

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-tyrosiinikinaasin 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 ratiopharmin 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.

Pediatriset 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 metastoittaisen 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 määrittystulokset (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 solunsalpaajahoidoa käyttävää NSCLC-potilasta, joita seurattiin 12 viikon ajan, tunnistettiin seuraavat ILD:n riskitekijät (riippumatta siitä, saiko potilas gefitinibiä vai solunsalpaajaa): tupakointi, heikko suorituskyky (PS ≥ 2), tietokonetomografiassa osoitus normaalin keuhkokudoksen vähentymisestä (≤ 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 keuhkokuudoksen 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, karbamatsipiini, 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 protrombiiniajan (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 klinisistä tutkimuksista, joissa gefitinibiä ja vinorelbiinia käytettiin samanaikaisesti, viittasivat siihen, että gefitinibi saattaa pahentaa vinorelbiinin neutropeenistä vaikutusta.

Laktoosi

Gefitinib ratiopharm sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-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”

Muut käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaita tulee neuvoa hakeutumaan lääkäriin välittömästi, jos heille kehittyä 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 keuhkosyöpää 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.

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-metabolioijia. 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-metabolioijilla 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 merkittävää 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 hättatapahtumien esiintyvyyteen yhdistetyssä kliinisen faasin III ISEL-, INTEREST- ja IPASS-tutkimusten aineistossa (gefitinibiä sai 2 462 potilasta).

Hättavaikutusten 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).

Hättavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa hättavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Hättavaikutukset

Hättavaikutukset elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan		
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Hyvin yleinen	Ruokahaluttomuus, lievä tai keskivaikea (CTC vaikeusaste 1 tai 2)
Silmät	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
Maksa 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

	Harvinainen	Rakkulaiset ihoreaktiot, myös toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja <i>erythema multiforme</i>
		Kutaaninen vaskuliitti
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Oireeton veren kreatiinipitoisuuden 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 ammattilaisia 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: L01XE02.

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-mutaationegatiivisia.

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 resistenssimekanismia.

Resistenssi

Useimmissa ei-pienisoluisen keuhkosityövän 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 resistenssimekanismia, joita on ilmoitettu EGFR:n signaalivälitystä salpaavan lääkehoidon jälkeen, ovat mm. eston ohittava signaalivälitys (bypass signalling), kuten HER2- ja MET-geeniampplifikaatio ja PIK3CA-mutaatiot. 5 - 10 %:ssa tapauksista on myös ilmoitettu fenotyypin vaihtumista pienisoluisiksi keuhkosityöväksi.

Kiertävä kasvain-DNA (ctDNA)

IFUM-tutkimuksessa mutaatiostatus määritettiin kasvaimesta ja plasmasta peräisin olevasta ctDNA-näytteestä käyttämällä Therascreen EGFR RGQ PCR -kit:iä (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-pienisolainen keuhkosyöpä, ja jotka olivat joko aiemmin vähän tupakoineita (lopettaneet ≥ 15 vuotta aiemmin ja tupakoineet ≤ 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)	Objektiivisten hoitovasteiden määrät ja 95 %:in luottamusväli hoitojen välisille eroille ^a	Ensisijainen pääte tapahtuma Etenemisvapaa elinaika (PFS) ^{a,b}	Kokonaiselinaika ^{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 luottamusväli 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-mutaatiostatus, merkittävästi useampi gefitinibiä käyttänyt potilas koki elämänlaadun paranemista ja keuhkosyöpäoireiden 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 parantuminen ^a %	LCS oireiden vähentyminen ^a %
Kaikki	1 151	(48 % vs. 40,8 %) p = 0,0148	(51,5 % vs. 48,5 %) p = 0,3037
EGFR-mutaatioposiitiiviset	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-pienisolainen keuhkosyöpä ja joiden syövässä oli aktiivisia EGFR-tyrosiinikinaasin mutaatioita.

