

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gefitinib Accord 250 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg gefitinibiä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 163,5 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Ruskea, kalvopäällysteinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella painatus ”LP 100”, toinen puoli sileä. Tabletin halkaisija on noin 11,13 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Gefitinib Accord on tarkoitettu monoterapiana paikallisesti edenneen tai metastaattisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän (NSCLC) hoitoon aikuisille potilaille, joiden kasvaimessa on aktivoivia EGFR-tyrosiinikinaasin mutaatioita (ks. kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

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

Pediatriset potilaat

Gefitinib Accord -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Gefitinibin käyttö ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon lapsille on merkityksetöntä.

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 tulee lopettaa ja heille tulee harkita vaihtoehtoisia hoitoja.

Antotapa

Tabletti voidaan ottaa suun kautta ruoan kanssa tai tyhjään mahaan suurin piirtein samaan aikaan päivästä. Tabletti voidaan niellä kokonaisena veden kanssa tai jos se ei ole mahdollista, tabletti voidaan liuottaa puoleen lasilliseen hiilihapotonta vettä. Tablettia ei saa liuottaa muuhun nesteeseen. Tablettia ei saa murskata, vaan se liuotetaan hitaasti puoleen lasilliseen juomavettä. Nestettä sekoitetaan ajoittain, kunnes tabletti on liuennut veteen (saattaa kestää jopa 20 minuuttia). Liuos juodaan välittömästi, kun tabletti on liuennut (ts. 90 minuutin kuluessa liuottamisesta). Lasiin lisätään puoli lasillista vettä ja neste juodaan. Liuos voidaan antaa myös nenämahaletkun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Harkittaessa Gefitinib Accordin käyttöä paikallisesti edenneen tai metastoittaisen NSCLC:n hoitoon on tärkeää, että kasvainkudoksen EGFR-mutaatiostatus yritetään määrittää kaikilla potilailla. 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 määritykset (ks. kohta 5.1).

Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD)

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

Japanilaisessa farmakoepidemiologisessa tapaus-verrokkitutkimuksessa, johon osallistui 3 159 gefitinibia tai solunsalpaajahoidon käyttävää NSCLC-potilasta, joita seurattiin 12 viikon ajan, tunnistettiin seuraavat ILD:n riskitekijät (riippumatta siitä, saiko potilas gefitinibi 250 mg kalvopäällysteisiä tabletteja 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 250 mg:n kalvopäällysteisillä tableteilla hoidetuilla 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 pleuraan kiinnikkeiset alueet ($> 50\%$).

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 kontrolloimista ajoittain. Gefitinibia 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 gefitinibin plasmapitoisuuksien suurenemiseen (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. fenytoini, 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 tulee seurata 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 gefitinibia, 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.

Laktoosi

Gefitinib Accord sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Muut varoitukset

Potilaita tulee neuvoa hakeutumaan lääkäriin välittömästi, jos heille kehittyy vaikea tai jatkuva ripuli, pahoinvointi, oksentelu tai anoreksia, koska ne voivat johtaa elimistön kuivumiseen. Näitä oireita tulee hoitaa kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.8).

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

Jos haavaisen sarveiskalvotulehduksen diagnoosi varmistuu, gefitinibihoito on keskeytettävä, ja jos oireet eivät häviä tai ne palaavat gefitinibihoiton 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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Vaikuttavat aineet, jotka saattavat suurentaa gefitinibin pitoisuutta plasmassa

In vitro-tutkimukset ovat osoittaneet, että gefitinibi on P-glykoproteiinin (Pgp) substraatti. Käytävissä olevat tiedot eivät viittaa siihen, että tällä *in vitro*-havainnolla olisi kliinisiä 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 merkitsevää, koska annos ja altistus vaikuttavat haittavaikutusten ilmenemiseen. Suureneminen voi olla voimakkaampaa yksittäisillä potilailla, jotka ovat heikkoja CYP2D6-metaboloijia. Edeltävä itraconatsolihoito (voimakas CYP3A4-inhibiittori) aiheutti 80 %:n suurenemisen gefitinibin keskimääräisessä AUC:ssa terveillä vapaaehtoisilla. 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 aiheuttaa gefitinibin plasmapitoisuuksien noin kaksinkertaista suurenemista voimakkailla CYP2D6-metaboloijilla (ks. kohta 5.2). Jos hoito tehokkaalla CYP2D6-inhibiittorilla aloitetaan, potilasta tulee tarkoin seurata haittavaikutusten varalta.

Vaikuttavat aineet, jotka saattavat pienentää gefitinibin pitoisuutta plasmassa

CYP3A4-induktorit voivat tehostaa aineenvaihduntaa ja pienentää gefitinibin pitoisuuksia 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 gefitinibin pitoisuutta plasmassa ja 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. kohta 4.4 ja 5.2).

Vaikuttavat aineet, joiden plasmapitoisuuteen 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 aiheutti 35 % suurenemisen altistumisessa metoprololille. Tämän kaltainen suureneminen saattaa olla merkitsevää CYP2D6-substraateille, joilla on kapea terapeuttinen indeksi. Kun CYP2D6-substraatteja harkitaan käytettäväksi samanaikaisesti gefitinibin kanssa, CYP2D6-substraatin annoksen muuttamista tulisi harkita erityisesti, jos on kyse valmisteista, joilla on kapea terapeuttinen ikkuna.

Gefitinibi inhiboi 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

Hedelmällisyys

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 Accordia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö gefitinibi ihmisen rintamaitoon. Gefitinibi ja sen metaboliitit kertyivät imettävillä rotilla maitoon (ks. kohta 5.3). Gefitinibin käyttö on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana ja siksi imettäminen 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, tulee noudattaa varovaisuutta autolla ajon tai koneiden käytön aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto haittavaikutuksista

Faasin III kliinisten tutkimusten, ISEL, INTEREST ja IPASS, yhdistetyt haittavaikutustiedot (2 462 gefitinibi 250 mg kalvopäällystetyillä tableteilla 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.

Taulukoitu luettelo 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 (gefitinibi 250 mg kalvopäällysteisiä tabletteja käytti 2 462 potilasta).

