

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Gefitinib Mylan 250 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 250 mg gefitinib.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 161 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Brune, runde, bikonvekse filmdrasjerte tabletter med en størrelse på omkring 11,1 mm × 5,6 mm og merket med «250» på den ene siden og umerket på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Gefitinib Mylan er indisert som monoterapi for behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med aktiverende mutasjoner i EGFR-TK (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Gefitinib Mylan skal startes og følges opp av en lege som har erfaring med bruk av kreftbehandlinger.

Dosering

Anbefalt dosering av Gefitinib Mylan er én 250 mg tablett daglig. Dersom en dose glemmes, skal den tas så snart pasienten husker den. Dersom det er mindre enn 12 timer til neste dose, skal pasienten ikke ta den glemte dosen. Pasienter skal ikke ta en dobbelt dose (to doser på samme tid) som erstatning for glemt dose.

CYP2D6 langsomme omsettere (poor metabolizers)

Ingen spesifikk dosejustering er anbefalt hos pasienter med kjent genotype for dårlig CYP2D6-metabolisering, men disse pasientene skal overvåkes nøye for bivirkninger (se pkt. 5.2).

Dosejustering på grunn av toksisitet

Pasienter med dårlig tolerert diaré eller med hudbivirkninger kan håndteres ved å gis et kort (opptil 14 dager) avbrudd i behandlingen, etterfulgt av gjenoppstart av dosen på 250 mg (se pkt. 4.8). For pasienter som ikke tåler behandling etter avbrudd i terapi, skal behandling med gefitinib seponeres og alternativ behandling bør vurderes.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Gefitinib Mylan hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det er ingen relevant bruk av gefitinib i den pediatriske populasjonen ved indikasjon av NSCLC.

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh B eller C) på grunn av cirrhose har økt plasmakonsentrasjon av gefitinib. Disse pasientene skal monitoreres nøye for uønskede bivirkninger. Plasmakonsentrasjoner økte ikke hos pasienter med økt aspartattransaminase (AST), alkalisk fosfatase eller bilirubin på grunn av levermetastaser (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon ved kreatininclearance > 20 ml/min. Kun begrensede data er tilgjengelig hos pasienter med kreatininclearance ≤ 20 ml/min og forsiktighet er anbefalt hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

Eldre

Ingen dose justering er nødvendig på bakgrunn av pasientens alder (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Gefitinib Mylan er til oral bruk. Tabletten kan tas med eller uten mat, til omtrent samme tid hver dag. Tabletten kan svelges hel med litt vann eller hvis dosering av hel tablett ikke er mulig, kan tablettene løses opp i vann (uten kullsyre). Ingen andre væsker skal brukes.

Uten å knuse den, legg tabletten i et halvt glass drikkevann. Rør rundt i glasset nå og da til tabletten er oppløst (dette kan ta opptil 20 minutter). Oppløsningen skal drikkes umiddelbart etter at tabletten har løst seg opp (det vil si innen 60 minutter). Skyll glasset med et halvt glass vann og drikk så dette vannet. Oppløsningen kan også administreres via en nasogastrisk eller gastrostomi sonde.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Når Gefitinib Mylan vurderes som en behandling av lokalavansert eller metastatisk NSCLC er det viktig at man prøver å undersøke EGFR-mutasjonstatus i tumorvevet for alle pasienter. Dersom en celleprøve fra tumor ikke er mulig å vurdere kan sirkulerende tumor DNA (ctDNA) fra en blodprøve (plasma) brukes.

Kun robuste, pålitelige og sensitive test(er) som er vist anvendbare for å bestemme EGFR-mutasjonsstatus i tumorer eller ctDNA bør brukes for å unngå falske negative eller falske positive målinger (se pkt. 5.1).

Interstitiell lungesykdom (ILS)

ILS, som kan oppstå akutt, har vært observert hos 1,3 % av pasienter som får gefitinib, og enkelte tilfeller har vært fatale (se pkt. 4.8). Hvis pasienter opplever forverring av respiratoriske symptomer som dyspné, hoste og feber, bør behandlingen med Gefitinib Mylan avbrytes og undersøkelser av pasienten raskt igangsettes. Hvis ILS bekreftes, bør Gefitinib Mylan seponeres og pasienten gis adekvat behandling.

