

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gefitinib Orion 250 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 250 mg gefitinibiä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 164 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Ruskea, pyöreä, kaksoiskupera, päällystetty tabletti (pituus noin 11 mm), jonka toisella puolella kaiverrus ”G9FB 250”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Gefitinib Orion -valmisteen 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 Orion -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Ei ole asianmukaista käyttää gefitinibiä pediatristen potilaiden ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon.

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 varalta. Plasmapitoisuudet eivät kohonneet potilailla, joilla aspartaattitransaminaasiarvo (ASAT), alkalinen fosfataasiarvo (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 seurata tarkoin haittavaikutusten varalta (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 muita hoitoja.

Antotapa

Tabletti voidaan ottaa suun kautta ruoan kanssa tai ilman ruokaa suurin piirtein samaan aikaan vuorokaudesta. Tabletti voidaan niellä kokonaisena veden kanssa, tai jos se ei ole mahdollista, tabletti voidaan dispergoida hiilihapottomaan veteen. Tablettia ei saa dispergoida muuhun nesteeseen. Tablettia ei saa murskata, vaan se pudotetaan puoleen lasilliseen juomavettä. Lasia pyöritellään ajoittain, kunnes tabletti on dispergoitunut (tämä saattaa kestää jopa 20 minuuttia). Liuos on juotava heti tabletin dispergoitua (ts. 60 minuutin kuluessa). Lasi täytetään uudelleen puolilleen vettä ja vesi juodaan. Dispersio voidaan antaa myös nenä-mahaletkun tai PEG-letkun 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 Orion -valmisteen käyttöä paikallisesti edenneen tai metastoittaisen NSCLC:n hoitoon on tärkeää, että kasvainkudoksen EGFR-mutaatiostatus yritetään määrittää kaikilla potilailla. Jos kasvainnäytettä ei ole arvioitavissa, voidaan käyttää verestä (plasmasta) eristettyä kiertävää kasvain-DNA:ta (ctDNA).

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

Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD)

Interstitiaalista keuhkosairautta (ILD), 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 Orion -hoito on keskeytettävä ja potilas tutkittava viipymättä. Jos ILD todetaan, Gefitinib Orion -hoito on lopetettava ja potilasta hoidettava asianmukaisesti.

Japanilaisessa farmakoepidemiologisessa tapaus-verrokkitutkimuksessa, johon osallistui 3 159 gefitinibiä tai solunsalpaajahoidoa saavaa NSCLC-potilasta, joita seurattiin 12 viikon ajan, tunnistettiin seuraavat ILD:n riskitekijät (riippumatta siitä, saiko potilas gefitinibiä vai solunsalpaajaa): tupakointi,

heikko suorituskyky (PS \geq 2), tietokonetomografiassa osoitus normaalin keuhkokudoksen vähentymisestä (\leq 50 %), vastikään (< 6 kk) diagnosoitu NSCLC, aiempi 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 %:n luottamusväli [lv] 1,9–7,7). Sen jälkeen suhteellinen riski oli pienempi (vakioitu riskisuhde [OR] 2,5; 95 %:n lv 1,1–5,8). Kuoleman riski oli suurempi gefitinibiryhmän tai solunsalpaajaryhmän potilailla, joille kehittyi ILD, mikäli heillä oli seuraavat riskitekijät: tupakointi, tietokonetomografiassa osoitus normaalin keuhkokudoksen vähenemisestä (\leq 50 %), aiempi ILD, vähintään 65 vuoden ikä ja laajat pleuraan kiinnikkeiset alueet (\geq 50 %).

Maksatoksisuus ja maksan vajaatoiminta

Maksan toimintakokeiden tuloksissa on havaittu poikkeavuuksia (mukaan lukien alaniiniaminotransferaasi-, aspartaatti-aminotransferaasi- 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. Gefitinibiä tulee käyttää varoen, jos potilaalla todetaan lieviä tai keskivaikeita maksan toiminnan muutoksia. Jos muutokset ovat vaikeita, hoidon lopettamista tulee harkita.

Maksakirroosista johtuvan maksan vajaatoiminnan on osoitettu johtavan gefitinibin plasmapitoisuuksien suurenemiseen (ks. kohta 5.2).

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

CYP3A4:n indusorit saattavat voimistaa gefitinibin metaboliaa ja pienentää gefitinibin pitoisuuksia plasmassa. Sen vuoksi samanaikainen CYP3A4:n indusorien (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 tehokkaalla CYP3A4:n estäjällä saattaa johtaa suurentuneisiin gefitinibipitoisuuksiin plasmassa. CYP3A4:n estäjähoitoa 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.

Lääkevalmisteet, 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 lähellä gefitinibin ottoaikaa, vaikutus voi olla samankaltainen (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

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

Muut varoitukset

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

Potilaat, joilla on sarveiskalvotulehdukseen viittaavia oireita ja löydöksiä, kuten akuutti tai paheneva silmätulehdus, kyynelehtiminen, valoherkkyys, näön hämärtyminen, silmäkipu ja/tai punasilmäisyys, tulee ohjata nopeasti 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 kokonaan.

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

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

Apuaineet

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Gefitinibi metaboloituu sytokromi P450:n isoentsyymien CYP3A4 (ensisijainen) ja CYP2D6 kautta.

Vaikuttavat aineet, jotka saattavat suurentaa gefitinibin pitoisuutta plasmassa

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että gefitinibi on P-glykoproteiinin (Pgp) substraatti.

Käytettävissä olevat tiedot eivät viittaa siihen, että tällä *in vitro* -havainnolla olisi kliinistä merkitystä.