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Haittavaikutukset

Haittavaikutukset elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan		
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Hyvin yleinen	Anoreksia, 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
Ruoansulatuselimistö	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 anoreksiasta 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	Aspartaattiamiinotransferaasin 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	Kynsiöngelmat
		Alopesia
		Allergiset reaktiot (1,1 %) mukaan lukien angioödeema ja nokkosihottuma
	Melko harvinainen	Palmoplantaarinen erythrodysestesia -oireyhtymä
Harvinainen	Rakkulasairaudet, myös toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja erythema multiforme	
	Kutaaninen vasuliitti	
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) doketakseliryhmässä. 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 ja plaseboa käyttävillä potilailla oli vastaavasti noin 3 % ja 4 %. Yksi ILD-tyyppinen tapaus johti kuolemaan, kyseessä oli plaseboa 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 gefitinibi 250 mg kalvopäällysteisiä tabletteja karboplatiini-paklitakseli -yhdistelmäkemoterapiaan ensilinjan hoitona valikoiduille, edennyttä ei-pienisoluisia keuhkosityöpää sairastaville potilaille Aasiassa. Interstitiaalisen keuhkosairauden kaltaisten tapahtumien ilmaantuvuus oli 2,6 % gefitinibi 250 mg kalvopäällysteisten tablettien hoitoryhmässä ja 1,4 % karboplatiini-paklitakseli -hoitoryhmässä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Tämä 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 ihottuman, 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 1500-3500 mg:n annoksia. Tässä tutkimuksessa gefitinibi-altistus 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, proteiinkinaasin 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, pienimolekyylinen epidermaalisen kasvutekijäreseptorin tyrosiinkinaasin estäjä ja se on hoitolinjasta riippumatta tehokas hoito potilaille, joiden tuumoreissa on aktivoivia EGFR-tyrosiinkinaasin mutaatioita. Kliinisesti merkittävää tehoa ei ole osoitettu potilailla, joiden kasvaimien tiedetään olevan EGFR-mutaationegatiivisia.

Yleisten EGFR aktivoivien mutaatioiden (eksoni 19 deletiot; L858R) hoitovastetulokset ovat voimakkaat tukien herkkyyttä gefitinibille; esimerkiksi taudin etenemisvapaa elinajan HR (95 % CI) on gefitinibille 0,489 (0,336; 0,710) verrattuna kaksoissolunsalpaajahoitoon (WJTOG3405). Hoitovastetulokset gefitinibillä ovat niukemmat potilailla, joiden kasvaimissa on vähemmän yleiset mutaatiot; saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että G719X, L861Q ja S7681 ovat 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, kehityy lopulta resistenssi gefitinibi -hoidolle. Mediaaniaika taudin etenemiseen on 1 vuosi. Noin 60 %:ssa tapauksista resistenssiin liittyy sekundaarinen T790M-mutaatio, jolloin seuraavan linjan hoitovaihtoehtoksi voidaan harkita T790M-mutaatioon kohdistuvia EGFR:n tyrosiinkinaasin 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 keuhkosyöväksi.

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 1060 seulotusta. Objektioivinen hoitovaste oli 77 % (95 % CI: 66 %-86 %) potilailla joiden kasvain- ja ctDNA olivat mutaatiopositiivisia. Objektioivinen 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, eksploraatiivisen japanilaisen IPASS-tutkimuksen alaryhmäanalyysin kanssa (Goto 2012). Kyseisessä tutkimuksessa käytettiin seerumista, ei plasmasta, peräisin olevaa ctDNA:ta EGFR-mutaatioanalyysiin käyttämällä EGFR Mutation Test Kit:iä (DxS) (N = 86). Kyseisessä tutkimuksessa herkkyys oli 43,1 % ja spesifisyys oli 100 %.

Kliininen teho ja turvallisuus

Ensilinjan hoito

Randomoituun faasin III ensilinjan IPASS-tutkimukseen osallistui Aasiasta¹ potilaita, joilla oli edennyt (IIIB tai IV-vaihe), histologialtaan adenokarsinoomaksi luokiteltu, ei-pienisoluisen keuhkosyöpä ja jotka olivat joko aiemmin kevyesti tupakoineita (lopettaneet \geq 15 vuotta aiemmin ja tupakoineet \leq 10 askivuotta) tai tupakoimattomia (ks. taulukko 3).

¹ Kiina, Hong Kong, Indonesia, Japani, Malesia, Filippiinit, Singapore, Taiwan ja Thaimaa.

Taulukko 3. Tehokkuustulokset IPASS-tutkimuksesta, gefitinibi verrattuna karboplatiinipaklitakseli -yhdistelmään

Potilasryhmä	N	Objektiivisten hoitovasteiden määrä ja	Ensisijainen päätetapahtuma	Kokonaiselinaika ^{ab}
--------------	---	--	-----------------------------	--------------------------------

		95 % :n luottamusväli hoitojen välisille eroille ^a	Etenemisvapaa elinaika ^{ab}	
Kaikki	1217	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 mutaatioposiitiiviset	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 mutaatiostatus ei tiedossa	780	43.3% vs 29.2% [7.3%, 20.6%]	HR 0.68 [0.58 to 0.81] 6.6 kk vs 5.8 kk p<0.0001	HR 0.82 [0.70 to 0.96] 18.9 kk vs. 17.2 kk

a Tulokset on esitetty gefitinibi 250 mg kalvopäällystetyille tableteille vs. karboplatiini-paklitakseli – yhdistelmä.

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

N Randomoitujen potilaiden lukumäärä.

HR Vaarasuhde (hazard ratio), < 1 vaarasuhteet suosivat gefitinibi 250 mg kalvopäällysteisiä tabletteja

Elämänlaatua mittaavat tulokset erosivat EGFR-mutaatiostatuksen mukaisesti. Potilaista, joilla oli positiivinen EGFR-mutaatiostatus, merkitsevästi useampi gefitinibi 250 mg kalvopäällysteisiä tabletteja käyttänyt potilas koki elämänlaadun paranemista ja keuhkosityöpäoireiden 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	1151	(48.0 % 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 gefitinibi 250 mg kalvopäällysteiset tabletit 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 gefitinibi 250 mg kalvopäällystetyillä tableteilla saavutettiin paremmat tulokset etenemisvapaan elinajan, objektiivisten hoitovasteiden määrän, elämänlaadun ja oireiden lievittymisen suhteen eikä kokonaiselinajassa ollut merkitsevää eroa, kun hoitoa verrattiin karboplatiini/-paklitakseli –yhdistelmähoitoon aiemmin hoitamattomilla potilailla, joilla oli paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä ja joiden syövässä oli aktivoivia EGFR-tyrosiinikinaasin mutaatioita.

Aikaisempaa hoitoa saaneet potilaat

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

Taulukko 5. Tehokkuustulokset INTEREST-tutkimuksesta, gefitinibi verrattuna doketakseliin

Potilasryhmä	N	Objektiivisten hoitovasteiden määrä ja 95 %:n luottamusväli hoitojen välisille eroille ^a	Etenemisvapaa elinaika ^{ab}	Ensisijainen päätetapahtuma Kokonaiselinaika ^{ab}
Kaikki	1466	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-mutaatiopositiviset	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 ^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	1143	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 gefitinibi 250 mg kalvopäällysteiset tabletit vs. doketakseli.