I en japansk farmakoepidemiologisk case control-studie hos 3159 pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som fikk gefitinib eller kjemoterapi og som ble fulgt opp i 12 uker, ble følgende risikofaktorer for å utvikle ILS (uavhengig av hvorvidt pasienten fikk gefitinib eller kjemoterapi) identifisert: røyking, dårlig funksjonstilstand ($PS \geq 2$), CT-undersøkelse som viser redusert normal lunge (≤ 50 %), nylig diagnostisert NSCLC (< 6 måneder), pre-eksisterende ILS, alder (≥ 55 år) og samtidig hjertesykdom. En økt risiko for ILS med gefitinib relativt til kjemoterapi ble sett primært under de første 4 ukene av behandlingen (justert OR 3,8; 95 % KI 1,9 til 7,7); deretter var den relative risikoen lavere (justert OR 2,5; 95 % KI 1,1 til 5,8). Risiko for død blant pasienter som utviklet ILS under behandling med gefitinib eller kjemoterapi var høyere hos pasienter med følgende risikofaktorer: røyking, CT-undersøkelse som viser redusert normal lunge (≤ 50 %), pre-eksisterende ILS, alder (≥ 65 år) og store områder (≥ 50 %) som adhererer til pleura.

Levertoksisitet og nedsatt leverfunksjon

Unormale leverfunksjonstester (inkludert økning av alaninaminotransferase, aspartataminotransferase, bilirubin) har blitt observert, men det er mindre vanlig ved uttrykk som hepatitt (se pkt. 4.8).

Det har vært enkelte rapporter om leversvikt som i noen tilfeller hadde dødelig utgang.

På grunnlag av dette anbefales jevnlig tester av leverfunksjon. Gefitinib skal brukes med forsiktighet ved mild til moderat endret leverfunksjon. Seponering bør overveies hvis endringene er store.

Nedsatt leverfunksjon på grunn av cirrhose har vist seg å føre til økt plasmakonsentrasjon av gefitinib (se pkt. 5.2).

Interaksjoner med andre legemidler

CYP3A4-induktorer kan øke metabolismen av gefitinib og senke plasmakonsentrasjonen av gefitinib. Derfor kan samtidig bruk av CYP3A4-induktorer (f.eks. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, barbiturater eller naturlegemidler som inneholder johannesurt/*Hypericum perforatum*) redusere effekten av behandling med gefitinib, og skal derfor unngås (se pkt. 4.5).

Hos individuelle pasienter som er CYP2D6 langsomme omsettere, kan behandling med en potent CYP3A4-hemmer føre til økte plasmanivåer av gefitinib. Ved oppstart av behandling med en CYP3A4-hemmer skal pasienter monitoreres nøye for bivirkninger av gefitinib (se pkt. 4.5).

Økning av internasjonal normalisert ratio (INR) og/eller blødninger har blitt rapportert hos enkelte pasienter som behandles med warfarin sammen med gefitinib (se pkt. 4.5). Pasienter som behandles med warfarin og gefitinib samtidig bør monitoreres jevnlig for endringer i protrombintid (PT) eller INR.

Legemidler som forårsaker signifikant og vedvarende økning i gastrisk pH, slik som protonpumpehemmere og H₂-antagonister, kan redusere biotilgjengligheten og plasmakonsentrasjonen av gefitinib, og kan derfor redusere effekten. Dersom antacida tas jevnlig tett opp til administrasjon av gefitinib, kan dette ha samme effekt (se pkt. 4.5 og 5.2).

Data fra kliniske fase II-studier der gefitinib og vinorelbin ble brukt samtidig antyder at gefitinib kan øke nøytropeni-effekten av vinorelbin.

Laktose

Gefitinib Mylan inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

Ytterligere forsiktighetsregler ved bruk

Pasienter skal oppfordres til å oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart dersom de opplever alvorlig eller vedvarende diaré, kvalme, oppkast eller anoreksi da disse indirekte kan føre til dehydrering. Disse symptomene bør håndteres slik det er klinisk indisert (se pkt. 4.8).

