390 (3 %) ei-adenokarsinoomapotilaista ovat M+
sukupuoli	< 0,0397	1,7 kertaa suurempi mahdollisuus naisilla kuin miehillä	40/235 (17 %) naisista ovat M+ 35/551 (6 %) miehistä ovat M+

* Seuraavista tutkimuksista: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettuna gefitinibin imeytyminen on kohtalaisen hidasta, ja huippupitoisuudet plasmassa saadaan yleensä 3-7 tunnin kuluttua annostuksesta. Keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on syöpäpotilailla 59 %. Ruoka ei vaikuta merkittävästi gefitinibin systeemiseen altistukseen. Gefitinibialtistus pieneni 47 % tutkimuksessa, johon osallistui terveitä vapaaehtoisia, ja jossa mahalaukun pH pidettiin yli arvon 5. Tämä johtui todennäköisesti gefitinibin heikentyneestä liukenemisestä mahalaukussa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Jakautuminen

Gefitinibin keskimääräinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa (steady state) on 1 400 l, mikä viittaa siihen, että gefitinibi jakautuu laajalti kudoksiin. Sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 90-prosenttista. Gefitinibi sitoutuu seerumin albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin.

In vitro -tutkimustiedot viittaavat siihen, että gefitinibi on kalvoproteiini Pgp:n substraatti.

Biotransformaatio

In vitro -tiedot osoittavat, että gefitinibin oksidatiiviseen metaboliaan vaikuttavat pääasiassa P450-isoentsyymit CYP3A4 ja CYP2D6.

In vitro -tutkimukset viittaavat siihen, että gefitinibillä olisi rajallinen kyky estää CYP2D6:ta. Gefitinibillä ei ole havaittu entsyymejä indusoivia vaikutuksia eläintutkimuksissa eikä minkään muun sytokromi P450 -entsyymin merkitsevää estoa (*in vitro*).

Gefitinibin metabolia ihmisellä on laajaa. Viisi metaboliittia on tunnistettu eritteistä ja kahdeksan plasmasta. Päämetaboliitti on O-desmetyyligefitinibi, joka estää 14 kertaa heikommin EGFR:n stimuloimaa solukasvua kuin gefitinibi, eikä sillä ole inhiboivaa vaikutusta tuumorisolujen kasvuun hiiressä. Sen vuoksi on pidetty epätodennäköisenä, että se myötävaikuttaisi gefitinibin kliiniseen aktiiviteettiin.

O-desmetyyligefitinibin muodostuminen on osoittautunut *in vitro* olevan CYP2D6-välitteistä. CYP2D6:n roolia gefitinibin metabolisessa puhdistumassa on arvioitu kliinisessä tutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla, jotka genotyyppitettiin CYP2D6-statusensa suhteen. Heikot metaboloijat eivät tuottaneet mitattavia O-desmetyyligefitinibipitoisuuksia. Gefitinibialtistuksen erot olivat suuria sekä nopeilla että hitailla metaboloijilla ja altistustasot olivat osin päällekkäisiä, mutta keskimääräinen altistuminen gefitinibille oli kaksinkertaista hitaiden metaboloijien ryhmässä. Suuremmalla keskimääräisellä altistuksella niillä henkilöillä, joilla CYP2D6 ei ole aktiivinen, saattaa olla kliinistä merkitystä, sillä haittavaikutuksilla on yhteys annokseen ja altistukseen.

Eliminaatio

Gefitinibi erittyy pääasiassa metaboliitteina ulosteen kautta. Gefitinibin ja metaboliittien munuaispuhdistuma muodostaa alle 4 % annetusta annoksesta.

Syöpöpotilailla gefitinibin kokonaispuhdistuma plasmasta on noin 500 ml/min ja keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on 41 tuntia. Gefitinibin kerran päivässä annostelu aiheuttaa 2 - 8-kertaisen kumuloitumisen siten, että steady state -altistus saavutetaan 7–10 annoksen jälkeen. Steady-state -tilassa kiertävät pitoisuudet plasmassa säilyvät tyypillisesti 2–3 -kertaluokan sisällä 24 tunnin välein annosteltuna.

Erityisryhmät

Syöpöpotilailla populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä ei ole havaittu suhdetta ennustetun steady state -tason pienimmän pitoisuuden ja potilaan iän, painon, sukupuolen, etnisen alkuperän tai kreatiinipuhdistuman (yli 20 ml/min) välillä.

Maksan vajaatoiminta

Faasin I avoimessa tutkimuksessa potilaat, joilla oli maksakirroosista johtuva lievä, keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokituksen mukaan) ja jotka saivat 250 mg gefitinibiä kerta-annoksena, systeemisen altistuksen havaittiin olevan kaikissa ryhmissä suurempi terveisiin verrokkeihin verrattuna. Potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta havaittiin keskimäärin 3,1-kertainen gefitinibialtistumisen suureneminen. Yhdelläkään potilaalla ei ollut syöpää, kaikilla oli maksakirroosi ja joillakin hepatiitti. Systeemisen altistumisen lisääntymisellä saattaa olla kliinistä merkitystä, koska haittavaikutuksilla on yhteys annokseen ja altistukseen.

Gefitinibiä on arvioitu kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 41 potilasta, joilla oli kiinteä kasvain ja normaali maksan toiminta tai keskivaikea tai vaikea maksametastaaseista johtuva maksan vajaatoiminta (luokiteltu lähtötason ASAT:n, AFOS:n ja bilirubiinin Common Toxicity Criteria (CTC) -asteiden

mukaisesti). Ilmeni, että päivittäisen gefitinibin annostelun (250 mg) jälkeen steady state -tason saavuttamiseen kulunut aika, kokonaispuhdistuma plasmasta ($C_{\max SS}$) ja steady state -altistus (AUC_{24SS}) olivat samankaltaisia potilailla, joiden maksan toiminta oli normaali, kuin potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta. Tiedot neljästä potilaasta, joilla oli maksametastaasien aiheuttama vaikea maksan vajaatoiminta viittaavat siihen, että steady state -tason altistus näillä potilailla on myös vastaavanlainen kuin potilailla, joilla maksan toiminta on normaali.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Haittavaikutukset, joita ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta joita on todettu eläinkokeissa kliinistä käyttöä vastaavilla altistustasoilla ja jotka saattavat olla kliinisessä käytössä olennaisia, ovat seuraavat:

- sarveiskalvoepiteelin atrofia ja sarveiskalvon samentuma
- munuaisnystykuolio
- maksasolukuolio ja eosinofiilinen sinusoidien makrofagi-infiltraatio.

Tiedot ei-kliinisistä (*in vitro*) tutkimuksista viittaavat siihen, että gefitinibi pystyy estämään sydämen aktiopotentiaalin repolarisaatioprosessia (esim. QT-aika). Kliininen kokemus ei ole osoittanut kausaalista suhdetta QT-ajan pidentymisen ja gefitinibin välillä.

Naarasrottien hedelmällisyyden havaittiin heikkenevän 20 mg/kg:n vuorokausiannoksella.