CYP3A4:ää estävät aineet voivat pienentää gefitinibin puhdistumaa. Samanaikainen tehokkaiden CYP3A4:n estäjien (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 genotyypiltään heikkoja CYP2D6-metaboloijia. Edeltävä itrakonatsolihoito (voimakas CYP3A4:n estäjä) aiheutti 80 %:n suurenemisen gefitinibin keskimääräisessä AUC:ssa terveillä vapaaehtoisilla. Tilanteissa, joissa annetaan samanaikaisesti tehokkaita CYP3A4:n estäjiä, potilasta tulee seurata tarkoin gefitinibin haittavaikutusten varalta.

Tietoja samanaikaisesta hoidosta CYP2D6:n estäjillä ei ole, mutta tämän entsyymin tehokkaat estäjät voivat aiheuttaa gefitinibin plasmapitoisuuksien noin kaksinkertaista suurenemista voimakkailla CYP2D6-metaboloijilla (ks. kohta 5.2). Jos samanaikainen hoito tehokkaalla CYP2D6:n estäjällä aloitetaan, potilasta tulee seurata tarkoin haittavaikutusten varalta.

Vaikuttavat aineet, jotka saattavat pienentää gefitinibin pitoisuutta plasmassa

CYP3A4:n indusorit voivat tehostaa aineenvaihduntaa ja pienentää gefitinibin pitoisuuksia plasmassa ja siten heikentää gefitinibin tehoa. CYP3A4:n indusorien (esim. fenytoiini, karbamatsepiini, rifampisiini, barbituraatit tai mäkikuisma [*Hypericum perforatum*]) samanaikaista käyttöä tulee välttää. Edeltävä rifampisiinihoito (tehokas CYP3A4:n indusori) 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 lähellä gefitinibin

ottoaika. 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 plasmapitoisuuteen gefitinibi voi vaikuttaa

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että gefitinibillä on rajallinen CYP2D6-toimintaa inhiboiva vaikutus. Kliinisessä tutkimuksessa potilaille annosteltiin metoprololia (CYP2D6-substraatti) samanaikaisesti gefitinibin kanssa. Tämä aiheutti 35 % suurenemisen altistumisessa metoprololille. Tämänkaltainen suureneminen saattaa olla merkittävää CYP2D6-substraattien kannalta, 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

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 Orion -valmistetta 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). Gefitinibi on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana, ja siksi rintaruokinta on lopetettava gefitinibihoidon ajaksi (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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 ISEL-, INTEREST- ja IPASS-tutkimusten poolatut tiedot (2 462 gefitinibillä hoidettua potilasta) osoittivat, että useimmin raportoituja haittavaikutuksia, joita on ollut yli 20 %:lla potilaista, ovat ripuli ja ihoreaktiot (mukaan lukien ihottuma, akne, ihon kuivuminen ja kutina). 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 (CTC-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 haittatapahtumaraporttien

ilmaantuvuuteen faasin III kliinisten tutkimusten (ISEL, INTEREST ja IPASS) poolatussa aineistossa (2 462 gefitinibillä hoidettua potilasta).

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Haittavaikutukset

Haittavaikutukset elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Ruokahaluttomuus, lievä tai keskivaikea (CTC-vaikeusaste 1 tai 2).
Silmät	Yleinen	Sidekalvotulehdus, luomitulehdus ja kuivasilmäisyys*, yleensä lievä (CTC-vaikeusaste 1).
	Melko harvinainen	Korjautuva sarveiskalvon eroosio, johon liittyy joskus poikkeavaa silmäripsien kasvua.
		Sarveiskalvotulehdus (0,12 %)
Verisuonisto	Yleinen	Verenvuoto, 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 ruokahaluttomuudesta johtuva elimistön kuivuminen.
		Suun kuivuminen*, yleensä lievä (CTC-vaikeusaste 1).
	Melko harvinainen	Haimatulehdus
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	Alaniiniaminotransferaasin nousu, yleensä lievä tai keskivaikea.
	Yleinen	Aspartaattiaminotransferaasin nousu, yleensä lievä tai keskivaikea.
		Kokonaisbilirubiinin nousu, yleensä lievä tai keskivaikea.
	Melko harvinainen	Hepatiitti**
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleinen	Ihoreaktiot, useimmiten lievä tai keskivaikea (CTC-vaikeusaste 1 tai 2) märkärakkulainen ihottuma, joskus kutina ja ihon kuivuus (myös ihon fissuurat), punoittavalla iholla.
	Yleinen	Kynsiongelmat

		Alopesia
		Allergiset reaktiot (1,1 %) mukaan lukien angioedeema ja nokkosihottuma
	Melko harvinainen	Palmoplantaarinen erytrodysesesia - oireyhtymä
	Harvinainen	Rakkulaiset reaktiot, mukaan lukien toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja erythema multiforme
		Ihon vaskuliitti
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Oireeton veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen
		Valkuaisvirtsaus
		Kystiitti
	Harvinainen	Hemorraginen kystiitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Voimattomuus, yleensä lievä (CTC-vaikeusaste 1).
	Yleinen	Kuume

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

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

** Tämä sisältää yksittäisiä ilmoitettuja 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 tapahtuma johti kuolemaan, ja se ilmaantui gefitinibiä saaneelle potilaalle.

ISEL-tutkimuksessa ILD-tyyppisten tapahtumien ilmaantuvuus kokonaispopulaatiossa oli noin 1 % kummassakin hoitoryhmässä. Valtaosa raportoiduista ILD-tapahtumista koski aasialaista alkuperää olevia potilaita. ILD:n ilmaantuvuus aasialaista alkuperää olevilla gefitinibiä saaneilla potilailla oli 3 % ja plaseboa saaneilla 4 %. Yksi ILD-tyyppinen tapaus johti kuolemaan, ja kyseessä oli plaseboa saanut potilas.