Pasienter som har tegn og symptomer som kan tyde på keratitt som akutt eller forverring av: øyebetennelse, lakrimasjon, lysømfintlighet, tåkesyn, øyesmerter og/eller rødt øye skal straks henvises til en spesialist i oftalmologi.

Dersom diagnosen ulcerøs keratitt blir bekreftet, bør behandling med gefitinib avbrytes. Dersom symptomene ikke forsvinner eller dersom symptomene kommer tilbake ved reintroduksjon av gefitinib, bør permanent seponering vurderes.

I en klinisk fase I/II-studie som undersøkte behandling med gefitinib og stråleterapi hos barn og ungdom nylig diagnostisert med hjernestammegliom eller ukomplett resektert supratentorielt malignt gliom, ble 4 tilfeller (1 fatalt) av CNS-blødninger rapportert blant 45 inkluderte pasienter. Et annet tilfelle av CNS-blødning har blitt rapportert hos et barn med ependymom fra en studie med gefitinib alene. En økt risiko for cerebral blødning hos voksne pasienter med NSCLC som behandles med gefitinib har ikke blitt fastslått.

Gastrointestinal perforering har blitt rapportert hos pasienter som tar gefitinib. I de fleste tilfellene er dette forbundet med andre kjente risikofaktorer inkludert samtidig medisinerings slik som steroider eller NSAIDs, underliggende tidligere GI ulcerasjon, alder, røyking eller metastaser i tarmen på perforeringsstedene.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metabolismen av gefitinib skjer via cytokrom P450 isoenzymet CYP3A4 (hovedsakelig) og via CYP2D6.

Virkestoff som kan øke plasmakonsentrasjonen av gefitinib

In vitro-studier har vist at gefitinib er et substrat for p-glykoprotein (P-gp). Tilgjengelige data antyder ingen kliniske konsekvenser av dette *in vitro*-funnet.

Substanser som hemmer CYP3A4 kan redusere clearance av gefitinib. Samtidig administrasjon med potente hemmere av CYP3A4 aktivitet (f.eks. ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, protease hemmere, klaritromycin, telithromycin) kan øke plasmakonsentrasjonen av gefitinib. Denne økningen kan være klinisk relevant, da bivirkninger er relatert til dose og eksponering. Økningen kan være høyere hos enkelte pasienter som er CYP2D6 langsomme omsettere. Forbehandling med itraconazol (en potent CYP3A4-hemmer) resulterte i en 80 % økning av gjennomsnittlig AUC for gefitinib hos friske frivillige. I situasjoner med samtidig behandling med potente hemmere av CYP3A4, skal pasienten monitoreres nøye med hensyn på gefitinib bivirkninger.

Det foreligger ingen data på samtidig behandling med hemmere av CYP2D6, men potente hemmere av dette enzymet kan føre til økt plasmakonsentrasjon av gefitinib i CYP2D6 raske omsettere (extensive metabolizers) med ca. en fordobling (se pkt. 5.2). Dersom samtidig behandling med potente CYP2D6 hemmere blir innledet, skal pasienten monitoreres nøye med hensyn på gefitinib bivirkninger.

Virkestoff som kan redusere plasmakonsentrasjonen av gefitinib

Substanser som inducerer CYP3A4 aktivitet kan øke metabolismen og senke plasmakonsentrasjonen av gefitinib og dermed redusere effekten av gefitinib. Samtidig bruk av legemidler som inducerer CYP3A4 (f.eks. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, barbiturater eller johannesurt, *Hypericum perforatum*) skal unngås. Forbehandling med rifampicin (en kjent CYP3A4-induktor) hos friske frivillige reduserte gjennomsnittlig AUC for gefitinib med 83 % (se pkt. 4.4).

Substanser som fører til signifikant vedvarende økning av gastrisk pH kan redusere plasmakonsentrasjonen av gefitinib og dermed redusere effekten av gefitinib. Høye doser av hurtigvirkende antacida kan ha en lignende effekt dersom de jevnlig tas tett opp til administrasjon av gefitinib. Samtidig administrering av ranitidin i doser som medførte vedvarende økning av gastrisk pH ≥ 5 resulterte i en 47 % reduksjon av gjennomsnittlig AUC for gefitinib hos friske frivillige (se pkt. 4.4 og 5.2).