Julkaistut tutkimukset ovat osoittaneet, että geneettisesti muunnelluille hiirille, joilta puuttuu EGFR-ekspressio, ilmaantui kehityshäiriöitä liittyen eri elimien, kuten ihon, maha-suolikanavan ja keuhkojen, epiteliaaliseen kypsyttömyyteen. Kun gefitinibiä annosteltiin rotille organogeneesin aikana, sen ei havaittu vaikuttavan sikiönkehitykseen suurimmalla vuorokausiannoksella, 30 mg/kg, mutta kaneilla sikiön paino pieneni 20 mg/kg:n ja sitä suuremmilla vuorokausiannoksilla. Kummallakaan lajilla ei havaittu lääkeaineen aiheuttamia sikiön epämuodostumia. Kun lääkeainetta annosteltiin rotille koko tiineyden ajan poikimiseen asti, poikasten eloonjääminen aleni 20 mg/kg:n vuorokausiannoksella.

Kun imettäville rotille annettiin ^{14}C -leimattua gefitinibiä suun kautta 14 vuorokauden ajan poikimisen jälkeen, maidon radioaktiivisuuspitoisuus oli 11 - 19 kertaa suurempi kuin veren.

Gefitinibillä ei ole havaittu genotoksisia vaikutuksia.

Rotilla tehdyssä, kaksi vuotta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa todettiin sekä uros- että naarasrotilla pieni, mutta tilastollisesti merkitsevä hepatosellulaaristen adenoomien esiintyvyyden kasvu, sekä naarasrotilla mesenteeristen imusolmukkeiden hemangiosarkoomien esiintyvyyden suureneminen pelkästään suurimmalla annoksella (10 mg/kg/vrk). Hepatosellulaarisia adenomia havaittiin myös kaksi vuotta kestäneissä karsinogeenisuustutkimuksissa hiirillä, ja niissä osoitettiin pieni löydöksen esiintyvyyden suureneminen uroshiirillä, jotka saivat keskisuuria annoksia, ja sekä uros- että naarashiirillä suurimmalla annoksella. Vaikutus oli tilastollisesti merkitsevä naarashiirillä, mutta ei uroshiirillä. Hiiriin ja rottiin vaikuttamattomat tasot eivät olleet rajattavissa kliinisen altistuksen yhteydessä mitattavista tasoista. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä.

In vitro -fototoksisuustutkimuksen tulokset osoittivat, että gefitinibi saattaa olla fototoksinen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

tabletin ydin

laktoosimonohydraatti
mikrokiteinen selluloosa
kroskarmelloosinatrium
natriumlauryylisulfaatti
povidoni
magnesiumstearaatti

tabletin kalvopäällyste

Opadry II Brown 85F165081:
poly(vinyylialkoholi)
makrogoli 3350
talkki
keltainen rautaoksidi
punainen rautaoksidi
titaanidioksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

27 kuukautta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaus tyyppi ja pakkaus koot

OPA/Al/PVC/Al-läpipainopakkaukset.

Pakkaus koot: 30 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksessa tai 30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia annoksittain perforoidussa läpipainopakkauksessa.
Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

35514

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.11.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.11.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gefitinib ratiopharm 250 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 250 mg gefitinib.

Hjälpämnen med känd effekt:

En tablett innehåller 162 mg laktos (i form av monohydrat).

En tablett innehåller 1,783 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad

Brun, rund, konvex och filmdragerad tablett med en diameter på 11 mm och ingraveringen ”250” på den ena sidan. Den andra sidan av tabletten är slät.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Gefitinib ratiopharm är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaterad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med aktiverande mutationer av EGFR-tyrosinkinasa (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

En behandling med Gefitinib ratiopharm ska initieras och övervakas av en läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Dosering

Den rekommenderade doseringen av Gefitinib ratiopharm är en 250 mg tablett dagligen. Om en dos glöms bort ska den tas så snart patienten upptäcker det. Om det är mindre än 12 timmar till nästa dos ska patienten inte ta den uteblivna dosen. Patienten ska inte ta en dubbel dos (två doser samtidigt) för att ersätta en missad dos.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för gefitinib för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Det finns ingen relevant användning av gefitinib för en pediatrik population för indikationen NSCLC.

Nedsatt leverfunktion

Plasmanivåerna av gefitinib ökar hos patienter med cirrosorsakad, måttligt till svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B eller C). Dessa patienter ska följas upp noga med avseende på biverkningsrisken.

Plasmakoncentrationerna ökade inte hos patienter med förhöjt aspartattransaminas (ASAT)-, alkaliskt fosfatas- eller bilirubinvärde orsakat av levermetastaser (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med nedsatt njurfunktion vid kreatininclearance > 20 ml/min. Endast begränsade data är tillgängliga för patienter med kreatininclearance ≤ 20 ml/min och försiktighet bör iaktas för dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Äldre personer

Ingen dosjustering krävs på basen av ålder (se avsnitt 5.2).

Långsamma CYP2D6-metaboliserare

Ingen speciell dosjustering rekommenderas för patienter med känd genotyp för långsam CYP2D6-metabolisering, men dessa patienter ska följas upp noggrant med avseende på biverkningsrisken (se avsnitt 5.2).

Dosjustering med anledning av toxicitet

Patienter som har svårt att tolerera biverkningar i form av diarré eller hudreaktioner kan göra ett kort behandlingssuppehåll (högst 14 dagar) följt av återinsättande av dosen på 250 mg (se avsnitt 4.8). Hos patienter som inte kan tolerera behandlingen efter ett behandlingssuppehåll bör gefitinibbehandlingen avbrytas och en alternativ behandling övervägas.

Administreringssätt

Tabletterna kan tas med eller utan föda, vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Tabletterna kan sväljas hela tillsammans med vatten eller, om detta inte är möjligt, tas upplösta till en dispersion i ett glas icke-kolsyrat vatten. Tabletterna får inte lösas upp i någon annan vätska. Tabletterna får inte krossas, utan en tablett ska försiktigt läggas i ett halvt glas dricksvatten där den får lösas upp. Vätskan blandas då och då tills tabletten löst sig (kan kräva upp till 20 minuter). Lösningen ska drickas genast då tabletten löst sig (d.v.s. inom en timme). Glaset sköljs sedan med motsvarande mängd vatten som också dricks upp. Lösningen kan alternativt ges via nasogastrisk sond.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Vid övervägande av behandling med Gefitinib ratiopharm för lokalt avancerad eller metastaterad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) är det viktigt att säkerställa mutationsstatus hos varje enskild patient. Om inget tumörprov finns tillgängligt för utvärdering, kan cirkulerande tumör-DNA (ctDNA) ur blodet (plasma) utnyttjas.

För att undvika falskt negativa eller falskt positiva resultat ska endast robusta, pålitliga och känsliga testmetoder som visat sig lämpliga för utvärdering av EGFR-mutationsstatus ur tumör eller ctDNA användas (se avsnitt 5.1).

Interstitiell lungsjukdom (ILD)

ILD, som kan ha ett akut tillslag och i vissa fall haft dödlig utgång, har observerats hos 1,3 % av de patienter som fått gefitinib (se avsnitt 4.8). Om någon patient upplever förvärrade andningssymtom som andnöd, hosta och feber ska behandlingen med Gefitinib ratiopharm avbrytas och patienten omedelbart undersökas. Om ILD bekräftas ska behandlingen med Gefitinib ratiopharm avbrytas och patienten behandlas adekvat.