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

Avoimessa, faasin III kliinisessä tutkimuksessa (IPASS), johon osallistui 1 217 potilasta, gefitinibiä verrattiin karboplatiinilla ja paklitakselilla toteutettuun kaksoissolunsalpaajahoitoon ensilinjan hoitona valikoiduille, edennyttä ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastaville potilaille Aasiassa. ILD-tyyppisten tapahtumien ilmaantuvuus oli 2,6 % gefitinibihoitoryhmässä ja 1,4 % karboplatiini-paklitakselihoitoryhmässä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haittasapainon 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 pieni määrä potilaita sai kuitenkin jopa 1 000 mg:n vuorokausiannoksia. 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 viikoittain 1 500–3 500 mg:n annoksia. Tässä tutkimuksessa gefitinibialtistus ei lisääntynyt annoksen lisääntyessä ja haittavaikutukset olivat vaikeusasteeltaan yleensä lieviä tai keskivaikeita ja yhdenmukaisia gefitinibin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, epidermaalisen kasvutekijäreseptorin (EGFR) tyrosiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EB01.

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Epidermaalinen kasvutekijä (EGF) ja sen reseptori (EGFR [HER1; ErbB1]) on tunnistettu merkittäviksi tekijöiksi normaalien solujen sekä syöpäsolujen kasvu- ja proliferaatioprosessissa. 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 tyrosiinikinaasin estäjä, ja se on hoitolinjasta riippumatta tehokas hoito potilaille, joiden kasvaimissa on aktivoiva EGFR-tyrosiinikinaasidomeenin mutaatioita. Kliinisesti merkittävää tehoa ei ole osoitettu potilailla, joiden kasvaimien tiedetään olevan EGFR-mutaationegatiivisia.

Yleisten EGFR:ää aktivoivien mutaatioiden (eksonin 19 deleetiot; L858R) hoitovastetulokset ovat vankat, mikä tukee käsitystä näiden mutaatioiden herkkyydestä gefitinibilille; esimerkiksi taudin etenemättömyysajan HR (95 %:n lv) on gefitinibilille 0,489 (0,336; 0,710) verrattuna kaksoissolunsalpaajahoittoon (WJTOG3405). Gefitinibistä on niukemmin hoitovastetietoja potilailla, joiden kasvaimissa on vähemmän yleiset mutaatiot; saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että G719X, L861Q ja S768I ovat herkistäviä mutaatioita ja että T790M-mutaatio tai eksonin 20 insertiot yksistään ovat resistenssimekanismeja.

Resistenssi

Useimmissa ei-pienisoluisen keuhkosyövän kasvaimissa, joissa on herkistäviä EGFR:n kinaasin mutaatioita, kehittyi lopulta resistenssi gefitinibihoidolle. Mediaaniaika taudin etenemiseen on 1 vuosi. Noin 60 %:ssa tapauksista resistenssiin liittyy sekundaarinen T790M-mutaatio, jolloin seuraavan linjan hoitovaihtoehdoksi voidaan harkita T790M-mutaatioon kohdennettuja EGFR:n tyrosiinikinaasin estäjiä. Muita mahdollisia resistenssimekanismeja, joita on ilmoitettu EGFR:n signaalivälitystä salpaavan lääkehoidon jälkeen, ovat mm. eston ohittava signaalivälitys (*bypass signalling*) kuten HER2- ja MET-geeniamplyfikaatio ja PIK3CA-mutaatiot. 5–10 %:ssa tapauksista on myös ilmoitettu fenotyypin vaihtumista pienisoluisiksi keuhkosyöväksi.

Kiertävä kasvain-DNA (ctDNA)

IFUM-tutkimuksessa mutaatiostatus määritettiin kasvaimesta ja plasmasta peräisin olevasta ctDNA-näytteestä käyttämällä Therascreen EGFR RGQ PCR Kitiä (Qiagen). Sekä ctDNA- että kasvainnäyte olivat arvioitavissa 652 potilaalla 1 060 seulotusta. Objektiivinen hoitovasteprosentti oli 77 % (95 %:n lv: 66 %–86 %) potilailla, joiden kasvain ja ctDNA olivat mutaatiopositiivisia. Objektiivinen hoitovasteprosentti oli 60 % (95 %:n lv: 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	Osuus IFUM-tutkimuksessa, % (Iv)	IFUM-tutkimuksen N
Herkkyys	Niiden M+ kasvainten osuus, joissa ctDNA-näytteen tulos on M+	65,7 (55,8–74,7)	105
Spesifisyys	Niiden M- kasvainten osuus, joissa ctDNA-näytteen tulos on M-	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 käyttämällä EGFR Mutation Test Kitiä (DxS) (N = 86). Kyseisessä tutkimuksessa herkkyys oli 43,1 % ja spesifisyys 100 %.

Kliininen teho ja turvallisuus

Ensilinjan hoito

Randomoituun faasin III ensilinjan IPASS-tutkimukseen osallistui Aasiasta¹ potilaita, joilla oli edennyt (levinneisyysasteen IIIB tai IV), histologialtaan adenokarsinoomaksi luokiteltu, ei-pienisolainen keuhkosyöpä ja jotka olivat tupakoineet aiemmin vähän (lopettaneet \geq 15 vuotta aiemmin ja tupakoineet \leq 10 askivuotta) tai joilla ei ollut lainkaan tupakointitautia (ks. taulukko 3).

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

Taulukko 3. Tehokkuustulokset IPASS-tutkimuksesta, gefitinibi verrattuna karboplatiini-paklitakselyhdistelmään

Potilasryhmä	N	Objektiivisten hoitovasteiden määrä ja 95 %:n luottamusväli hoitojen välisille eroille ^a	Ensisijainen päätetapahtuma: etenemättömyys-aika ^{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-mutaatiopositiiiviset	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 [0,58–0,81] 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-paklitakselyhdistelmä.

^b kk tarkoittaa mediaania kuukausissa. Numerot hakasuluissa ovat HR-arvon 95 %:n luottamusvälejä.

N Randomoitujen potilaiden lukumäärä

HR Vaarasuhde (*hazard ratio*), < 1 vaarasuhteet suosivat gefitinibiä.