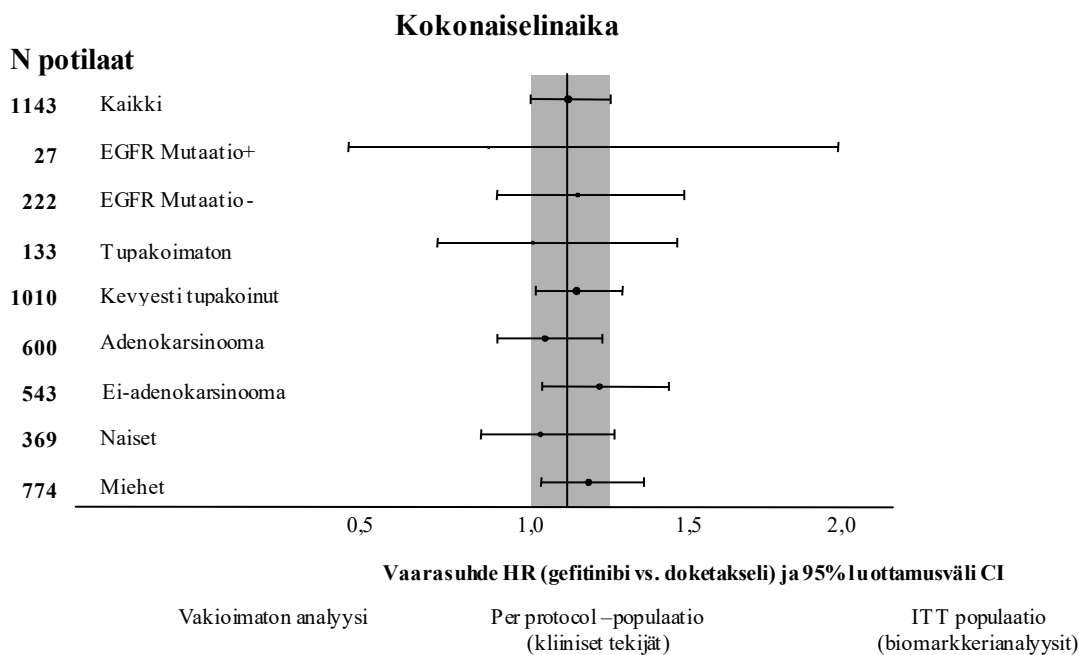
b kk tarkoittaa mediaania kuukausissa. Numerot hakasuluissa ovat 96 %:n luottamusvälejä kokonaiselinajalle HR:lle kokonaispopulaatiossa tai muuten HR:n 95 %:n luottamusvälejä.

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

N Randomoitujen potilaiden lukumäärä.

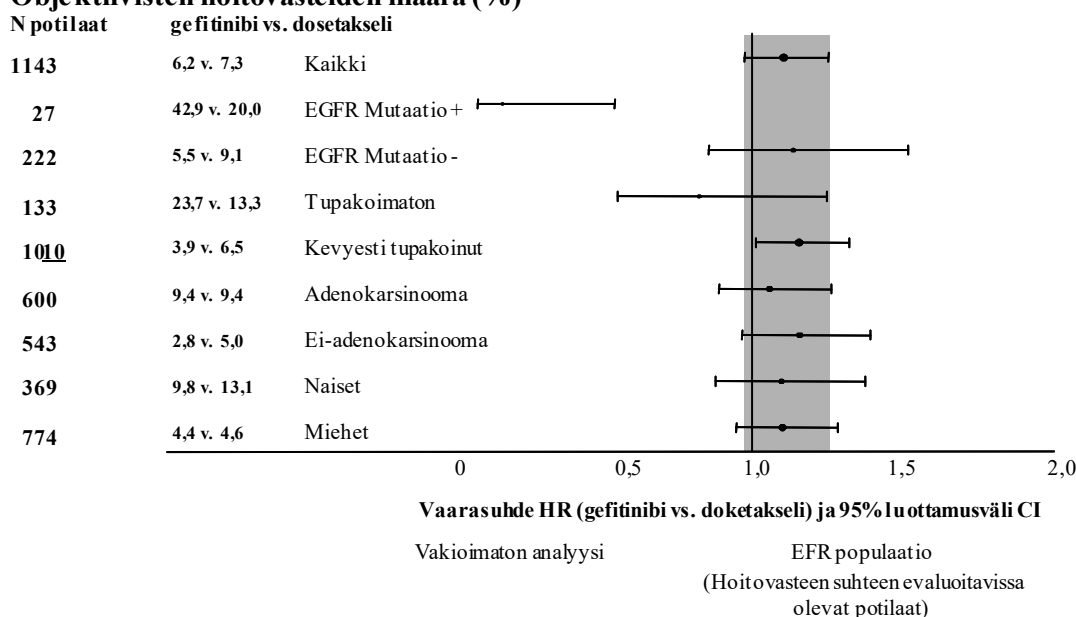
HR Vaarasuhde (hazard ratio), < 1 vaarasuhteet suosivat gefitinibi 250 mg kalvopäällysteisiä tabletteja

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



Etenemisvapaa elinaika

Objektiivisten hoitovasteiden määrä (%)



Randomoituun 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 tukihoidoon verrattiin plaseboon yhdistettynä parhaaseen mahdolliseen tukihoidoon. Gefitinibi 250 mg kalvopäällysteiset tabletit eivät pidentäneet elinaikaa koko tutkimusjoukossa. Elinaikatulokset vaihtelivat tupakointihistorian ja etnisen ryhmän mukaan (ks. taulukko 6).

Taulukko 6. Tehokkuustulokset ISEL-tutkimuksesta, gefitinibi verrattuna placeboon

Population	N	Objective response rates and 95% CI for difference between treatments ^a	Progression free survival ^{ab}	Primary endpoint overall survival ^{ab}
Kaikki	1692	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	1317	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 ^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	1350	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 gefitinibi 250 kalvopäällysteiset tabletit vs. plasebo.

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 Randomoitujen potilaiden lukumäärä

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

NR Ei saavutettu (not reached)

HR Vaarasuhde (hazard ratio), < 1 vaarasuhteet suosivat gefitinibi 250 mg kalvopäällysteisiä tabletteja)

IFUM -tutkimus oli yhden hoitohaaran monikeskustutkimus ja siihen osallistui kaukaasialaisia ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavia potilaita (n=106), joiden kasvaimessa oli aktivoivia ja herkistäviä EGFR-tyrosiinikinaasin mutaatioita. Tutkimuksen tarkoituksena oli osoittaa gefitinibin aktiivisuuden samankaltaisuus kaukaasialaisessa ja aasialaisessa väestössä. Tutkimuksessa objektiivisia hoitovasteiden määrä oli 70 %:lla ja etenemismuutoksen 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, on todettu olevan riippumattomia positiivista EGFR-mutaatiostatus 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-mutaatiostatus ennustavia tekijöitä 786 kaukaasialaisella potilaalla*

EGFR-mutaatioiden esiintyvyyttä ennustavat tekijät	p-arvo	Mahdollisuus EGFR-mutaatioon	Positiivinen ennustava tekijä (9,5 % koko tutkimuspopulaatiosta on EGFR-mutaatiopositiivisia (M+))
Tupakointi	<0.0001	6,5 kertaa suurempi mahdollisuus tupakoimattomilla verrattuna joskus tupakoineisiin.	28/70 (40 %) tupakoimattomista on M+ 47/716 (7 %) joskus tupakoineista on M+
Histologia	<0.0001	4,4 kertaa suurempi mahdollisuus, jos kasvaimen histologia on adenokarsinooma verrattuna ei-adenokarsinoomaan.	63/396 (16 %) potilaista, joiden kasvaimen histologia on adenokarsinooma, on M+ 12/390 (3 %) potilaista, joiden kasvaimen histologia on ei-adenokarsinooma, on M+
Sukupuoli	0.0397	1,7 kertaa suurempi mahdollisuus naisilla verrattuna miehiin.	40/235 (17 %) naisista on M+ 35/551 (6 %) miehistä on 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 jakaantumistilavuus vakiintuneessa (steady-state) tilanteessa on 1400 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 CYP3A4- ja CYP2D6 -isoentsyymit.