I en japansk farmakoepidemiologisk fallkontroll-studie på 3 159 patienter med NSCLC som fick antingen gefitinib eller kemoterapi och som följdes under 12 veckor identifierades följande riskfaktorer för utveckling

av ILD (oberoende av om patienten fick gefitinib eller kemoterapi): rökning, sänkt funktionsklass (PS \geq 2), reducerad normal lungvävnad bekräftad med datortomografi (\leq 50 %), nyligen diagnosticerad NSCLC (< 6 månader), redan existerande ILD, en ålder på minst 55 år och samtidig hjärtsjukdom. En ökad risk för ILD med gefitinib i förhållande till kemoterapi observerades främst under de första 4 veckorna av behandlingen (justerat OR 3,8; 95 % KI 1,9 till 7,7); därefter var den relativa risken lägre (justerat OR 2,5; 95 % KI 1,1 till 5,8). Risken att dö för patienter som utvecklade ILD var högre med båda behandlingarna för patienter med följande riskfaktorer: rökning, reducerad normal lungvävnad bekräftad med datortomografi (\leq 50 %), redan existerande ILD, ålder på minst 65 år och utbredda områden med adherent pleura (\geq 50 %).

Levertoxicitet och nedsatt leverfunktion

Avvikelse i leverfunktionstest (omfattande stegring av alaninaminotransferas, aspartataminotransferas, bilirubin) har observerats, och mindre vanliga fall av hepatit (se avsnitt 4.8). Det har förekommit isolerade rapporter om leversvikt, som i vissa fall ledde till fatal utgång. Regelbundna tester av leverfunktionen rekommenderas därför. Gefitinib ska användas med försiktighet vid milda till måttliga förändringar av leverfunktionen. Om förändringarna blir svåra ska avbrytande av behandlingen övervägas.

Nedsatt leverfunktion på grund av levercirros har visat sig leda till ökade plasmakoncentrationer av gefitinib (se avsnitt 5.2)

Läkemedelsinteraktioner

CYP3A4-inducerare kan öka metaboliseringen och minska plasmanivåerna av gefitinib. Samtidig administrering av CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, barbiturater och växtbaserade läkemedel med johannesört/*Hypericum perforatum*) kan minska effekten av behandlingen och ska därför undvikas (se avsnitt 4.5).

Hos enstaka patienter med genotyp för långsam metabolisering av CYP2D6 kan en behandling med någon potent hämmare av CYP3A4 leda till ökade plasmanivåer av gefitinib. Vid initiering av behandling med en CYP3A4-hämmare bör patienten följas upp noggrant med avseende på biverkningar av gefitinib (se avsnitt 4.5).

Ökningar av International Normalised Ratio (INR) och/eller blödningsepisoder har rapporterats hos patienter som behandlats med warfarin i samband med en gefitinibbehandling (se avsnitt 4.5). Patienter som behandlas med warfarin och gefitinib samtidigt ska kontrolleras regelbundet med avseende på förändringar i protrombintid (PT) eller INR.

Läkemedel som orsakar signifikant förhöjda pH-värden i magsäcken, som till exempel protonpumpshämmare och H₂-antagonister, kan reducera biotillgängligheten och plasmanivåerna av gefitinib och därmed minska dess effekt. Om antacida tas regelbundet vid tidpunkten för intag av gefitinib kan effekten vara likartad (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Data från fas II-studier där gefitinib och vinorelbin användes samtidigt, indikerar att gefitinib kan förvärra den neutropena effekten av vinorelbin.

Ytterligare försiktighetsmått vid användning

Patienter ska uppmanas att omedelbart uppsöka läkare om de upplever kraftig eller ihållande diarré, illamående, kräkningar eller aptitlöshet, eftersom dessa indirekt kan leda till dehydrering. Dessa symtom ska behandlas enligt kliniskt behov (se avsnitt 4.8).

Patienter som uppvisar symtom förenliga med hornhinneinflammation, såsom akut eller förvärrad ögoninflammation, tårflöde, ljuskänslighet, dimsyn, ögonsmärta och/eller röda ögon ska omgående remitteras till specialistläkare inom ögonsjukdomar.

Om diagnos på ulcerös keratit bekräftas, ska behandlingen med gefitinib avbrytas. Om symtomen inte försvinner eller om de återkommer efter reintroduktion av gefitinib, ska ett avslutande av behandlingen övervägas.

I en fas I-/II-studie där användning av gefitinib i kombination med strålning studerades hos 45 barn med nyligen diagnostiserade hjärnstamsgliom eller ofullständigt avlägsnade supratentoriella maligna gliom, rapporterades fyra fall (ett med dödlig utgång) med blödningar i det centrala nervsystemet (CNS). I en studie med enbart gefitinib har ytterligare ett fall av CNS-blödning rapporterats hos ett barn med ependymom. Någon ökad risk för cerebral blödning hos vuxna patienter med NSCLC som får gefitinib har inte påvisats.

Gastrointestinal perforation har rapporterats hos patienter som behandlats med gefitinib. I de flesta fall var detta associerat med andra kända riskfaktorer (inklusive övriga samtidiga läkemedel såsom steroider eller NSAID-läkemedel, bakomliggande historia av GI-ulceration, ålder, rökning eller tarmmetastaser på perforationsställena).

Hjälpämnen

Laktos

Gefitinib ratiopharm innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Gefitinib ratiopharm innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Gefitinib metaboliseras via cytokrom P450 isoenzym CYP3A4 (huvudsakligen) och CYP2D6.

Aktiva substanser som kan öka koncentrationen av gefitinib i plasma

In vitro-studier har visat att gefitinib är ett substrat för P-glykoprotein (Pgp). Tillgängliga data tyder inte på någon klinisk konsekvens av detta *in vitro*-fynd.

Substanser som inhiberar CYP3A4 kan minska clearance av gefitinib. Samtidig administrering av potenta hämmare av CYP3A4 (t.ex. ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, proteashämmare, klaritromycin, telitromycin) kan öka plasmakoncentrationen av gefitinib. Ökningen kan vara kliniskt relevant eftersom dos och exponering inverkar på förekomsten av biverkningar. Ökningen kan vara kraftigare hos patienter som är långsamma CYP2D6-metaboliserare. En förbehandling med itraconazol (en potent CYP3A4-hämmare) resulterade i en ökning av medelvärdet för AUC för gefitinib med 80 % hos friska frivilliga försökspersoner. I situationer där samtidig behandling med potenta CYP3A4-hämmare sker, ska patienten följas upp noga med avseende på biverkningar av gefitinib.

Det finns inga data gällande samtidig behandling med hämmare av CYP2D6, men potenta hämmare av detta enzym kan tänkas orsaka cirka 2-faldigt ökade plasmakoncentrationer av gefitinib hos snabba CYP2D6-metaboliserare (se avsnitt 5.2). Om samtidig behandling med en potent CYP2D6-hämmare inleds ska patienten följas upp noga med avseende på biverkningar.

Aktiva substanser som kan reducera plasmakoncentrationen av gefitinib

Substanser som inducerar CYP3A4-aktiviteten kan öka metabolismen och minska plasmakoncentrationen och därmed även effekten av gefitinib. Samtidig behandling med läkemedel som inducerar CYP3A4, t.ex. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, barbiturater eller johannesört (*Hypericum perforatum*), ska undvikas. Hos friska frivilliga försökspersoner som förbehandlades med rifampicin (en potent CYP3A4-inducerare) reducerades det genomsnittliga AUC-värdet för gefitinib med 83 % (se avsnitt 4.4).