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

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

Potilasryhmä	N	FACT-L QoL -parantuminen ^a %	LCS-oireiden väheneminen ^a %
Kaikki	1 151	(48,0 % vs. 40,8 %) p = 0,0148	(51,5 % vs. 48,5 %) p = 0,3037
EGFR- mutaatioposiitiviset	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 hoitotuloksia mittaavan indeksin tulokset tukivat FACT-L- ja LCS-tuloksia.

^a Tulokset on esitetty muodossa gefitinibi vs. karboplatiini-paklitakselyhdistelmä.

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 gefitinibillä saavutettiin paremmat tulokset etenemättömyysajan, objektiivisten hoitovasteprosenttien, elämänlaadun ja oireiden lievittymisen suhteen eikä kokonaiselinaajassa ollut merkittävä eroa, kun hoitoa verrattiin karboplatiini-paklitakselyhdistelmähoitoon aiemmin hoitamattomilla potilailla, joilla oli paikallisesti edennyt tai metastaattinen ei-pienisoluiainen keuhkosityöpä ja joiden kasvaimessa oli aktivoivia EGFR-tyrosiinikinaasin mutaatioita.

Aikaisempaa hoitoa saaneet potilaat

Satunnaistettuun faasiin III INTEREST-tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli paikallisesti edennyt tai metastasoitunut ei-pienisoluiainen keuhkosityöpä ja jotka olivat aiemmin saaneet platinaa sisältävää solunsalpaajahoidoa. Kokonaispopulaatioissa ei havaittu tilastollisesti merkittävä eroa gefitinibin ja dosetakselin (75 mg/m²) välillä kokonaiselinaajan, etenemättömyysajan eikä objektiivisten hoitovasteprosenttien suhteen (ks. taulukko 5).

Taulukko 5. Tehokkuustulokset INTEREST-tutkimuksesta, gefitinibi verrattuna dosetakseliin

Potilasryhmä	N	Objektiivisten hoitovasteiden määrä ja 95 %:n luottamusväli hoitojen välisille eroille ^a	Etenemättömyysaika ^{ab}	Ensisijainen päätetapahtuma: kokonaiselinaika ^{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- mutaatioposiitiviset	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

Potilasryhmä	N	Objektiivisten hoitovasteiden määrä ja 95 %:n luottamusväli hoitojen välisille eroille ^a	Etenemättömyysaika ^{ab}	Ensisijainen päätetapahtuma: kokonaiselinaika ^{ab}
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	1 143	6,2 % vs. 7,3 % [-4,3 %; 2,0 %]	HR 1,12 [0,98–1,28] 2,0 kk vs. 2,7 kk p = 0,1041	HR 1,01 [0,89–1,14] 6,9 kk vs. 6,9 kk p = 0,9259

^a Tulokset on esitetty muodossa gefitinibi vs. dosetakseli.

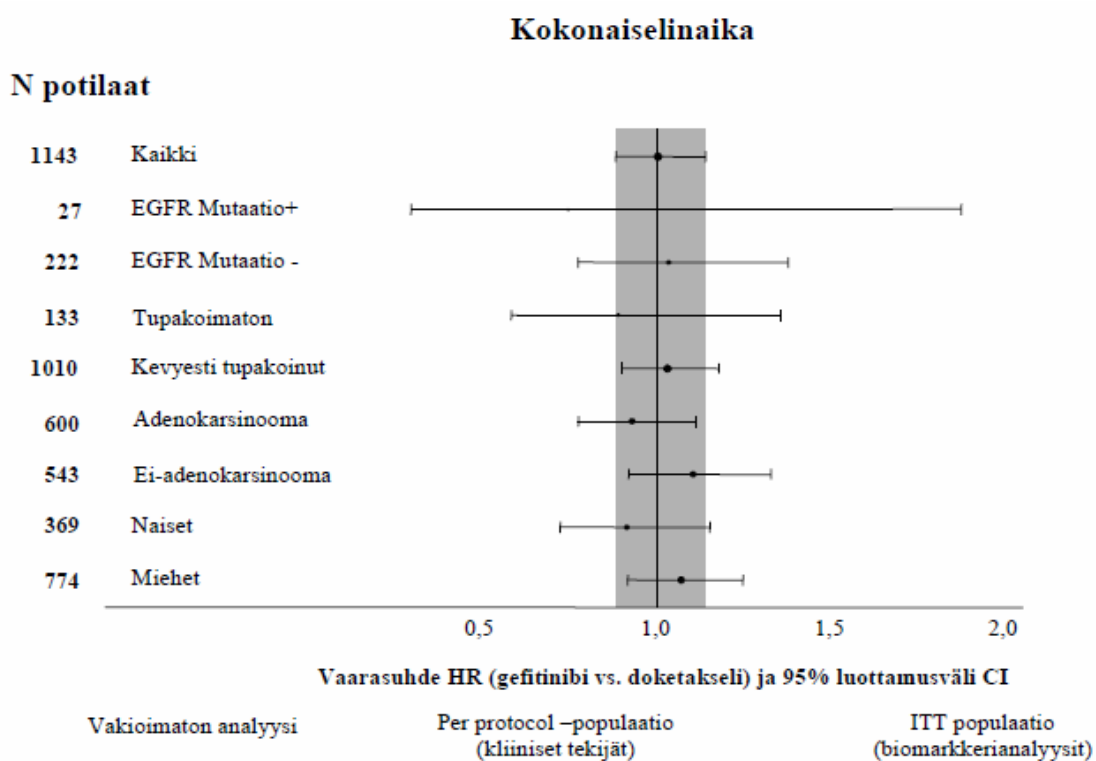
^b kk tarkoittaa mediaania kuukausissa. Numerot hakasuluissa ovat HR:n 96 %:n luottamusvälejä kokonaiselinajalle kokonaispopulaatioissa tai muutoin HR:n 95 %:n luottamusvälejä.