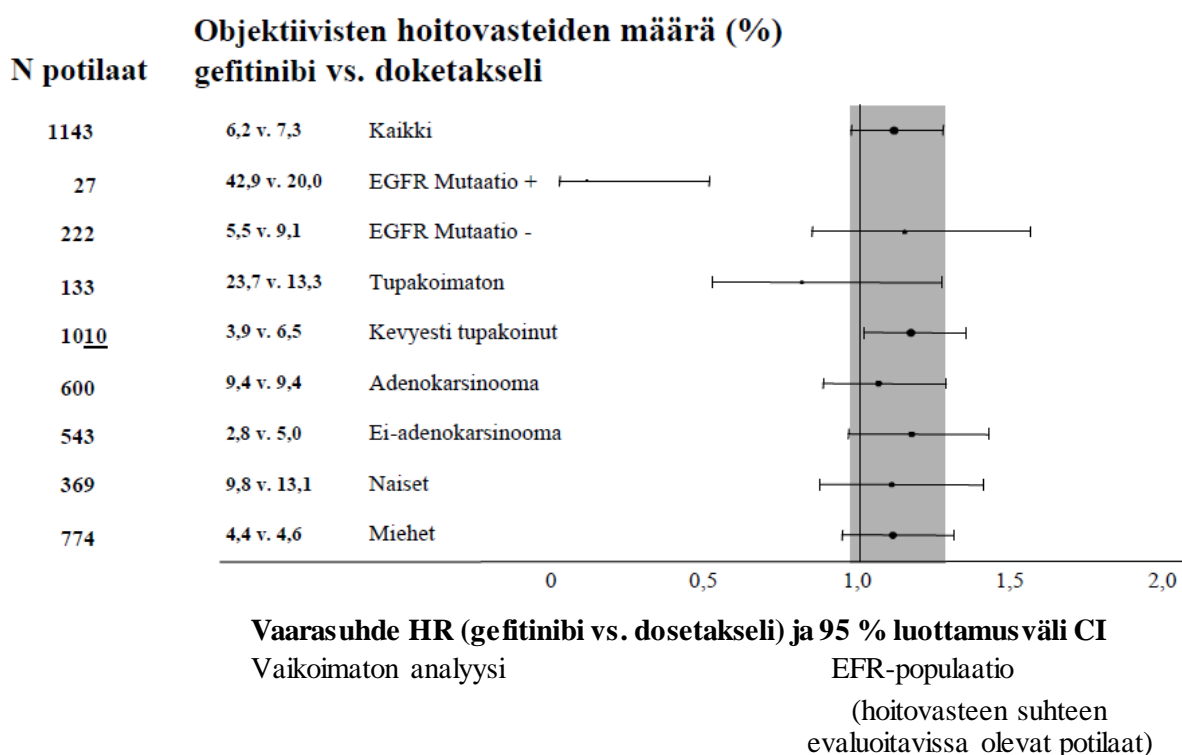
Aikaisempaa hoitoa saaneet potilaat

Satunnaistettuun faasin III INTEREST-tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli paikallisesti edennyt tai metastasoitunut ei-pienisolainen keuhkosyöpä 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 elin aika (PFS) ^{a,b}	Ensisijainen päätte tapahtuma Kokonaiselin aika ^{ab}
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 %	HR 0,83	HR 1,04

Etenemismvapaa elinaika



Randomisoituun faasin III ISEL-tutkimukseen osallistui edennyttä ei-pienisoluista keuhkosityöpää 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 päätte 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	HR 1,16 [0,79 - 1,72] 3,7 kk vs. 5,9 kk

Tupakoimattomat	375	18,1 % vs. 0 % [12,3 % - 24,0 %]	p = 0,5771 HR 0,55 [0,42 - 0,72] 5,6 kk vs. 2,8 kk	p = 0,4449 HR 0,67 [0,49 - 0,92] 8,9 kk vs. 6,1 kk
Joskus tupakoineet	1 317	5,3 % vs. 1,6 % [1,4 % - 5,7 %]	p < 0,0001 HR 0,89 [0,78 - 1,01] 2,7 kk vs. 2,6 kk	p = 0,0124 HR 0,92 [0,79 - 1,06] 5,0 kk vs. 4,9 kk
Aasialaiset potilaat ^d	342	12,4 % vs. 2,1 % [4,0 % - 15,8 %]	p = 0,0707 HR 0,69 [0,52 - 0,91] 4,4 kk vs. 2,2 kk	p = 0,2420 HR 0,66 [0,48 - 0,91] 9,5 kk vs. 5,5 kk
Ei-aasialaiset potilaat	1 350	6,8 % vs. 1,0 % [3,5 % - 7,9 %]	p = 0,0084 HR 0,86 [0,76 - 0,98] 2,9 kk vs. 2,7 kk	p = 0,0100 HR 0,92 [0,80 - 1,07] 5,2 kk vs. 5,1 kk
			p = 0,0197	p = 0,2942

a Tulokset on esitetty muodossa gefitinibi vs. lumelääke.

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

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-pienisoluisia keuhkosyöpää sairastavia potilaita (n = 106), joiden kasvaimessa oli aktivoivia ja herkistäviä EGFR-tyrosiinikinaasin 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-analyyseissä (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	28/70(40 %) tupakoimattomista ovat

		tupakoimattomilla verrattuna joskus tupakoineisiin	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 merkittävää 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 hiireissä. 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 genotyyhitettiin CYP2D6-statuksensa 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 gefitinibile 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 kumuloidumisen 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 kreatiniinipuhdistuman (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_{maxSS}) 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 aktiopotentiaalın 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 ¹⁴C-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 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

OPA/Al/PVC/Al-läpipainopakkaukset.

Pakkauskoot: 30 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksessa tai 30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia annoksittain perforoidussa läpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja 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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.11.2018