Substanser som orsakar signifikant och långvarig höjning av det intragastriska pH-värdet kan reducera plasmakoncentrationen av gefitinib och därigenom reducera effekten. Stora doser kortverkande antacida kan ha liknande effekt om de tas regelbundet vid tidpunkten för administrering av gefitinib. Samtidig

administrering av gefitinib med ranitidin vid doser som gav en bestående höjning av det intragastriska pH-värdet (≥ 5) resulterade i en minskning av det genomsnittliga AUC-värdet för gefitinib hos friska frivilliga försökspersoner med 47 % (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Aktiva substanser vars plasmakoncentrationer kan förändras av gefitinib

In vitro-studier har visat att gefitinib har begränsad potential att hämma CYP2D6. I en klinisk studie på patienter administrerades gefitinib tillsammans med metoprolol (ett CYP2D6-substrat). Detta resulterade i en ökning på 35 % i exponeringen för metoprolol. En sådan ökning kan potentiellt vara relevant för CYP2D6-substrat med snäva terapeutiska index. När CYP2D6-substrat övervägs för administrering i kombination med gefitinib bör en dosmodifiering av CYP2D6-substratet övervägas särskilt för substanser med snävt terapeutiskt fönster.

Gefitinib hämmar transportproteinet BCRP *in vitro*, men den kliniska relevansen av denna iakttagelse är inte känd.

Andra potentiella interaktioner

INR-höjningar och/eller blödningsepisoder har rapporterats hos några patienter som samtidigt behandlats med warfarin (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor måste avrådas från att bli gravida under behandlingen.

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med gefitinib saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den möjliga risken för människa är okänd. Gefitinib ratiopharm ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Det är inte känt om gefitinib utsöndras i bröstmjolk hos människa. Gefitinib och dess metaboliter ackumulerades i mjölk hos digivande råttor (se avsnitt 5.3). Gefitinib är kontraindicerat under amning, varför amning måste avbrytas under behandling med detta läkemedel (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kraftlöshet har rapporterats i samband med gefitinibbehandling. Patienter som upplever detta symptom ska därför iaktta försiktighet vid bilkörning och användande av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

Sammanlagda data från ISEL, INTEREST och IPASS fas III-studierna (2 462 patienter behandlade med gefitinib) visar att de mest frekvent rapporterade biverkningarna som drabbat mer än 20 % av patienterna, är diarré och hudreaktioner (inklusive utslag, akne, torr hud och klåda). Biverkningarna uppträdde vanligtvis inom den första behandlingsmånaden och de var oftast reversibla. Ungefär 8 % av patienterna fick svåra biverkningar (common toxicity criteria, (CTC) grad 3 eller 4). Ungefär 3 % av patienterna avbröt behandlingen på grund av biverkning.

Interstitiell lungsjukdom (ILD) drabbade 1,3 % av patienterna och var ofta svår (CTC grad 3–4). Fall med dödlig utgång har rapporterats.

Lista över biverkningar i tabellform

Säkerhetsprofilen som presenteras i Tabell 1 är baserad på det kliniska utvecklingsprogrammet för gefitinib och på erfarenhet efter marknadsintroduktion. Biverkningarna i Tabell 1 är klassificerade enligt frekvens i de fall där så är möjligt och baserat på incidensen av jämförbara biverkningsrapporter i en sammanslagen databas från de kliniska fas III-studierna ISEL, INTEREST och IPASS (2 462 patienter behandlade med gefitinib).

Frekvenserna har definierats enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar

Biverkningar presenterade enligt organsystem och frekvens		
metabolism och nutrition	mycket vanliga	aptitlöshet, lindrig eller måttlig (CTC grad 1 eller 2)
ögon	vanliga	konjunktivit, blefarit eller torra ögon*, i allmänhet lindrig (CTC grad 1)
	mindre vanliga	korneaerosion, reversibel och ibland förknippad med avvikande tillväxt av ögonfransar, hornhinneinflammation (0,12 %)
blodkärl	vanliga	blödningshändelser, såsom epistaxis och hematuri
andningsvägar, bröstorg och mediastinum	vanliga	interstitiell lungsjukdom (1,3 %), ofta svår (CTC grad 3–4); fall med dödlig utgång har rapporterats.
magtarmkanalen	mycket vanliga	diarré, i allmänhet lindrig eller måttlig (CTC grad 1 eller 2); kräkningar, i allmänhet lindriga eller måttliga (CTC grad 1 eller 2); illamående, i allmänhet lindrigt (CTC grad 1); stomatit, i allmänhet lindrig (CTC grad 1)
	vanliga	dehydrering till följd av diarré, illamående, kräkningar eller aptitlöshet; muntorrhet*, i allmänhet lindrig (CTC grad 1)
	mindre vanliga	pankreatit gastrointestinal perforation
lever och gallvägar	mycket vanliga	huvudsakligen lindrigt eller måttligt förhöjt alaninaminotransferas
	vanliga	huvudsakligen lindrigt eller måttligt förhöjt aspartataminotransferas; huvudsakligen lindrigt eller måttligt förhöjt totalbilirubin
	mindre vanliga	hepatit**
hud och subkutan vävnad	mycket vanliga	hudreaktioner, i allmänhet lindriga eller måttliga (CTC grad 1 eller 2); pustulöst eksem, ibland torr hud med klåda, inklusive fissurer ovanpå röd hud
	vanliga	nagelbesvär, alopeci, allergiska reaktioner (1,1 %) inklusive angioödem och urtikaria
	mindre vanliga	palmar-plantar erytrodysestesi syndrom
	sällsynta	bullösa hudreaktioner inklusive toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom och <i>erythema multiforme</i> ; kutan vaskulit

njuror och urinvägar	vanliga	asymtomatisk ökning av kreatininhalten i blodet, proteinuri, cystit
	sällsynta	hemorragisk cystit
allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	mycket vanliga	asteni, i allmänhet lindrig (CTC grad 1)
	vanliga	feber

Frekvensen av biverkningar relaterade till onormala laboratorievärden baseras på patienter med en ändring på minst två CTC grader från baslinjen av de relevanta laboratorieparametrerna.

* Denna biverkning kan uppträda i samband med andra tillstånd av uttorkning (huvudsakligen hudreaktioner) som setts vid behandling med gefitinib.

** Detta inkluderar isolerade rapporter om leversvikt som i vissa fall hade fatal utgång.

Interstitiell lungsjukdom (ILD)

I INTEREST-studien var incidensen för fall av ILD-typ 1,4 % (10 patienter) i gefitinibgruppen jämfört med 1,1 % (8 patienter) i docetaxelgruppen. Ett fall av ILD-typ hade dödlig utgång och detta drabbade en patient som fick gefitinib.

I ISEL-studien var incidensen för fall av ILD-typ i hela populationen ca 1 % i båda behandlingsregimerna. Majoriteten av de rapporterade fallen gällde patienter med asiatisk etnicitet, och ILD-incidensen för patienter med asiatisk etnicitet som fick gefitinib och placebo var ungefär 3 % respektive 4 %. Ett fall av IDL-typ var dödligt, och det inträffade i placebogruppen.

I en uppföljningsstudie efter marknadsintroduktion i Japan (3 350 patienter) var frekvensen för biverkningar av ILD-typ hos patienter som fått gefitinib 5,8 %, varav 38,6 % med dödlig utgång.