In vitro –tutkimukset viittaavat siihen, että gefitinibi estää vain vähän CYP2D6:ta. Gefitinibillä ei ole havaittu entsyymejä indusioivia 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-desmetyyligeftinibi, 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 kliinisen aktiiviteettiin.

O-desmetyyligeftinibin muodostuminen on osoittautunut, *in vitro*, olevan CYP2D6-välitteistä. CYP2D6:n roolia gefitinibin metabolisessa puhdistumassa on arvioitu kliinisessä tutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla, jotka genotyyppitettiin CYP2D6 statuksen suhteen. Heikot metaboloijat eivät tuottaneet mitattavia O-desmetyyligeftinibin pitoisuuksia. Gefitinibialtistuksen erot olivat suuria sekä nopeilla että hitailla metaboloijilla ja altistustasot olivat osin päällekkäisiä, mutta keskimääräinen altistuminen gefitinibilille oli kaksinkertaista hitaiden metaboloijien ryhmässä. Suurempi keskimääräinen altistus henkilöillä, joilla CYP2D6 ei ole aktiivinen, saattaa olla kliinisesti merkittävä, koska haittavaikutuksilla on yhteys annokseen ja altistukseen.

Eliminaatio

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

Syöpäpotilailla gefitinibin kokonaisplasmahuuhdistuma 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 verenkierrossa olevat plasmapitoisuudet säilyvät tyypillisesti 2-3-kertaluokan sisällä 24 tunnin välein annosteltuna.

Erityisryhmät

Syöpäpotilailla 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 altistumisen suureneminen gefitinibilille. Yhdelläkään potilaalla ei ollut syöpää, kaikilla oli maksakirroosi ja joillakin hepatiitti. Systeemisen altistumisen lisääntymiselle 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 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 vuorokausiannoksella.

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

Kun imettäville rotille annettiin oraalisesti C-14-gefitinibiä 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
Povidoni
Natriumlauryylisulfaatti
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällys

Polyvinyylialkoholi
Makrogoli
Talkki
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Veteen liuottamisen jälkeen valmiste on käytettävä 90 minuutin kuluessa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Pakkaus koko: 30 x 1 tabletin PVC/PVDC/alumiini perforoitu yksittäispakattu läpipainopakkaus PET/alumiini -pussiin ja kartonkikoteloon pakattuna.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

35526

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.04.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.03.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gefitinib Accord 250 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 250 mg gefitinib.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje tablett innehåller 163,5 mg laktos (som monohydrat)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Bruna, filmdragerade, runda, bikonvexa tabletter, präglade med ”LP 100” på ena sidan och släta på den andra sidan. Tabletten har en diameter på cirka 11,13 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Gefitinib Accord är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaterad icke småcellig lungcancer (NSCLC) med aktiverande mutationer av EGFR-TK (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med gefitinib ska initieras och övervakas av en läkare som har erfarenhet av cancerbehandling.

Dosering

Den rekommenderade doseringen av Gefitinib Accord är en 250 mg tablett dagligen. Om en dos missas 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 Accord för barn och ungdomar i åldern under 18 år har inte fastställts. Det finns ingen relevant användning av gefitinib för en pediatrik population för indikationen NSCLC.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B eller C) på grund av cirros har ökade plasmanivåer av gefitinib. Dessa patienter ska följas upp noga med avseende på biverkningar. Plasmakoncentrationerna ökade inte hos patienter med förhöjt aspartattransaminas (ASAT), alkalisk

fosfatas eller bilirubin på grund 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

Ingen dosjustering krävs med anledning av patientens ålder (se avsnitt 5.2).

Långsamma CYP2D6-metaboliserare

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

Dosjustering med anledning av toxicitet

Patienter som har svårt att tolerera biverkningar i form av diarré eller hudreaktioner kan behandlas framgångsrikt efter ett kort behandlingsuppehåll (upp till 14 dagar) följt av återinsättande av 250 mg dosen (se avsnitt 4.8). För patienter som inte kan tolerera behandling efter ett terapiuppehåll bör gefitinibbehandling avbrytas och en alternativ behandling övervägas.

Administreringssätt

Tabletterna kan tas oralt med eller utan föda, vid samma tid varje dag. Tabletterna kan sväljas hela med lite vatten eller, om intag av en hel tablett inte är möjlig, kan de tas som en dispersion i vatten (icke kolsyrat). Inga andra vätskor ska användas. Lägga tablett, utan att krossa den, i ett halvt glas dricksvatten. Sväng glaset då och då tills tablett är dispergerad (det kan ta upp till 20 minuter). Dispersionen ska drickas genast när den har bildats (inom 90 minuter). Skölj glaset med ett halvt glas vatten som också ska drickas upp. Dispersionen kan även administreras genom en nasogastrisk sond eller gastrostomisond.

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

När Gefitinib Accord övervägs att användas som behandling mot lokalt avancerad eller metastaterad NSCLC, är det viktigt att försöka utvärdera EGFR-mutationsstatus av tumörvävnaden hos alla patienter. Om tumörprov inte går att utvärdera, kan cirkulerande tumör DNA (ctDNA) insamlad från ett blod (plasma)-prov användas.

Endast robusta, tillförlitliga och känsliga test(er) med demonstrerad tillämplighet för fastställning av EGFR-mutationsstatus hos tumör eller i ctDNA ska användas för att undvika falskt negativa eller falskt positiva resultat (se avsnitt 5.1).

Interstitiell lungsjukdom (ILD)

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

I en japansk farmakoepidemiologisk fallkontrollstudie på 3 159 patienter med NSCLC som fick gefitinib eller kemoterapi och som följdes under 12 veckor identifierades följande riskfaktorer för utveckling av ILD (oberoende av om patienten fick gefitinib 250 mg filmdragerade tabletter eller

kemoterapi): rökning, sänkt funktionsklass (PS ≥ 2), reducerad normal lunga bekräftad med datortomografi ($\leq 50\%$), nyligen diagnosticerad NSCLC (< 6 månader), redan existerande ILD, hög ålder (≥ 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 lunga bekräftad med datortomografi ($\leq 50\%$), redan existerande ILD, hög ålder (≥ 65 år) och utbredda områden med adherent pleura ($\geq 50\%$).