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

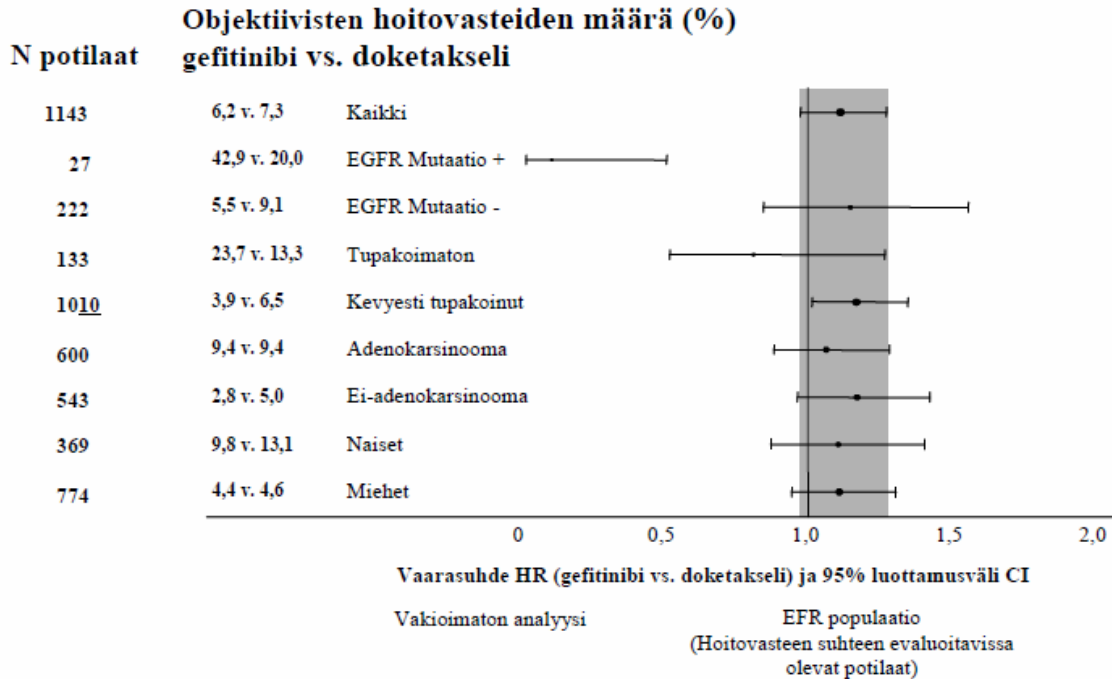
N Randomoitujen potilaiden lukumäärä

HR Vaarasuhde (*hazard ratio*), < 1 vaarasuhteet suosivat gefitinibiä.

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



Etenemisvapaa elinaika



Randomoituun faasin III ISEL-tutkimukseen osallistui edennyttä ei-pienisoluisista keuhkosityöpää sairastavia potilaita, joita oli aiemmin hoidettu yhdellä tai kahdella solunsalpaajahoidolla, joista viimeksi käytettyyn hoitoon potilaat eivät saaneet vastetta tai eivät sietäneet sitä. Gefitinibiä yhdistettynä parhaaseen mahdolliseen tukihoidoon verrattiin plaseboon yhdistettynä parhaaseen mahdolliseen tukihoidoon. Gefitinibi ei pidentänyt elinaikaa koko tutkimusjoukossa. Elinaikatulokset vaihtelivat tupakointihistorian ja etnisen ryhmän mukaan (ks. taulukko 6).

Taulukko 6. Tehokkuustulokset ISEL-tutkimuksesta, gefitinibi verrattuna plaseboon

Potilasryhmä	N	Objektiivisten hoitovasteiden määrä ja 95 %:n luottamusväli hoitojen välisille eroille ^a	Aika hoidon epäonnistumiseen ^{ab}	Ensisijainen päätetapahtuma: kokonaiselinaika ^{a,b,c}
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-mutaatiopositiviset	26	37,5 % vs. 0 % [-15,1 %; 61,4 %]	HR 0,79 [0,20–3,12] 10,8 kk vs. 3,8 kk p = 0,7382	HR NC NR vs. 4,3 kk
EGFR-mutaationegatiiviset	189	2,6 % vs. 0 % [-5,6 %; 7,3 %]	HR 1,10 [0,78–1,56] 2,0 kk vs. 2,6 kk p = 0,5771	HR 1,16 [0,79–1,72] 3,7 kk vs. 5,9 kk p = 0,4449
Tupakoimattomat	375	18,1 % vs. 0 % [12,3 %; 24,0 %]	HR 0,55 [0,42–0,72] 5,6 kk vs. 2,8 kk p < 0,0001	HR 0,67 [0,49–0,92] 8,9 kk vs. 6,1 kk p = 0,0124
Joskus tupakoineet	1 317	5,3 % vs. 1,6 % [1,4 %; 5,7 %]	HR 0,89 [0,78–1,01] 2,7 kk vs. 2,6 kk	HR 0,92 [0,79–1,06] 5,0 kk vs. 4,9 kk

			p = 0,0707	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	HR 0,66 [0,48–0,91] 9,5 kk vs. 5,5 kk
			p = 0,0084	p = 0,0100
Ei-aasialaiset	1 350	6,8 % vs. 1,0 % [3,5 %; 7,9 %]	HR 0,86 [0,76–0,98] 2,9 kk vs. 2,7 kk	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. plasebo.

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

^c Stratifioitu log-rank -testi koko tutkimusjoukolle; muutoin Coxin suhteellisen riskin 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 HR:n osalta, koska tapahtumien lukumäärä on liian pieni.

NR Ei saavutettu (*not reached*)

HR Vaarasuhde (*hazard ratio*), < 1 vaarasuhteet suosivat gefitinibiä.