I en öppen fas III-studie (IPASS) på 1 217 patienter där man jämförde gefitinib mot en kombinerad kemoterapi med karboplatin/paclitaxel som första linjens behandling av utvalda patienter med avancerad NSCLC i Asien, var incidensen av biverkningar av ILD-typ 2,6 % för behandling med gefitinib mot 1,4 % för behandling med karboplatin/paclitaxel.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

Webbplats: www.fimea.fi

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling för överdoseringsfall med gefitinib. I kliniska fas I-studier behandlades emellertid ett fåtal patienter med dagliga doser på upp till 1 000 mg. Ökad frekvens och ökad svårighetsgrad av vissa biverkningar observerades, huvudsakligen för diarré och hudutslag. Biverkningar som orsakas av överdosering bör behandlas symtomatiskt, och i synnerhet svår diarré ska behandlas såsom kliniskt indicerat. I en studie behandlades ett begränsat antal patienter varje vecka med doser från 1 500 mg till 3 500 mg. I denna studie ökade inte exponeringen för gefitinib vid en ökning av dosen, och biverkningarna var i de flesta fall av lindrig eller måttlig svårighetsgrad samt konsistenta med den kända säkerhetsprofilen för gefitinib.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare
ATC-kod: L01EB01

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Den epidermala tillväxtfaktorn (EGF) och dess receptor (EGFR [HER1; ErbB1]) har identifierats som betydande faktorer i processerna för celltillväxt och proliferation av både normala celler och cancerceller. En EGFR-aktiverande mutation inom en cancercell är en viktig faktor för främjande av tumörcelltillväxt, blockering av apoptos, ökad produktion av angiogena faktorer och metastaseringsprocess.

Gefitinib är en selektiv småmolekylär hämmare av den epidermala tillväxtfaktorreceptorernas tyrosinkinaser och en effektiv behandling för patienter med tumörer med aktiverande mutationer av EGFR-tyrosinkinaser oavsett behandlingslinje. Ingen klinisk relevant effekt har observerats hos patienter med kända EGFR-mutationsnegativa tumörer.

Behandlingsresponsresultaten vid allmänna aktiverande EGFR-mutationer (exon 19-deletioner; L858R) är kraftiga, vilket ger stöd för sensitivitet för gefitinib. Exempelvis HR för progressionsfri överlevnad (95 % CI) är 0,489 för gefitinib (0,336–0,710) jämfört mot dubbelblockadbehandling (WJTOG3405). Behandlingsresponsresultaten är knapphändigare hos patienter med mindre allmänna mutationer. Tillgängliga data tyder på att G719X, L861Q och S768I skulle göra cancer sensitiv för läkemedlet medan en T790M-mutation eller exon 20-insertion allena skulle stå för resistensmekanism.

Resistens

De flesta icke-småcelliga lungcancertumörer med sensitiserande EGFR-kinasmutationer utvecklar till slut resistens mot gefitinib. Mediantiden till sjukdomsprogression är 1 år. I cirka 60 % av fallen är resistensen förknippad med en sekundär T790M-mutation, och som följande linjes behandling kan då övervägas en EGFR-tyrosinkinashämmare riktad mot T790M-mutationer. Övriga möjliga resistensmekanismer som rapporterats efter läkemedelsbehandling som blockerar EGFR-signalöverföring är bl.a. signalöverföring som kringgår blockaden (bypass signalling), såsom HER2- och MET-genamplifikationer och PIK3CA-mutationer. I 5–10 % av fallen har även fenotypförändring till småcellig lungcancer rapporterats.

Cirkulerande tumör-DNA (ctDNA)

Vid IFUM-studien bestämdes mutationsstatus ur tumör- och ctDNA-prov ur plasma med hjälp av Therascreen EGFR RGQ PCR-analyskit (Qiagen). Både ctDNA- och tumörprov fanns tillhanda för analys hos 652 patienter av totalt 1 060 som genomgått screening. Det objektiva terapivaret i studien var 77 % (95 % CI: 66–86 %) hos de patienter vars tumörer och ctDNA-prov gav positivt resultat för mutation. Det objektiva terapivaret hos patienter där enbart tumören gav positivt resultat för mutation var 60 % (95 % CI: 44–74 %).

Tabell 2. Sammanfattning över mutationsstatus i inledande fas hos alla de screenade patienter där både tumör- och ctDNA-prov fanns tillgängliga för analys

Mått	Definition	Förekomst av IFUM % (CI)	IFUM n
sensitivitet	Andelen M ⁺ -tumörer med M ⁺ även i ctDNA-prov	65,7 (55,8 - 74,7)	105
specificitet	Andelen M ⁺ -tumörer med M ⁻ i ctDNA-prov	99,8 (99,0 - 100,0)	547

Uppgifterna är enhetliga med subgruppsanalysen i den förhandsplanerade, explorativa japanska IPASS-studien (Goto 2012). Vid ifrågavarande studie användes ctDNA ur serum och inte ur plasma för EGFR-mutationsanalys med EGFT Mutation Test Kit (DxS) (n = 86). Sensitiviteten vid ifrågavarande studie var 43,1 % och specificiteten 100 %.

Klinisk effekt och säkerhet

Första linjens behandling

Den randomiserade fas III IPASS-studien utfördes på behandlingsnaiva patienter i Asien¹ med avancerad (stadium IIIB eller IV) NSCLC med adenocarcinom histologi som var före detta lätta rökare (slutade röka för ≥ 15 år sedan och rökte ≤ 10 förpackningar per år) eller aldrig hade rökt (se tabell 3).

¹Kina, Hongkong, Indonesien, Japan, Malaysia, Filippinerna, Singapore, Taiwan och Thailand.

Tabell 3. Effekteresultat från IPASS-studien – jämförelse av gefitinib mot karboplatin/paklitaxel-kombination

Patientgrupp	Antal (n)	Antal fall med objektiv behandlingsrespons och 95 % CI för skillnaden mellan behandlingalternativen ^a	Primärt effektmått: Progressionsfri överlevnad (PFS) ^{a,b}	Total överlevnad ^{a,b}
hela populationen	1 217	43,0 % vs. 32,2 % [5,3 %–16,1 %]	HR 0,74 [0,65–0,85] 5,7 mån. vs. 5,8 mån. p < 0,0001	HR 0,90 [0,79–1,02] 18,8 mån. vs. 17,4 mån. p = 0,1087
EGFR-mutationspositiva	261	71,2 % vs. 47,3 % [12,0 %–34,9 %]	HR 0,48 [0,36–0,64] 9,5 mån. vs. 6,3 mån. p < 0,0001	HR 1,00 [0,76–1,33] 21,6 mån. vs. 21,9 mån.
EGFR-mutationsnegativa	176	1,1 % vs. 23,5 % [-32,5 %– -13,3 %]	HR 2,85 [2,05–3,98] 1,5 mån. vs. 5,5 mån. p < 0,0001	HR 1,18 [0,86–1,63] 11,2 mån. vs. 12,7 mån.
information om mutationsstatus saknas	780	43,3 % vs. 29,2 % [7,3 %–20,6 %]	HR 0,68 [0,58–0,81] 6,6 mån. vs. 5,8 mån. p < 0,0001	HR 0,82 [0,70–0,96] 18,9 mån. vs. 17,2 mån.

^aPresenterade värden är för gefitinib jämfört mot karboplatin/paklitaxel.

^b”mån.” är medianvärdet i månader. Siffror inom hakparanteser är 95 % konfidensintervall för HR
n Antal randomiserade patienter
HR Riskkvot (riskkvoter på < 1 är till fördel för gefitinib)

Utfallet i livskvalitet varierade beroende på EGFR-mutationsstatus. Hos EGFR-mutationspositiva patienter var det signifikant fler gefitinibbehandlade patienter som upplevde förbättring av livskvalitet och lungcancersymtom jämfört mot karboplatin/paklitaxel-behandlade patienter (se tabell 4).