Virkestoff som kan få plasmakonsentrasjonen forandret av gefitinib

In vitro-studier har vist at gefitinib har begrenset potensiale for å hemme CYP2D6. I en klinisk studie ble gefitinib gitt samtidig med metoprolol (et CYP2D6-substrat). Dette resulterte i en 35 % økning i eksponering av metoprolol. En slik økning kan potensielt være relevant for CYP2D6 substrater med smalt terapeutisk vindu. Når bruk av CYP2D6 substrater vurderes i kombinasjon med gefitinib, skal en dosemodifisering av CYP2D6 substratet vurderes, spesielt for produkter med smalt terapeutisk vindu.

Gefitinib hemmer transportproteinet BCRP *in vitro*, men den kliniske relevans av dette funnet er ikke kjent.

Andre potensielle interaksjoner

INR økninger og/eller blødninger har vært rapportert hos pasienter som samtidig behandles med warfarin (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder skal rådes til ikke å bli gravide under behandling.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av gefitinib hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risiko for mennesker er ukjent. Gefitinib Mylan skal ikke brukes under graviditet dersom det ikke er strengt nødvendig.

Amming

Det er ukjent om gefitinib skilles ut i morsmelk hos mennesker. Gefitinib og metabolitter av gefitinib akkumuleres i melk hos diegivende rotter (se pkt. 5.3). Gefitinib er kontraindisert ved amming, og derfor skal amming opphøre ved behandling med gefitinib (se pkt. 4.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Asteni er rapportert under behandling med gefitinib. Pasienter med dette symptomet bør derfor vise forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I det samlede datasettet fra de kliniske fase III-studiene ISEL, INTEREST og IPASS (2462 pasienter behandlet med gefitinib) er de hyppigst rapporterte bivirkningene diaré og hudreaksjoner (inkludert utslett, akne, tørr hud og pruritus), som oppstår hos mer enn 20 % av pasientene. Bivirkningene oppstår vanligvis innen den første måneden av behandlingen og er vanligvis reversible. Rundt 8 % av pasientene fikk alvorlige bivirkninger («common toxicity criteria» (CTC) grad 3 eller 4). Omtrent 3 % av pasientene avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger.

Interstitiell lungesykdom (ILS) har forekommet hos 1,3 % av pasientene, ofte alvorlig (CTC grad 3–4). Fatale tilfeller er rapportert.

Bivirkningstabell

Sikkerhetsprofilen presentert i tabell 1 er basert på kliniske studier og erfaringer med gefitinib etter markedsføring. Bivirkninger har blitt fordelt i de forskjellige frekvenskategoriene i tabell 1 basert på forekomsten av sammenlignbare rapporter om bivirkninger i samleanalysen fra kliniske fase III-studier ISEL, INTEREST og IPASS (2462 pasienter behandlet med gefitinib).

Frekvenser av bivirkninger er definert som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 – Bivirkninger

Bivirkninger inndelt etter organklasser og frekvens		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Anoreksi, mild eller moderat (CTC-grad 1 eller 2).