Levertoxicitet och nedsatt leverfunktion

Avvikelser i leverfunktionstest (omfattande stegring av alaninaminotransferas, aspartataminotransferas, bilirubin) har observerats och visade sig i mindre vanliga fall som 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 av gefitinib och minska plasmanivåerna av gefitinib. Samtidig administrering av CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, barbiturater och naturläkemedel innehållande johannesört – *Hypericum perforatum*) kan minska effekten av behandlingen och ska undvikas (se avsnitt 4.5).

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

Ökningar av International Normalised Ratio (INR) och/eller blödningar har rapporterats hos patienter som behandlas med warfarin tillsammans med gefitinib (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 och varaktigt förhöjda pH-värden i magsäcken, som till exempel protonpumpshämmare och H₂-antagonister, kan reducera biotillgängligheten och plasmanivåerna av gefitinib och därmed minska effekten. Antacida som tas regelbundet och nära tiden för intag av gefitinib kan förmodas ha liknande effekt (se avsnitt 4.5 och 5.2).

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

Laktos

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

Ytterligare försiktighetsmått vid användning

Patienter ska uppmanas att omedelbart uppsöka läkare om de upplever kraftig eller ihållande diarré, illamående, kräkningar eller anorexi, eftersom de indirekt kan leda till dehydrering.

Dessa symtom ska behandlas kliniskt adekvat (se avsnitt 4.8).

Natrium

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

“natriumfritt”.

Patienter som visar tecken och symtom som tyder på keratit, såsom akut eller försämrad: ögoninflammation, tårflöde, ljuskänslighet, dimsyn, ögonsmärta och/eller röda ögon, ska omgående remitteras till oftalmolog.

Om diagnos på ulcerös keratit bekräftas, ska behandling med gefitinib avbrytas, och om symptomen inte försvinner eller om symptomen återkommer vid återinförande av gefitinib ska permanent utsättande övervägas.

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Aktiva substanser som kan öka plasmakoncentrationen av gefitinib

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

Substanser som inhiberar CYP3A4 kan minska clearance av gefitinib. Samtidig administrering med potenta hämmare av CYP3A4-aktiviteten (t.ex. ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, proteashämmare, klaritromycin, telitromycin) kan öka plasmakoncentrationerna av gefitinib. Ökningarna kan vara kliniskt relevanta eftersom biverkningar är relaterade till dos och exponering. Ökningen kan vara högre hos patienter som är långsamma CYP2D6-metaboliserare. Förbehandling med itrakonazol (en potent CYP3A4-hämmare) resulterade i 80 % ökning av medelvärdet för AUC för gefitinib hos friska frivilliga. I situationer när samtidig behandling med potenta CYP3A4-hämmare sker ska patienten följas upp noga med avseende på biverkningar av gefitinib.

Det finns inga data från samtidig behandling med hämmare av CYP2D6, men potenta hämmare av detta enzym kan tänkas orsaka 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 av gefitinib och därmed 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 som förbehandlades med rifampicin (en potent CYP3A4-inducerare) reducerades genomsnittlig AUC för gefitinib med 83 % (se avsnitt 4.4).

Substanser som orsakar signifikant bestående höjning av gastriskt pH kan reducera plasmakoncentrationen av gefitinib och därigenom reducera effekten av gefitinib. Höga doser kortverkande

antacida kan ha liknande effekt om de tas regelbundet och nära tiden för administrering av gefitinib. Samtidig administrering av gefitinib med ranitidin vid doser som gav bestående höjning av gastriskt pH ≥ 5 resulterade i minskad genomsnittlig AUC hos friska frivilliga 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 35 % ökning i exponeringen av metoprolol. En sådan ökning kan potentiellt vara relevant för CYP2D6-substrat med snäva terapeutiska index. När CYP2D6-substrat avses att ges i kombination med gefitinib, bör 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 blödningar har rapporterats hos några patienter som samtidigt behandlades med warfarin (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Fertila kvinnor måste avrådas från att bli gravida under behandlingen.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av gefitinib hos gravida kvinnor.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Gefitinib Accord ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Det är okänt om gefitinib utsöndras i bröstmjolk hos människa. Gefitinib och dess metaboliter ackumulerades i bröstmjolk hos råttor (se avsnitt 5.3). Gefitinib är kontraindicerat under amning varför amning ska avbrytas under behandling med gefitinib (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kraftlöshet har rapporterats i samband med behandling med Gefitinib Accord. Patienter som upplever detta symptom ska därför vara försiktiga med att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Övergripande sammanfattning av biverkningar

Sammanslagna data från ISEL, INTEREST och IPASS fas III-studierna (2 462 patienter behandlade med gefitinib 250 mg filmdragerade tabletter) visar att de mest frekvent rapporterade biverkningarna som drabbar mer än 20 % av patienterna, är diarré och hudreaktioner (inklusive utslag, akne, torr hud och klåda). Biverkningarna uppträder vanligtvis inom den första behandlingsmånaden och är 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.

Biverkningar

Säkerhetsprofilen som presenteras i Tabell 1 baseras på det kliniska utvecklingsprogrammet för gefitinib och på erfarenhet efter godkännande av försäljning. Biverkningarna i Tabell 1 har delats in i frekvenskategorier, där så är möjligt 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 250 mg filmdragerade tabletter).

Frekvenser för biverkningar definieras 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 efter organsystem och frekvens		
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Anorexi, lätt eller måttlig (CTC grad 1 eller 2)
Ögon	Vanliga	Konjunktivit, blefarit och torra ögon*, huvudsakligen lätt (CTC grad 1)
	Mindre vanliga	Korneaerosion, reversibel och ibland i kombination med inåtväxande ögonfransar Keratit (0,12 %)
Blodkärl	Vanliga	Blödning, såsom näsblod och blod i urinen
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, huvudsakligen lätt eller måttlig (CTC grad 1 eller 2)
		Kräkningar, huvudsakligen lätta eller måttliga (CTC grad 1 eller 2)
		Illamående, huvudsakligen lätt (CTC grad 1)
		Stomatit, huvudsakligen lätt (CTC grad 1)
	Vanliga	Dehydrering, till följd av diarré, illamående, kräkningar eller anorexi Muntorrhet *, huvudsakligen lätt (CTC grad 1)
Mindre vanliga	Pankreatit	
	Gastrointestinal perforation	
Lever och gallvägar	Mycket vanliga	Huvudsakligen lätta till måttliga stegringar i alaninaminotransferas
	Vanliga	Huvudsakligen lätta till måttliga stegringar i aspartataminotransferas
		Huvudsakligen lätta till måttliga stegringar i totalt bilirubin

Biverkningar efter organsystem och frekvens		
	Mindre vanliga	Hepatit**
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudreaktioner huvudsakligen lätta till måttliga (CTC grad 1 eller 2) pustulära utslag, ibland klåda med torr hud, inklusive hudsprickor, på erytematös bas
	Vanliga	Nagelproblem
		Håravfall
	Mindre vanliga	Palmar-plantar erytrodysestesi syndrom
	Sällsynta	Bullösa sjukdomar, inklusive toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom och erythema multiforme
		Kutan vaskulit
Njurar och urinvägar	Vanliga	Asymptomatiska höjningar av laboratorievärden för blodkreatinin
		Proteinuri
		Cystit
	Sällsynta	Hemorragisk cystit
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Asteni, huvudsakligen lätt (CTC grad 1)
	Vanliga	Feber

Frekvensen av läkemedelsbiverkningar relaterade till onormala laboratorievärden baseras på patienter med en förändring från baslinjen på två eller fler CTC-grader 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 ledde till fatal utgång.