Tabell 4. Resultat för livskvalitet i IPASS-studien – jämförelse av gefitinib mot kombination med karboplatin/paklitaxel

Patientgrupp	n	FACT-L QoL förbättring ^a %	Minskning av LCS-symtom ^a %
hela populationen	1 151	(48 % vs. 40,8 %) p = 0,0148	(51,5 % vs. 48,5 %) p = 0,3037
EGFR-mutationspositiva	259	(70,2 % vs. 44,5 %) p < 0,0001	(75,6 % vs. 53,9 %) p = 0,0003
EGFR-mutationsnegativa	169	(14,6 % vs. 36,3 %) p = 0,0021	(20,2 % vs. 47,5 %) p = 0,0002

Trial outcome index-resultaten styrkte FACT-L- och LCS-resultaten

^a Presenterade värden är för gefitinib jämfört mot karboplatin/paclitaxel.

N Antal patienter lämpade för utvärdering med livskvalitetanalyser

QoL Livskvalitet

FACT-L Functional assessment of cancer therapy-lung

LCS Lung cancer subscale

I IPASS-studien uppnåddes bättre resultat med gefitinib vad gällde progressionsfri överlevnad, objektiv svarsfrekvens, livskvalitet och symtomlindring, medan ingen betydande skillnad i total överlevnad konstaterades i jämförelse mot en kombinationsbehandling med karboplatin/paklitaxel hos behandlingsnaiva patienter med lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer med aktiverande mutationer av EGFR-tyrosinkinas.

Tidigare behandlade patienter

Den randomiserade fas III INTEREST-studien utfördes på patienter med lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer som tidigare hade fått platinabaserad kemoterapi. I hela populationen observerades ingen statistiskt signifikant skillnad mellan gefitinib och docetaxel (75 mg/m²) för total överlevnad, progressionsfri överlevnad och objektiv svarsfrekvens (se tabell 5).

Tabell 5. Effektnytt från INTEREST-studien – gefitinib vs. docetaxel

Patientgrupp	n	Objektiv svarsfrekvens och 95 % CI för skillnaden mellan behandlingarna ^a	Progressionsfri överlevnad (PFS) ^{a,b}	Primärt effektmått: Total överlevnad ^{a,b}
hela populationen	1 466	9,1 % vs. 7,6 % [-1,5 % - 4,5 %]	HR 1,04 [0,93 - 1,18] 2,2 mån. vs. 2,7 mån. p = 0,4658	HR 1,020 [0,905 - 1,150] ^c 7,6 mån. vs. 8,0 mån. p = 0,7332
EGFR- mutationspositiva	44	42,1 % vs. 21,1 % [-8,2 % - 46,0 %]	HR 0,16 [0,05 - 0,49] 7,0 mån. vs. 4,1 mån. p = 0,0012	HR 0,83 [0,41 - 1,67] 14,2 mån. vs. 16,6 mån. p = 0,6043
EGFR- mutationsnegativa	253	6,6 % vs. 9,8 % [-10,5 % - 4,4 %]	HR 1,24 [0,94 - 1,64] 1,7 mån. vs. 2,6 mån. p = 0,1353	HR 1,02 [0,78 - 1,33] 6,4 mån. vs. 6,0 mån. p = 0,9131
asiatiska patienter	323	19,7 % vs. 8,7 % [3,1 % - 19,2 %]	HR 0,83 [0,64 - 1,08] 2,9 mån. vs. 2,8 mån. p = 0,1746	HR 1,04 [0,80 - 1,35] 10,4 mån. vs. 12,2 mån. p = 0,7711
icke-asiatiska patienter	1 143	6,2 % vs. 7,3 % [-4,3 % - 2,0 %]	HR 1,12 [0,98 - 1,28] 2,0 mån. vs. 2,7 mån. p = 0,1041	HR 1,01 [0,89 - 1,14] 6,9 mån. vs. 6,9 mån. p = 0,9259

^a Presenterade värden är för gefitinib jämfört mot docetaxel.

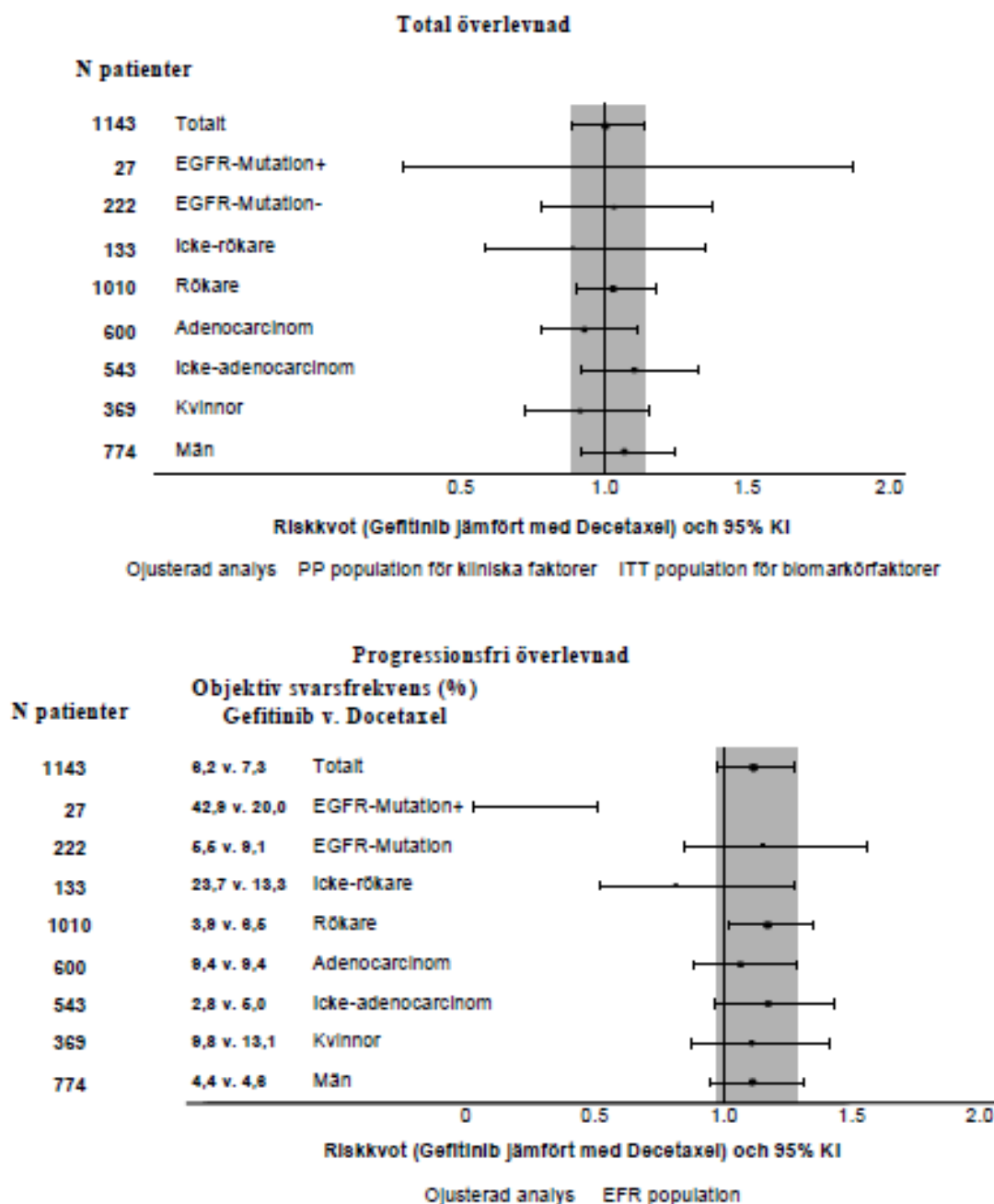
^b ”mån.” är medianvärdet i månader. Siffror inom hakparanteser är 96 % konfidensintervall för total överlevnad HR i hela populationen, annars 95 % konfidensintervall för HR