IFUM-tutkimus oli yhden hoitohaaran monikeskustutkimus, ja siihen osallistui valkoihoisia ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavia potilaita (n = 106), joiden kasvaimessa oli aktivoivia ja herkistäviä EGFR-mutaatioita. Tutkimuksen tarkoituksena oli osoittaa gefitinibin vaikutuksen samankaltaisuus valkoihoisessa ja aasialaisessa väestössä. Tutkijan arvioon perustuen objektiivisten hoitovasteiden määrä oli 70 % ja etenemättömyysajan mediaani 9,7 kuukautta. Tulokset olivat verrannolliset IPASS-tutkimuksen tulosten kanssa.

EGFR-mutaatiostatus ja kliiniset tekijät

Elinikäinen tupakoimattomuus, kasvaimen adenokarsinoomahistologia ja naissukupuoli on todettu riippumattomiksi, positiivista EGFR-mutaatiostatusta ennustaviksi kliinisiksi tekijöiksi gefitinibitutkimuksiin* osallistuneista 786 valkoihoisesta potilaasta tehdyssä monimuuttuja-analyysissä (ks. taulukko 7). EGFR-mutaatiopositiivisten kasvainten ilmaantuvuus on lisäksi korkeampi aasialaisilla potilailla.

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

EGFR-mutaatioiden esiintyvyyttä ennustavat tekijät	p-arvo	Todennäköisyys EGFR-mutaatioon	Positiivinen ennustearvo (9,5 % koko tutkimuspopulaatiosta on EGFR-mutaatiopositiivisia [M+])
Tupakointi	< 0,0001	6,5 kertaa suurempi todennäköisyys elinikäisesti tupakoimattomilla verrattuna joskus tupakoineisiin	28/70 (40 %) tupakoimattomista on M+ 47/716 (7 %) joskus tupakoineista on M+
Histologia	< 0,0001	4,4 kertaa suurempi todennäköisyys, 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 todennäköisyys naisilla verrattuna miehiin	40/235 (17 %) naisista on M+ 35/551 (6 %) miehistä on M+

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettuna gefitinibin imeytyminen on kohtalaisen hidasta ja huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan yleensä 3–7 tunnin kuluttua annosta. 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 tilanteessa 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 solukalvon kuljettajaproteiinin Pgp:n substraatti.

Biotransformaatio

In vitro -tiedot viittaavat siihen, että gefitinibin oksidatiiviseen metaboliaan osallistuvat pääasiassa sytokromi P450:n CYP3A4- ja CYP2D6-isoentsyymit.

In vitro -tutkimukset viittaavat siihen, että gefitinibi estää vain vähän CYP2D6:ta. Gefitinibillä ei ole havaittu eläintutkimuksissa entsyymejä indusoivia vaikutuksia 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 hiiressä. Sen vuoksi on pidetty epätodennäköisenä, että se myötävaikuttaisi gefitinibin kliiniseen aktiiviteettiin.

O-desmetyyligefitinibin muodostuminen on osoittautunut olevan CYP2D6-välitteistä *in vitro*. CYP2D6:n roolia gefitinibin metabolisessa puhdistumassa on arvioitu kliinisessä tutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla, jotka genotyyppitettiin CYP2D6-statuksen suhteen. Heikot metaboloijat eivät tuottaneet mitattavia O-desmetyyligefitinibin pitoisuuksia. Gefitinibialtistuksen erot olivat suuria sekä nopeilla että hitailla metaboloijilla ja altistusastot olivat osin päällekkäisiä, mutta keskimääräinen altistuminen gefitinibille oli kaksinkertaista hitaiden metaboloijien ryhmässä. Suurempi keskimääräinen altistus henkilöillä, joilla ei ole lainkaan CYP2D6-aktiivisuutta, 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 kokonaisplasmapuhdistuma on noin 500 ml/min ja keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika 41 tuntia. Gefitinibin annostelu kerran vuorokaudessa aiheuttaa 2–8-kertaisen kumuloidumisen siten, että vakaan tilan altistus saavutetaan 7–10 annoksen jälkeen. Vakaassa tilassa verenkierrossa olevat plasmapitoisuudet säilyvät tyypillisesti 2–3-kertaisina 24 tunnin antovälin ajan.

Erityisryhmät

Syöpäpotilailla populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä ei ole havaittu suhdetta ennustetun vakaan tilan pienimmän pitoisuuden ja potilaan iän, painon, sukupuolen, etnisen alkuperän tai kreatiiniinipuhdistuman (yli 20 ml/min) välillä.

Maksan vajaatoiminta

Faasin I avoimessa tutkimuksessa potilailla, 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 gefitinibille. Yhdelläkään potilaalla ei ollut syöpää, kaikilla oli maksakirroosi ja joillakin hepatiitti. Systeemisen altistumisen lisääntymisellä saattaa olla kliinistä merkitystä, koska haittavaikutuksilla on yhteys annokseen ja gefitinibialtistukseen.

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-arvon, AFOS-arvon ja bilirubiiniarvon Common Toxicity Criteria [CTC] -asteiden mukaisesti). Ilmeni, että päivittäisen gefitinibin annostelun (250 mg) jälkeen vakaan tilan saavuttamiseen kulunut aika, kokonaispuhdistuma plasmasta (C_{maxSS}) ja vakaan tilan altistus (AUC_{24SS}) olivat samankaltaisia potilailla, joiden maksan toiminta oli normaali, kuin potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta. Tiedot neljästä potilaasta, joilla oli maksametastaasiin aiheuttama vaikea maksan vajaatoiminta, viittaavat siihen, että vakaan tilan altistus näillä potilailla on myös vastaavanlainen kuin potilailla, joilla maksan toiminta on normaali.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Seuraavia haittavaikutuksia ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu eläinkokeissa kliinistä käyttöä vastaavilla altistustasoilla ja ne saattavat olla kliinisessä käytössä merkittäviä:

- Sarveiskalvoepiteelin atrofia ja sarveiskalvon läpikuultavuus
- 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 vuorokausiannoksella 20 mg/kg.