Interstitiell lungsjukdom (ILD)

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

I ISEL-studien var incidensen av fall av ILD-typ i hela populationen ca 1 % i båda behandlingsarmarna. 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 godkännandet i Japan (3 350 patienter) var frekvensen av 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 250 mg filmdragerade tabletter med karboplatin/paklitaxel dubbel kemoterapi 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 250 mg filmdragerade tabletter mot 1,4 % för behandling med karboplatin/paklitaxel.

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:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling tillgänglig om överdosering av gefitinib skulle inträffa. I kliniska fas I-studier behandlades emellertid ett begränsat antal patienter med dagliga doser upp till 1 000 mg. Ökad frekvens och ökad svårighetsgrad av några biverkningar observerades, huvudsakligen när det gällde diarré och hudutslag. Biverkningar som orsakas av överdosering bör behandlas symtomatiskt, i synnerhet ska svår diarré 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 250 mg filmdragerade tabletter vid en ökning av dosen, biverkningarna hade i de flesta fall en lätt till måttlig svårighetsgrad och var konsistenta med den kända säkerhetsprofilen för gefitinib 250 mg filmdragerade tabletter.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinashämmare; ATC-kod: L01EB01

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

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

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

De vanliga EGFR-aktiverande mutationerna (exon 19-deletion; L858R) har robusta responsdata som stödjer känsligheten för gefitinib; till exempel var HR (95 % KI) för progressionsfri överlevnad med gefitinib 0,489 (0,366; 0,710) jämfört med duplettkemoterapi (WJTOG3405). Responsdata för gefitinib hos patienter med mindre vanliga mutationer är mer begränsad; tillgängliga data indikerar att G719X, L861Q och S768I är sensibiliserande och att T790M eller exon 20-insertioner enskild är resistenta mekanismer.

Resistens

De flesta NSCLC-tumörer med sensibiliserande EGFR-kinasmutationer utvecklar i slutänden resistens mot behandling med Gefitinib Accord, med en mediantid på 1 år fram till sjukdomsprogression. I ungefär 60 % av fallen är resistensen associerad med en sekundär T790M-mutation för vilken

T790M-riktade EGFR-TKI:er kan betraktas som ett alternativ vid nästa behandlingslinje. Andra potentiella resistensmekanismer som har rapporterats efter behandling med EGFR-signalblockerande medel innefattar: bypass-signalering såsom HER2- och MET-genamplifiering och PIK3CA-mutationer. En förändring av fenotypen till småcellig lungcancer har också rapporterats i 5 till 10 % av fallen.

Cirkulerande tumör-DNA (ctDNA)

I IFUM-studien var mutationsstatus utvärderad i tumör- och ctDNA-prov insamlade från plasma med Therascreen EGFR RGQ PCR kit (Qiagen). Både ctDNA- och tumörprov var utvärderbara för 652 patienter utav 1 060 screenade. Den objektiva svarsfrekvensen var 77 % (95 % KI: 66 %-86 %) hos patienter som var mutationspositiva i både tumör samt ctDNA och den var 60 % (95 % KI: 44 %-74 %) hos patienter som var mutationspositiva endast i tumör.

Tabell 2 Sammanställning av baslinjemutationsstatus för tumör- och ctDNA-prov hos alla screenade patienter vars båda prov var utvärderbara.

Mått	Definition	IFUM frekvens % (KI)	IFUM N
Känslighet	Andelen M+ tumör som är M+ med ctDNA	65,7 (55,8; 74,7)	105
Specificitet	Andelen M- tumör som är M- med ctDNA	99,8 (99,0; 100,0)	547

Dessa data är enhetliga med den förplanerade explorativa japanska subgrupp analysen i IPASS (Goto 2012). I denna studie användes ctDNA härledd från serum och inte plasma för EGFR-mutationsanalys med EGFR mutationstestkit (DxS) (N=86). I denna studie var känsligheten 43,1 % och specificiteten var 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 adenokarcinomhistologi 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 Effekresultat för gefitinib jämfört med karboplatin/paklitaxel från IPASS-studien

Population	N	Objektiv svarsfrekvens och 95 % KI för skillnaden mellan behandlingar ^a	Primärt effektmått Progressionsfri överlevnad ^{ab}	Total överlevnad ^{ab}
Hela populationen	1 217	43,0 % vs 32,2 % [5,3 %, 16,1 %]	HR 0,74 [0,65; 0,85] 5,7 m vs 5,8 m p<0,0001	HR 0,90 [0,79; 1,02] 18,8 m vs 17,4 m P=0,1087
EGFR-mutationspositiva	261	71,2 % vs 47,3 % [12,0 %, 34,9 %]	HR 0,48 [0,36; 0,64] 9,5 m vs 6,3 m p<0,0001	HR 1,00 [0,76; 1,33] 21,6 m vs 21,9 m
EGFR-mutationsstatus okänd	780	43,3 % vs 29,2 % [7,3 %; 20,6 %]	HR 0,68 [0,58 till 0,81] 6,6 m vs 5,8 m p<0,0001	HR 0,82 [0,70 till 0,96] 18,9 m vs 17,2 m
A	Presenterade värden är för gefitinib 250 mg filmdragerade tabletter jämfört med karboplatin/paklitaxel			
B	”m” är medianvärdet i månader. Siffror inom hakparanteser är 95 % konfidensintervall för HR			
N	Antal randomiserade patienter			
HR	Riskkvot (riskkvoter < 1 till fördel för gefitinib 250 mg filmdragerade tabletter)			

Utfallet i livskvalitet varierade beroende på EGFR-mutationsstatus. Hos EGFR-mutationspositiva patienter var det signifikant fler patienter behandlade med gefitinib 250 mg filmdragerade tabletter som upplevde förbättring av livskvalitet och lungcancersymtom jämfört med karboplatin/paklitaxel (se Tabell 4).