^c Hela konfidensintervallet är under fördefinierad ”non-inferiority”-gräns på 1,154

n Antal randomiserade patienter

HR Riskkvot (riskkvoter på < 1 till fördel för gefitinib)

Figur 1 och 2 Effektnesultat i subgrupper med icke-asiatiska patienter i INTEREST-studien (N patienter = antalet randomiserade patienter)



(med EFR population avses de patienter för vilka evaluering av behandlingsrespons var möjlig)

Den randomiserade fas III ISEL-studien utfördes på patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer som fått en eller två kemoterapibehandlingar tidigare och som var behandlingsresistenta eller intoleranta till den senaste behandlingen. Gefitinib i kombination med BSC (Best Supportive Care) jämfördes mot placebo och BSC. Gefitinib förlängde inte överlevnaden i hela populationen. Utfallet i överlevnad varierade beroende på rökstatus och etnicitet (se tabell 6).

Tabell 6. Effektergebnat från ISEL-studien – gefitinib vs. placebo

Patientgrupp	n	Objektiv svarsfrekvens och 95 % CI för skillnaden mellan behandlingarna ^a	Tid till behandlingssvikt ^{ab}	Primärt effektmått: Total överlevnad ^{a,b}
hela populationen	1 692	8,0 % vs. 1,3 % [4,7 % - 8,8 %]	HR 0,82 [0,73 - 0,92] 3,0 mån. vs. 2,6 mån. p = 0,0006	HR 0,89 [0,77 - 1,02] 5,6 mån. vs. 5,1 mån. p = 0,0871
EGFR-mutationspositiva	26	37,5 % vs. 0 % [-15,1 % - 61,4 %]	HR 0,79 [0,20 - 3,12] 10,8 mån. vs. 3,8 mån. p = 0,7382	HR NC NR vs. 4.3 mån.
EGFR-mutationsnegativa	189	2,6 % vs. 0 % [-5,6 % - 7,3 %]	HR 1,10 [0,78 - 1,56] 2,0 mån. vs. 2,6 mån. p = 0,5771	HR 1,16 [0,79 - 1,72] 3,7 mån. vs. 5,9 mån. p = 0,4449
icke-rökare	375	18,1 % vs. 0 % [12,3 % - 24,0 %]	HR 0,55 [0,42 - 0,72] 5,6 mån. vs. 2,8 mån. p < 0,0001	HR 0,67 [0,49 - 0,92] 8,9 mån. vs. 6,1 mån. p = 0,0124
patienter som någon gång varit rökare	1 317	5,3 % vs. 1,6 % [1,4 % - 5,7 %]	HR 0,89 [0,78 - 1,01] 2,7 mån. vs. 2,6 mån. p = 0,0707	HR 0,92 [0,79 - 1,06] 5,0 mån. vs. 4,9 mån. p = 0,2420
asiatiska patienter	342	12,4 % vs. 2,1 % [4,0 % - 15,8 %]	HR 0,69 [0,52 - 0,91] 4,4 mån. vs. 2,2 mån. p = 0,0084	HR 0,66 [0,48 - 0,91] 9,5 mån. vs. 5,5 mån. p = 0,0100
icke-asiatiska patienter	1 350	6,8 % vs. 1,0 % [3,5 % - 7,9 %]	HR 0,86 [0,76 - 0,98] 2,9 mån. vs. 2,7 mån. p = 0,0197	HR 0,92 [0,80 - 1,07] 5,2 mån. vs. 5,1 mån. p = 0,2942

^a Presenterade värden är för gefitinib jämfört mot placebo.

^b ”mån.” är medianvärdet i månader. Siffror inom hakparanteser är 95 % konfidensintervall för HR.

^c Stratifierad log-rank-test för hela populationen; annars cox proportionella riskmodell

^d Asiatisk etnicitet exkluderar patienter av indiskt ursprung och refererar till ras hos en patientgrupp och inte nödvändigtvis deras födelseort

n Antal randomiserade patienter

NC Inte beräknad för Total överlevnad HR, eftersom antalet händelser är för få

NR Inte uppnådd (not reached)

HR Riskkvot (riskkvoter på < 1 till fördel för gefitinib)

IFUM-studien var en multicenterstudie med en behandlingsarm och kaukasiska patienter (n = 106) med icke-småcelling lungcancer och tumörer med aktiverande samt sensitiserande EGFR-tyrosinkinasmutationer. Avsikten med studien att visa likartad effekt av gefitinib hos såväl kaukasiska som asiatiska patienter. Enligt

utvärdering av forskaren, var den objektiva svarsfrekvensen 70 % och mediantiden för progressionsfri överlevnad 9,7 månader. Resultaten var jämförbara med dem från IPASS-studien.

EGFR-mutationsstatus och kliniska karakteristika

Kliniska karakteristika, som icke-rökare, adenocarcinom histologi och kvinnligt kön, har visat sig vara oberoende prediktorer för positivt EGFR-mutationsstatus i en multivariatanalys av 786 kaukasiska patienter i gefitinibstudier* (se tabell 7). Asiatiska patienter har också högre förekomst av EGFR-mutationspositiva tumörer.

Tabell 7. Sammanfattning av multivariatlogistisk regressionsanalys för att identifiera faktorer som oberoende kan indikera förekomst av EGFR-mutationer; utförd hos 786 kaukasiska patienter*

Faktorer som kan indikera förekomst av EGFR-mutation	p-värde	Odds för EGFR-mutation	Positivt prediktivt värde [9,5 % av hela studiepopulationen var EGFR-mutationspositiv (M+)]
rökning	< 0,0001	6,5 gånger högre hos icke-rökare än de som någon gång varit rökare	28/70 (40 %) av icke-rökare är M+ 47/716 (7 %) av dem som någon gång varit rökare är M+
histologi	< 0,0001	4,4 gånger högre i adenocarcinom än i icke-adenocarcinom	63/396 (16 %) av patienterna med adenocarcinom histologi är M+ 12/390 (3 %) av patienterna med icke-adenocarcinom histologi är M+
kön	< 0,0397	1,7 gånger högre hos kvinnor än män	40/235 (17 %) av kvinnorna är M+ 35/551 (6 %) av männen är M+

* från följande studier: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Vid oral administrering av gefitinib är absorptionen måttligt långsam och maximal plasmakoncentration nås normalt 3 - 7 timmar efter administrering. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten är 59 % hos cancerpatienter. Exponeringen för gefitinib påverkas inte signifikant av föda. I en studie på friska frivilliga där gastriskt pH var högre än 5, reducerades gefitinibexponeringen med 47 %, troligen beroende på försämrad löslighet av gefitinib i magsäcken (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen för gefitinib vid steady-state är 1 400 liter, vilket tyder på en omfattande distribution till vävnad. Plasmaproteinbindningsgraden är ungefär 90 %. Gefitinib binds till serumalbumin och surt alfa-1-glykoprotein.