Øyesykdommer	Vanlige	Konjunktivitt, blefaritt, og tørre øyne*, hovedsakelig mild (CTC-grad 1).
	Mindre vanlige	Korneaerosjon, reversibel og enkelte ganger assosiert med avvikende vekst av øyevipper. Keratitt (0,12 %)
Karsykdommer	Vanlige	Blødninger, som neseblødning og hematuri.
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Interstitiell lungesykdom (1,3 %), ofte alvorlig (CTC-grad 3–4). Fatale tilfeller er rapportert.
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré, oftest mild eller moderat (CTC-grad 1 eller 2).
		Oppkast, oftest mild eller moderat (CTC-grad 1 eller 2).
		Kvalme, oftest mild (CTC-grad 1).
		Stomatitt, hovedsakelig mild (CTC-grad 1).
	Vanlige	Dehydrering, som følge av diaré, kvalme, oppkast eller anoreksi.
		Munntørrehet*, hovedsakelig mild (CTC-grad 1).
Mindre vanlige	Pankreatitt	
	Hull i tarmen eller magesekken (gastrointestinal perforering)	
Sykdommer i lever og galleveier	Svært vanlige	Økning i alaninaminotransferase, hovedsakelig mild til moderat.
	Vanlige	Økning i aspartataminotransferase, hovedsakelig mild til moderat.
		Økning i total bilirubin, hovedsakelig mild til moderat.
	Mindre vanlige	Hepatitt**
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Hudreaksjoner, hovedsakelig mild eller moderat (CTC-grad 1 eller 2) pussfylt utslett, noen ganger kløende med tørr hud inkl. sprukken hud, på en erytematøs overflate.
		Neglesykdommer
	Vanlige	Håravfall
		Allergiske reaksjoner (1,1 %), inkludert angioødem og urtikaria.
	Mindre vanlige	Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom
	Sjeldne	Bulløs tilstand inkl. toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnson syndrom og erythema multiforme.
		Kutan vaskulitt
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Asymptomatisk økning av blodkreatinin.
		Proteinuri
		Cystitt
	Sjeldne	Hemoragisk cystitt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Asteni, hovedsakelig mild (CTC-grad 1).
	Vanlige	Feber

Frekvensen av bivirkninger forbundet med unormale laboratorieverdier er basert på pasienter med en endring fra baseline på 2 eller flere CTC-grader i de aktuelle laboratorieparametere.

*Denne bivirkningen kan forekomme i forbindelse med andre tilstander av tørrhet (hovedsakelig hudreaksjoner) som har blitt sett med gefitinib.

**Dette omfatter enkelte rapporter om leversvikt som i noen tilfeller hadde dødelig utgang.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Interstitiell lungesykdom (ILS)

I INTEREST-studien var forekomsten av ILS-hendelser 1,4 % (10) pasienter i gefitinib gruppen versus 1,1 % (8) pasienter i docetaxel gruppen. En ILS-hendelse var fatal, og denne forekom hos en pasient som fikk gefitinib-behandling.

I ISEL-studien var forekomsten av ILS-hendelser i totalpopulasjonen ca. 1 % i begge behandlingsarmer. Størsteparten av de rapporterte ILS-hendelsene var fra pasienter med asiatisk etnisitet, og ILS-forekomsten blant pasienter med asiatisk etnisitet som fikk behandling med gefitinib og placebo var henholdsvis ca. 3 % og 4 %. En ILS-hendelse var fatal, og denne oppsto hos en pasient som fikk placebo.

I en overvåkningsstudie etter markedsføring i Japan (3350 pasienter) var andelen ILS-hendelser hos pasienter som ble behandlet med gefitinib, 5,8 %. Andelen av ILS-hendelser med fatalt utfall var 38,6 %.

I en åpen klinisk fase III-studie (IPASS) med 1217 pasienter der man sammenlignet gefitinib med karboplatin/paklitaxel kjemoterapi i 1. linje behandling av selekterte pasienter med avansert NSCLC i Asia, var forekomsten av ILS hendelser 2,6 % i behandlingsarmen med gefitinib versus 1,4 % i behandlingsarmen med karboplatin/paklitaxel.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk behandling ved overdosering av gefitinib. I kliniske fase I-studier ble imidlertid et begrenset antall pasienter behandlet med daglige doser opp til 1000 mg. Økning i frekvens og alvorlighetsgrad av enkelte bivirkninger ble observert, hovedsakelig diaré og utslett. Overdoseassosierte bivirkninger bør behandles symptomatisk, særlig bør alvorlig diaré behandles som klinisk indisert. I en studie ble et begrenset antall pasienter behandlet ukentlig med doser fra 1500 mg til 3500 mg. I denne studien økte ikke gefitinibeksposeringen med doseøkning, bivirkningenes alvorlighetsgrad var hovedsakelig mild til moderat og var i tråd med den kjente sikkerhetsprofilen til gefitinib.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01EB01

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter.