Tabell 4 Utfall i livskvalitet för gefitinib jämfört med karboplatin/paklitaxel från IPASS-studien

Population	N	FACT-L QoL förbättringsfrekvens ^a %	LCS symtom förbättringsfrekvens ^a %
Hela populationen	1 151	(48,0 % 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 250 mg filmdragerade tabletter
N	Antal patienter möjliga att utvärdera med livskvalitetsanalyser
QoL	Livskvalitet
FACT-L	Functional assessment of cancer therapy-lung
LCS	Lung cancer subscale

I IPASS-studien uppvisade gefitinib 250 mg filmdragerade tabletter överlägsenhet med avseende på progressionsfri överlevnad, objektiv svarsfrekvens, QoL och symtomlindring utan någon signifikant skillnad i total överlevnad jämfört med karboplatin/paklitaxel hos tidigare obehandlade patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC, i vilkas tumörer det fanns aktiverande mutationer i EGFR-tyrosinkinaser.

Tidigare behandlade patienter

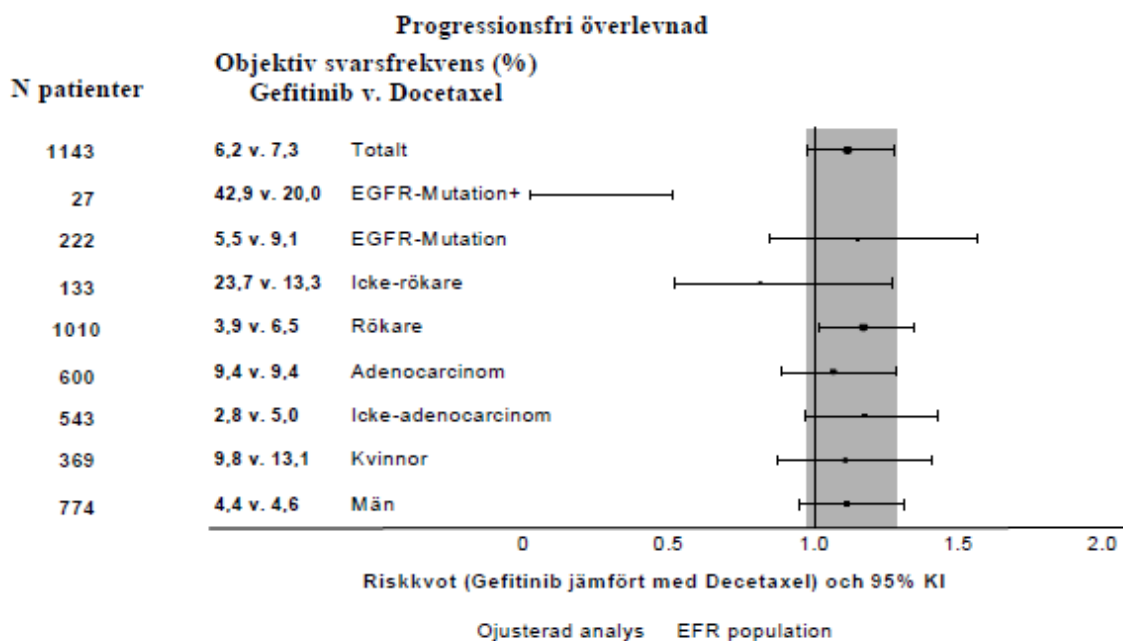
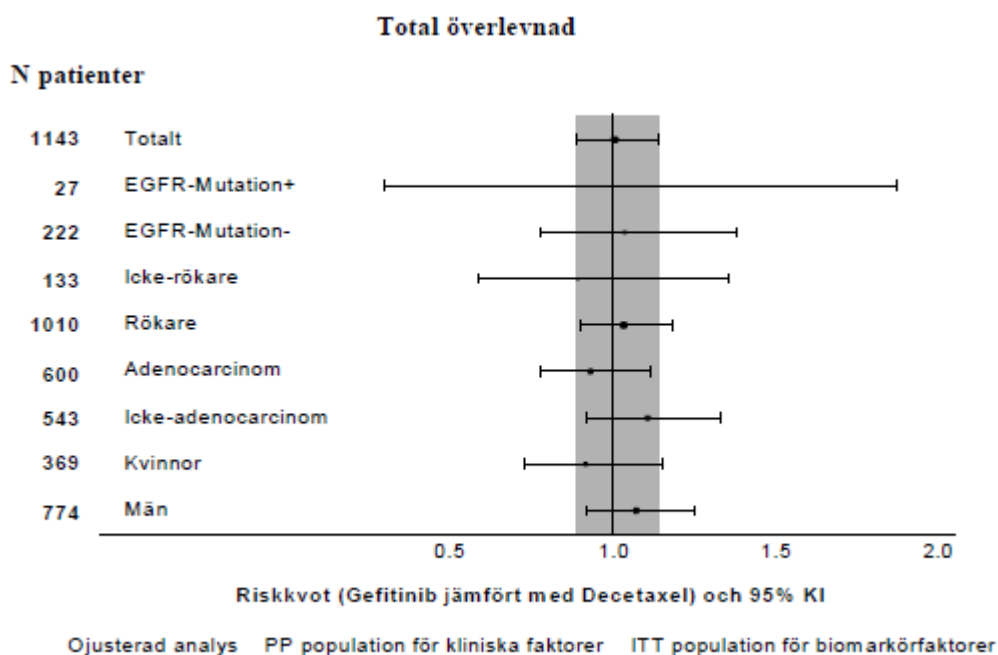
Den randomiserade fas III INTEREST-studien utfördes på patienter med lokalt avancerad eller

metastaserande NSCLC 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 Effekteresultat för gefitinib jämfört med docetaxel från INTEREST-studien

Population	N	Objektiv svarsfrekvens och 95 % KI för skillnaden mellan behandlingar ^a	Progressionsfri överlevnad ^{ab}	Primärt effektmått Total överlevnad ^{ab}
Hela populationen	1 466	9,1 % vs 7,6 % [-1,5 %, 4,5 %]	HR 1,04 [0,93; 1,18] 2,2 m vs 2,7 m p=0,4658	HR 1,020 [0,905; 1,150] 7,6 m vs 8,0 m p=0,7332
EGFR-mutationspositiva	44	42,1 % vs 21,1 % [-8,2 %, 46,0 %]	HR 0,16 [0,05; 0,49] 7,0 m vs 4,1 m p=0,0012	HR 0,83 [0,41; 1,67] 14,2 m vs 16,6 m p=0,6043
EGFR-mutationsnegativa	253	6,6 % vs 9,8 % [-10,5 %, 4,4 %]	HR 1,24 [0,94; 1,64] 1,7 m vs 2,6 m p=0,1353	HR 1,02 [0,78; 1,33] 6,4 m vs 6,0 m p=0,9131
Asiater ^c	323	19,7 % vs 8,7 % [3,1 %, 19,2 %]	HR 0,83 [0,64; 1,08] 2,9 m vs 2,8 m p=0,1746	HR 1,04 [0,80; 1,35] 10,4 m vs 12,2 m p=0,7711
Icke-asiater	1 143	6,2 % vs 7,3 % [-4,3 %, 2,0 %]	HR 1,12 [0,98; 1,28] 2,0 m vs 2,7 m p=0,1041	HR 1,01 [0,89; 1,14] 6,9 m vs 6,9 m p=0,9259
A	Presenterade värden är för gefitinib 250 mg filmdragerade tabletter			
B	”m” är medianvärdet i månader. Siffror inom hakparenteser 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 < 1 till fördel för gefitinib 250 mg filmdragerade tabletter)			