Julkaistut tutkimukset ovat osoittaneet, että geneettisesti muunnelluille hiirille, joilta puuttuu EGFR-ekspresso, ilmaantui kehityshäiriöitä, jotka liittyivät eri elimien, kuten iho, ruoansulatuskanava ja keuhkot, epiteelin kypsymättömyyteen. Kun gefitinibiä annosteltiin rotille organogeneesin aikana, sen ei havaittu vaikuttavan alkion- eikä sikiönkehitykseen suurimmalla vuorokausiannoksella 30 mg/kg, mutta kaniinilla sikiön paino pieneni vuorokausiannoksella 20 mg/kg ja sitä suuremmalla vuorokausiannoksella. Kummallakaan lajilla ei havaittu lääkeaineen aiheuttamia epämuodostumia. Kun lääkeainetta annettiin rotille koko tiineyden ajan poikimiseen asti, poikasten eloonjääminen aleni vuorokausiannoksella 20 mg/kg.

Kun imettäville rotille annettiin suun kautta C-14-leimattua gefitinibiä 14 vuorokautta 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 ilmaantuvuuden kasvu sekä naarasrotilla mesenteeristen imusolmukkeiden hemangiosarkoomien ilmaantuvuuden

suureneminen pelkästään suurimmalla annoksella (10 mg/kg/vrk). Hepatosellulaarisia adenoomia havaittiin myös kaksi vuotta kestäneissä karsinogeenisuustutkimuksissa hiirillä, ja niissä osoitettiin pieni löydöksen ilmaantuvuuden 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 tunneta.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Natriumlauryylisulfaatti
Laktoosimonohydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Povidoni
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu
Makrogoli
Talkki
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Perforoitu tai perforoimaton OPA/Al/PVC-Al-läpipainopakkaus.

Pakkauskoot:

30 tai 30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

35781

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.12.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.3.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Gefitinib Orion 250 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 250 mg gefitinib.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 164 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Tabletterna är bruna, runda, bikonvexa dragerade tabletter (med en längd på ungefär 11 mm), märkta med G9FB 250 på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Den rekommenderade doseringen av Gefitinib Orion 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 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 keratininclearance ≤ 20 ml/min och försiktighet bör iakttas 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 gefitinib-behandlingen avbrytas och en alternativ behandling övervägas.

Administreringsätt

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 60 minuter). Skölj glaset med ett halvt glas vatten som också ska drickas upp. Dispersionen kan även administreras genom en nasogastrisk sond eller gastrostomi-sond.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

När Gefitinib Orion 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 Orion avbrytas och patienten omedelbart undersökas. Om ILD bekräftas ska behandlingen med Gefitinib Orion avbrytas och patienten behandlas adekvat.

I en japansk farmakoepidemiologisk fallkontroll-studie 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 eller kemoterapi): rökning, sänkt funktionsklass (PS ≥ 2), reducerad normal lunga bekräftad med datortomografi (≤ 50 %), nyligen diagnostiserad 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

Avvikelse 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 metabolismen 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 metabolism 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 gefitinib-biverkningar (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 ska 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.

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).

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 symtomen inte försvinner eller om symtomen 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.

Hjälpämnen

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Gefitinib metaboliseras via cytokrom P450-isoenzym CYP3A4 (huvudsakligen) och 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 en 80 %-ig 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 en 35 %-ig 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 Orion 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 Orion. Patienter som upplever detta symptom ska därför vara försiktiga med att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Övergripande sammanfattning av biverkningar

Sammanlagda data från ISEL, INTEREST och IPASS fas III-studierna (2 462 patienter behandlade med gefitinib) 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).

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.	
		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 Allergiska reaktioner (1,1 %), inklusive angioödem och urtikaria	
		Mindre vanliga	Palmar-plantar erytrodysestesi syndrom
		Sällsynta	Bullösa sjukdomar, inklusive toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom och erythema multiforme Kutan vaskulit
	Njuror och urinvägar	Vanliga	Asymptomatiska höjningar av laboratorievärden för blod-kreatinin. Proteinuri Cystit
Sällsynta			Hemorragisk cystit
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 laboratorieparametrarna.

* 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 gefitinib-gruppen jämfört med 1,1 %, 8 patienter, i docetaxel-gruppen. 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 med carboplatin/paclitaxel 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 IRESSA mot 1,4 % för behandling med carboplatin/paclitaxel.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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 gefitinib-exponeringen 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.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) tyrosinkinashämmare, 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-molekyllhämmer av den epidermala tillväxtfaktorreceptorns tyrosinkinasa och är en effektiv behandling för patienter med tumörer med aktiverande mutationer av EGFR-tyrosinkinasa-domänen 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 duplettkeoterapi (WJTOG3405). Responsdata för gefitinib hos patienter med mindre vanliga mutationer är mer begränsad; den tillgängliga datan indikerar att G719X, L861Q och S7681 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, 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 % (CI)	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 adenocarcinomhistologi 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 carboplatin/paclitaxel från IPASS-studien

Population	N	Objektiv Svansfrekvens 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-mutationsnegativa	176	1,1 % vs 23,5 % [-35,5 %, -13,3 %]	HR 2,85 [2,05; 3,98] 1,5 m vs 5,5 m p < 0,0001	HR 1,18 [0,86; 1,63] 11,2 m vs 12,7 m
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 jämfört med carboplatin/paclitaxel

b "m" är medianvärdet i månader. Siffror inom hakparenteser är 95 % konfidensintervall för HR

N Antal randomiserade patienter

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

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

Tabell 4. Utfall i livskvalitet för gefitinib jämfört med carboplatin/paclitaxel 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 IRESSA jämfört med carboplatin/paclitaxel

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 överlägsenhet med avseende på progressionsfri överlevnad, objektiv svansfrekvens, 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-tyrosinkinas.