Cellevekst og proliferasjon for normale celler og kreftceller er i hovedsak drevet av epidermal vekstfaktor (Epidermal Growth Factor, EGF) og reseptoren (EGFR [HER1; ErbB1]). En aktiverende mutasjon i EGFR er en viktig faktor som fremmer tumorcellevekst, blokkering av apoptose, økning i produksjonen av angiogenetiske faktorer og fasilitering av metastatiske prosesser i en kreftcelle.

Gefitinib er et lite molekyl som selektivt hemmer epidermal vekstfaktorreseptor med tyrosinkinaseaktivitet og er en effektiv behandling for pasienter som har svulster med aktiverende mutasjoner i EGFR tyrosinkinase-domenet uavhengig av terapilinje. Ingen klinisk relevant aktivitet er vist hos pasienter med kjent EGFR-mutasjonsnegative svulster.

Vanlige aktiverende EGFR-mutasjoner (ekson 19 delesjoner; L858R) har robuste responsdata som understøtter følsomhet for gefitinib, som en progresjonsfri overlevelse med HR (95 % KI) på 0,489 (0,336, 0,710) for gefitinib mot behandling med to kjemoterapeutika [WJTOG3405].

Responsdata for gefitinib er mer sparsom hos pasienter med tumorer som inneholder mindre vanlige mutasjoner. Tilgjengelige data indikerer at G719X, L861Q og S7681 er følsomme mutasjoner, mens T790M alene eller ekson 20 insersjoner alene er resistensmekanismer.

Resistens

De fleste NSCLC tumorer med sensibiliserende EGFR-kinase mutasjoner vil etter hvert utvikle resistens ved behandling med gefitinib, med en median tid til sykdomsprogresjon på 1 år. Hos ca. 60 % av tilfellene, er resistens assosiert med en sekundær T790M-mutasjon der EGFR TKI rettet mot T790M kan vurderes som neste behandlingsalternativ. Andre potensielle resistensmekanismer som har blitt rapportert etter behandling med EGFR-signalblokkerende midler, inkluderer å omgå signaleringen som HER2- og MET-genamplifikasjon og PIK3CA-mutasjoner. I 5–10 % av tilfellene er det også blitt rapportert fenotypisk forandring til småcellet lungekreft.

Sirkulerende tumor DNA (ctDNA)

I IFUM-studien ble mutasjonsstatus undersøkt i prøver fra tumor og ctDNA-plasma ved hjelp av Therascreen EGFR RGQ PCR kit (Qiagen). Både ctDNA- og tumor-prøver kunne vurderes for 652 pasienter av 1060 screenede pasienter. Den objektive responsraten (ORR) hos de pasientene som var tumor og ctDNA mutasjonspositive var 77 % (95 % KI: 66 % til 86 %) og hos de som kun var tumor mutasjonspositive var ORR lik 60 % (95 % KI: 44 % til 74 %).

Tabell 2 – Oppsummering av mutasjonsstatus for tumor- og ctDNA-prøver ved baseline for alle pasienter som ble screenet og der begge prøver kunne vurderes

Mål	Definisjon	IFUM-andel % (KI)	IFUM N
Sensitivitet	Andel av tumor M+ som er M+ ved ctDNA	65,7 (55,8, 74,7)	105
Spesifisitet	Andel av tumor M som er M ved ctDNA	99,8 (99,0, 100,0)	547

Disse dataene er i samsvar med den på forhånd planlagte eksplorative undergruppeanalysen av japanske pasienter i IPASS-studien (Goto 2012). Her ble ctDNA hentet fra serum, ikke plasma, og brukt til å analysere EGFR-mutasjoner ved hjelp av EGFR Mutation Test Kit (DxS) (n = 86). I denne studien var sensitiviteten på 43,1 % og spesifisiteten var på 100 %.

Klinisk effekt og sikkerhet

Førstelingebehandling

Den randomiserte fase III-studien i førstelinge, IPASS-studien, ble utført med pasienter fra Asia¹ med avansert (stadium IIIB eller IV) NSCLC med adenokarsinom-histologi, og som var tidligere røykere som hadde røkt lite (sluttet å røyke ≥ 15 år siden og røkte ≤ 10 pakke år) eller aldri røykere (se tabell 3).