In vitro data indikerar att gefitinib är ett substrat för membranproteinet Pgp.

Metabolism

In vitro-data visar att CYP3A4 och CYP2D6 är de huvudsakliga P450-isoenzymerna i den oxidativa metabolismen av gefitinib.

In vitro-studier har visat att gefitinib har begränsad potential att hämma CYP2D6. I djurstudier visade gefitinib inte någon enzyminducerande effekt och ingen signifikant hämning av andra cytokrom P450 enzymer (*in vitro*).

Gefitinib metaboliseras i hög grad. Fem metaboliter har identifierats i exkret och åtta i plasma. Huvudmetaboliten är O-desmetylgefitinib, vilken är 14 gånger mindre potent än gefitinib med avseende på hämning av EGFR-stimulerad celltillväxt, och den har ingen hämmande effekt på tumörcelltillväxt hos möss. Det anses därför osannolikt att den skulle bidra till den kliniska aktiviteten av gefitinib.

Bildandet av O-desmetylgefitinib har visats ske via CYP2D6 *in vitro*. CYP2D6s roll i metabolisk clearance av gefitinib har bedömts i en klinisk studie på friska frivilliga som kartlagts genetiskt med avseende på CYP2D6-status. Hos långsamma metaboliserare producerades inga mätbara nivåer av O-desmetylgefitinib. Nivåerna av exponering för gefitinib som uppnåddes i gruppen med snabba resp. långsamma metaboliserare visade stor och delvis överlappande spridning, men den genomsnittliga exponeringen för gefitinib var 2-faldigt högre i gruppen med långsamma metaboliserare. Den högre genomsnittliga exponeringen hos individer utan aktivt CYP2D6 kan vara kliniskt relevant, eftersom biverkningar är relaterade till dos och exponering.

Eliminering

Gefitinib utsöndras huvudsakligen som metaboliter i faeces och utsöndringen av gefitinib och dess metaboliter via njurarna utgör mindre än 4 % av administrerad dos.

Total plasmaclearance är ungefär 500 ml/min och den genomsnittliga terminala halveringstiden är 41 timmar hos cancerpatienter. En administrering av gefitinib en gång dagligen resulterar i en 2- till 8-faldig ackumulering och steady-state uppnås efter 7 till 10 doser. Vid steady-state, är plasmakoncentrationen vanligen bibehållen inom en 2- till 3-faldig variation över dosintervallet på 24 timmar.

Särskilda patientgrupper

I analyser av populationsfarmakokinetiska data för cancerpatienter identifierades inga korrelationer mellan predikterade lägsta plasmanivåer vid steady-state och patientens ålder, kroppsvikt, kön, etnicitet eller kreatininclearance (över 20 ml/min).

Nedsatt leverfunktion

I en öppen fas I-studie med engångsdoser av gefitinib på 250 mg till patienter med mild till måttlig eller svår leverfunktionsnedsättning på grund av cirros (enligt Child-Pugh klassificering) var den systemiska exponeringen ökad i alla grupper i förhållande till friska kontrollpersoner. I genomsnitt observerades en 3,1-faldig ökning av exponeringen för gefitinib hos patienter med måttlig eller svår leverfunktionsnedsättning. Ingen av patienterna hade cancer, alla hade cirros och några hade hepatit. Den här exponeringsökningen kan ha klinisk relevans eftersom biverkningar är relaterade till dosen och exponeringen för gefitinib.

Gefitinib har utvärderats i en klinisk studie som genomförts på 41 patienter med solida tumörer och normal leverfunktion eller måttlig eller svår leverfunktionsnedsättning (klassificerad enligt baslinjen för "Common Toxicity Criteria" för ASAT, AFOS och bilirubin) till följd av levermetastaser. Efter daglig administrering av 250 mg gefitinib var tiden till steady-state, total plasmaclearance ($C_{max,ss}$) och exponeringen vid steady-state, (AUC_{24ss}) jämförbara för grupperna med normal och måttligt försämrad leverfunktion. Data från fyra patienter med svårt nedsatt leverfunktion på grund av levermetastaser tyder på att exponeringen vid steady-state även för dessa patienter skulle vara jämförbar med exponeringen hos patienter med normal leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Biverkningar som inte har observerats i kliniska studier, men som noterats hos djur vid exponering för nivåer motsvarande klinisk exponering och med möjlig relevans för den kliniska användningen är följande:

- korneal epitelatrofi och korneal translucens
- renal papillär nekros
- hepatocellulär nekros och eosinofil sinusoidal makrofaginfiltration.

Data från (*in vitro*-)studier tyder på att gefitinib skulle hämma kardiell repolarisering (d.v.s. QT-intervall). Den kliniska erfarenheten har inte visat på något kausalt samband mellan gefitinib och förlängt QT-intervall.

En reduktion av fertiliteten hos honråttor har observerats vid doser på 20 mg/kg/dag.

Publicerade studier har visat att genetiskt modifierade möss, som saknar uttryck av EGFR, uppvisar utvecklingsdefekter relaterade till epiteliala omognader i en mängd organ inklusive hud, magtarmkanalen och lungor. Vid administrering under organogenesen såg man inga effekter på råttor med avseende på embryofetal utveckling efter den högsta dosen (30 mg/kg/dygn), men hos kanin reducerades fostervikten efter doser på 20 mg/kg/dag eller mera. Man fann dock inga missbildningar som inducerats av gefitinib i någondera av arterna. När gefitinib gavs till råttor under hela dräktigheten och under *partus* reducerades avkommans överlevnad vid doser på 20 mg/kg/dygn.

Efter oral administrering av ¹⁴C-märkt gefitinib till digivande råttor 14 dagar efter *partus* var radioaktiviteten 11 - 19 gånger högre i mjölk än i blod.

Gefitinib har inte uppvisat någon genotoxisk potential.

En karcinogenicitetsstudie som pågick under två år på råttor resulterade i en liten, men statistiskt signifikant, ökad incidens av hepatocellulära adenom hos både han- och honråttor och mesenteriska hemangiosarkom i lymfkörtlarna hos honråttor endast efter den högsta dosen (10 mg/kg/dygn). Hepatocellulära adenom sågs också i en två-årig karcinogenicitetsstudie på möss, där man observerade en lätt ökad incidens hos hanmöss som doserats med en medeldos, samt hos både han- och honmöss vid den högsta dosen. Effekterna var statistiskt signifikanta för honmöss, men inte för hanmöss. Vid icke-effektnivåer hos både möss och råttor var det ingen marginal till den kliniska exponeringen. Den kliniska relevansen av dessa fynd är inte känd.

Resultaten av en *in vitro* fototoxicitetsstudie visade att gefitinib kan ha fototoxisk potential.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

tabletkärna:

laktosmonohydrat
mikrokristallin cellulosa
kroskarmellosnatrium
natriumlaurilsulfat
povidon
magnesiumstearat

tabletternas filmdragering:

Opadry II Brown 85F165081:
poly(vinylalkohol)
makrogol 3350
talk
gul järnoxid

röd järnoxid
titandioxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

27 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar av OPA/Al/PVC/Al.

Förpackningsstorlekar: 30 filmdragerade tabletter i blister eller 30 x 1 filmdragerade tabletter i endosperforerade blisterförpackningar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

35514

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

26.11.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.11.2021