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. Effektnät för gefitinib jämfört med docetaxel från INTEREST-studien

Population	N	Objektiv svarsfrekvens och 95 % CI 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-mutations-positiva	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-mutations-negativa	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	1143	6,2 % vs 7,3 % [-4,3 %, 2,0 %]	HR 1,12 [0,98; 1,28] 2,0 m vs 2,7 m p = 0,1041	HR 1,01 [0,89; 1,14] 6,9 m vs 6,9 m p = 0,9259

^a Presenterade värden är för gefitinib jämfört med docetaxel.

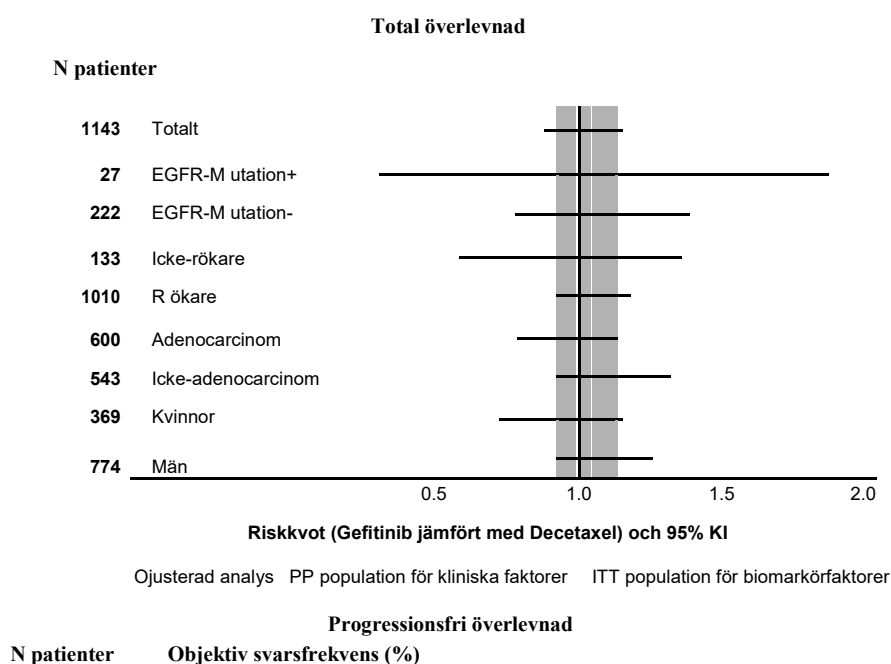
^b "m" är medianvärdet i månader. Siffror inom hakparenteser är 96 % konfidensintervall för total överlevnad HR i hela populationen, annars 95 % konfidensintervall för HR

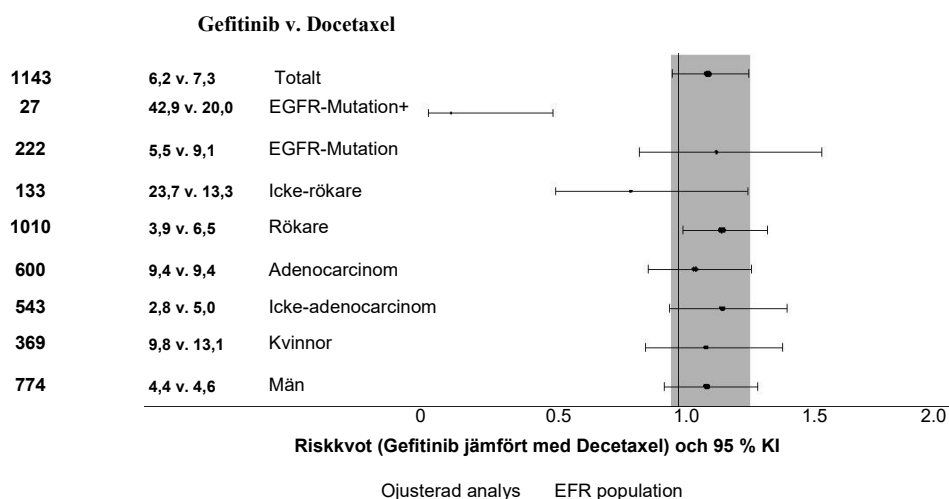
^c Hela konfidensintervallet är under fördefinierad non-inferioritetsgräns på 1,154

N Antal randomiserade patienter

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

Figur 1 och 2. Effektnät 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 förlängde inte överlevnaden i hela populationen. Utfallet i överlevnad varierade beroende på rökstatus och etnicitet (se Tabell 6).

Tabell 6. Effekttutfall för gefitinib jämfört med placebo från ISEL-studien

Population	N	Objektiv svarsfrekvens och 95 % CI för skillnaden mellan behandlingar ^a	Tid till behandlings-svikt ^{ab}	Primärt 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 jämfört med placebo.
^b "m" är medianvärdet i månader. Siffror inom hakparenteser är 95 % konfidensintervall för HR
^c Stratifierad log-rank test för hela populationen; annars cox proportionella riskmodell
^d Asiatick 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).

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, adenocarcinomhistologi 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). Asiatick 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 adenocarcinom än i icke-adenocarcinom	63/396 (16 %) av patienterna med adenocarcinomhistologi är M+ 12/390 (3 %) av patienterna med icke-adenocarcinomhistologi 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 tumörcelltillväxt 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 fosfatas 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 epiteliale 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 C-14-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

Natriumlaurilsulfat
Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Povidon
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

Tabletthölje

Polyvinylalkohol- delvis hydrolyserad
Makrogol
Talk
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)

Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Perforerad eller operforerad OPA/PVC/aluminiumblister.

Förpackningsstorlekar:

30 eller 30 x 1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

35781

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28.12.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.3.2021