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



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

Tabell 6 Effektutfall för gefitinib jämfört med placebo från ISEL-studien

Population	N	Objektiv	Tid till behandlingssvikt ^{ab}	Primärt
------------	---	----------	---	---------

		svarsfrekvens och 95 % KI för skillnaden mellan behandlingar ^a		effektmått Total överlevnad ^{abc}
Hela populationen	1 692	8,0 % vs 1,3 % [4,7 %, 8,8 %]	HR 0,82 [0,73; 0,92] 3,0 m vs 2,6 m p=0,0006	HR 0,89 [0,77; 1,02] 5,6 m vs 5,1 m p=0,0871
EGFR-mutationspositiva	26	37,5 % vs 0 % [-15,1 %, 61,4 %]	HR 0,79 [0,20; 3,12] 10,8 m vs 3,8 m p=0,7832	HR NC NR vs 4,3 m
EGFR-mutationsnegativa	189	2,6 % vs 0 % [-5,6 %, 7,3 %]	HR 1,10 [0,78; 1,56] 2,0 m vs 2,6 m p=0,5771	HR 1,16 [0,79; 1,72] 3,7 m vs 5,9 m p=0,4449
Icke-rökare	375	18,1 % vs 0 % [12,3 %, 24,0 %]	HR 0,55 [0,42; 0,72] 5,6 m vs 2,8 m p=<0,0001	HR 0,67 [0,49; 0,92] 8,9 m vs 6,1 m p=0,0124
Rökare	1 317	5,3 % vs 1,6 % [1,4 %, 5,7 %]	HR 0,89 [0,78; 1,01] 2,7 m vs 2,6 m p=0,0707	HR 0,92 [0,79; 1,06] 5,0 m vs 4,9 m p=0,2420
Asiater ^d	342	12,4 % vs 2,1 % [4,0 %, 15,8 %]	HR 0,69 [0,52; 0,91] 4,4 m vs 2,2 m p=0,0084	HR 0,66 [0,48; 0,91] 9,5 m vs 5,5 m p=0,0100
Icke-asiater	1 350	6,8 % vs 1,0 % [3,5 %, 7,9 %]	HR 0,86 [0,76; 0,98] 2,9 m vs 2,7 m p=0,0197	HR 0,92 [0,80; 1,07] 5,2 m vs 5,1 m p=0,2942
a	Presenterade värden är för gefitinib 250 mg filmdragerade tabletter jämfört med placebo			
b	”m” är medianvärdet i månader. Siffror inom hakparenteser är 95 % konfidensintervall för HR			
c	Stratifierat 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			
HR	Riskkvot (riskkvoter < 1 till fördel för gefitinib 250 mg filmdragerade tabletter)			

IFUM studien är en singel-arm, multicenterstudie utförd på kaukasiska patienter (n=106) med aktiverande EGFR mutation vid icke småcellig lungcancer för att konfirmera att gefitinibs aktivitet är lika hos kaukasiska och asiatiska populationer. Enligt prövarens bedömning var den objektiva svarsfrekvensen (ORR) 70 % och den progressionsfria överlevnaden (PFS) var 9,7 månader. Dessa data överensstämmer med de som rapporterades i IPASS-studien.

EGFR-mutationsstatus och kliniska karakteristika

Kliniska karakteristika som icke-rökare, adenokarcinomhistologi och kvinnligt kön har visat sig vara oberoende prediktorer för positiv EGFR-mutationsstatus i en multivariatanalys av 786 kaukasiska patienter från 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 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 populationen är EGFR- mutationspositiv [M+])
Rökstatus	<0,0001	6,5 gånger högre hos icke-rökare än de som röker	28/70 (40 %) av icke-rökare är M+ 47/716 (7 %) av rökare är M+
Histologi	<0,0001	4,4 gånger högre i adenokarcinom än i icke-adenokarcinom	63/396 (16 %) av patienterna med adenokarcinohistologi är M+ 12/390 (3 %) av patienterna med icke-adenokarcinohistologi 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 till 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 försämrade löslighet av gefitinib i magsäcken (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Distribution

Genomsnittlig distributionsvolym för gefitinib vid steady state är 1 400 liter, vilket tyder på en utbredd distribution till vävnad. Plasmaproteinbindningsgraden är ungefär 90 %. Gefitinib binds till serumalbumin och surt alfa-1-glycoprotein.

In vitro data indikerar att gefitinib är ett substrat för membrantransportörproteinet 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 (*in vitro*) av andra cytokrom P450-enzym.

Gefitinib metaboliseras i hög grad hos människa. Fem metaboliter har identifierats fullständigt i exkret och åtta i plasma. Identifierad huvudmetabolit var 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 tumör celltillväxt hos möss. Det anses därför osannolikt att den bidrar till den kliniska aktiviteten av gefitinib.

Bildandet av O-desmetylgefitinib har visats, *in vitro*, ske via CYP2D6. CYP2D6's 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 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 utsöndring via njurarna av gefitinib och metaboliter utgör mindre än 4 % av administrerad dos.

Total plasmaclearance är ungefär 500 ml/min och den genomsnittliga terminala halveringstiden är 41 timmar hos cancerpatienter. 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 24-timmarsdosintervallet.

Speciella patientgrupper

Från 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 250 mg till patienter med mild till måttlig eller svår leverfunktionsnedsättning på grund av cirros (enligt Child-Pugh-klassificering) var 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 och 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 studerats 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, alkalisk fosfatase och bilirubin) till följd av levermetastaser. Efter daglig administrering av 250 mg gefitinib var tid till steady state, total plasmaclearance (C_{maxss}) och exponering 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 är jämförbar med exponeringen hos patienter med normal leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Biverkningar som inte har observerats i kliniska studier, men noterats hos djur vid exponering av 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 icke-kliniska (*in vitro*)-studier tyder på att gefitinib kan hämma repolariseringsprocessen av hjärtats aktionspotential (t.ex. QT-intervall). Klinisk erfarenhet har inte visat något orsakssamband mellan QT-förlängning och gefitinib.

En reduktion av fertiliteten hos honråttor har observerats vid en dos 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, magtarmkanal och lunga. 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 dosen 20 mg/kg/dygn.

Efter oral administrering av C¹⁴-märkt gefitinib till digivande råttor 14 dagar efter partus var radioaktiviteten 11-19 gånger högre i mjölk än i blod.

Gefitinib visade ingen 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 liten 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

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Povidon
Natriumlaurilsulfat
Magnesiumstearat

Tabletthölje

Poly(vinylalkohol)
Makrogol
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter dispergering i vatten ska dispersionen användas inom 90 minuter.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningsstorlek med 30 x 1 tabletter i PVC/PVDC-Alendosblister förpackade i PET/Al-påse i en kartong.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

35526

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16.04.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.03.2022