¹Kina, Hongkong, Indonesia, Japan, Malaysia, Filippinene, Singapore, Taiwan og Thailand.

Tabell 3 – Effekttutfall for gefitinib versus karboplatin/paklitaksel fra IPASS-studien

Populasjon	N	Objektive responsrater og 95 % KI for forskjeller mellom behandlingene ^a	Primært endepunkt Progresjonsfri overlevelse (PFS) ^{a,b}	Total overlevelse ^{a,b}
Total	1217	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- mutasjonspositive	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- mutasjonsnegative	176	1,1% vs 23,5% [-32,5%, -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- mutasjon ukjent	780	43,3% vs 29,2% [7,3%, 20,6%]	HR 0,68 [0,58 til 0,81] 6,6 m vs 5,8 m p<0,0001	HR 0,82 [0,70 til 0,96] 18,9 m vs. 17,2 m

a Verdier presentert er for gefitinib versus karboplatin/paklitaksel.

b «m» er medianer i måneder. Tall i klammer er 95 % konfidensintervall for HR

N Antall pasienter randomisert

HR Hazard ratio (hazard ratio < 1 favoriserer gefitinib)

Livskvalitetsresultater varierte avhengig av EGFR-mutasjonsstatus. Hos EGFR-mutasjonspositive pasienter opplevde signifikant flere pasienter behandlet med gefitinib forbedring i livskvalitet og lungkreftsymptomer versus pasienter behandlet med karboplatin/paklitaksel (se tabell 4).

Tabell 4 – Livskvalitetsutfall for gefitinib versus karboplatin/paklitaksel fra IPASS-studien

Populasjon	N	FACT-L QoL- forbedringsrate ^a %	LCS-symptomer forbedringsrate ^a %
Total	1151	(48,0 % vs 40,8 %) p=0,0148	(51,5% vs 48,5%) p=0,3037
EGFR- mutasjonspositive	259	(70,2% vs 44,5%) p<0,0001	(75,6% vs 53,9%) p=0,0003
EGFR- mutasjonsnegative	169	(14,6% vs 36,3%) p=0,0021	(20,2% vs 47,5%) p=0,0002

«Study outcome index» resultater støttet FACT-L og LCS-resultater

a Verdier presentert er for gefitinib versus karboplatin/paklitaksel.

N Antall pasienter evaluerbare for livskvalitetsanalyser.

QoL Livskvalitet (Quality of Life).

FACT L Functional assessment of cancer therapy-lung.

LSC Lung cancer subscale.

I IPASS-studien viste gefitinib svært god PFS, ORR, QoL og lindring av symptomer uten noen signifikant forskjell i total overlevelse sammenliknet med karboplatin/paklitaksel hos tidligere ubehandlede pasienter med lokalt fremskreden eller metastaserte NSCLC der tumorene inneholdt aktiverte mutasjoner av EGFR tyrosin kinase.

Tidligere behandlede pasienter

Den randomiserte fase III-studien INTEREST ble utført hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC som tidligere hadde fått platinabasert kjemoterapi. Det ble ikke observert noen statistisk signifikant forskjell mellom gefitinib og docetaksel (75 mg/m²) for total overlevelse, progresjonsfri overlevelse og objektiv responsrate i totalpopulasjonen (se tabell 5).

Tabell 5 – Effekttutfall for gefitinib versus docetaksel fra INTEREST-studien

Populasjon	N	Objektive responsrater og 95 % KI for forskjeller mellom behandlingene ^a	Progresjonsfri overlevelse ^{a,b}	Primært endepunkt total overlevelse ^{a,b}
Total	1466	9,1% vs 7,6% [-1,5 %, 4,5 %]	HR 1,04 [0,93,1,18]	HR 1,020 [0,905, 1,150]

			2,2 m vs 2,7 m p=0,4658	7,6 m vs 8,0 m p=0,7332
EGFR- mutasjonspositive	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- mutasjonsnegative	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
Ikke-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 Verdier presentert er for gefitinib versus docetaxel.

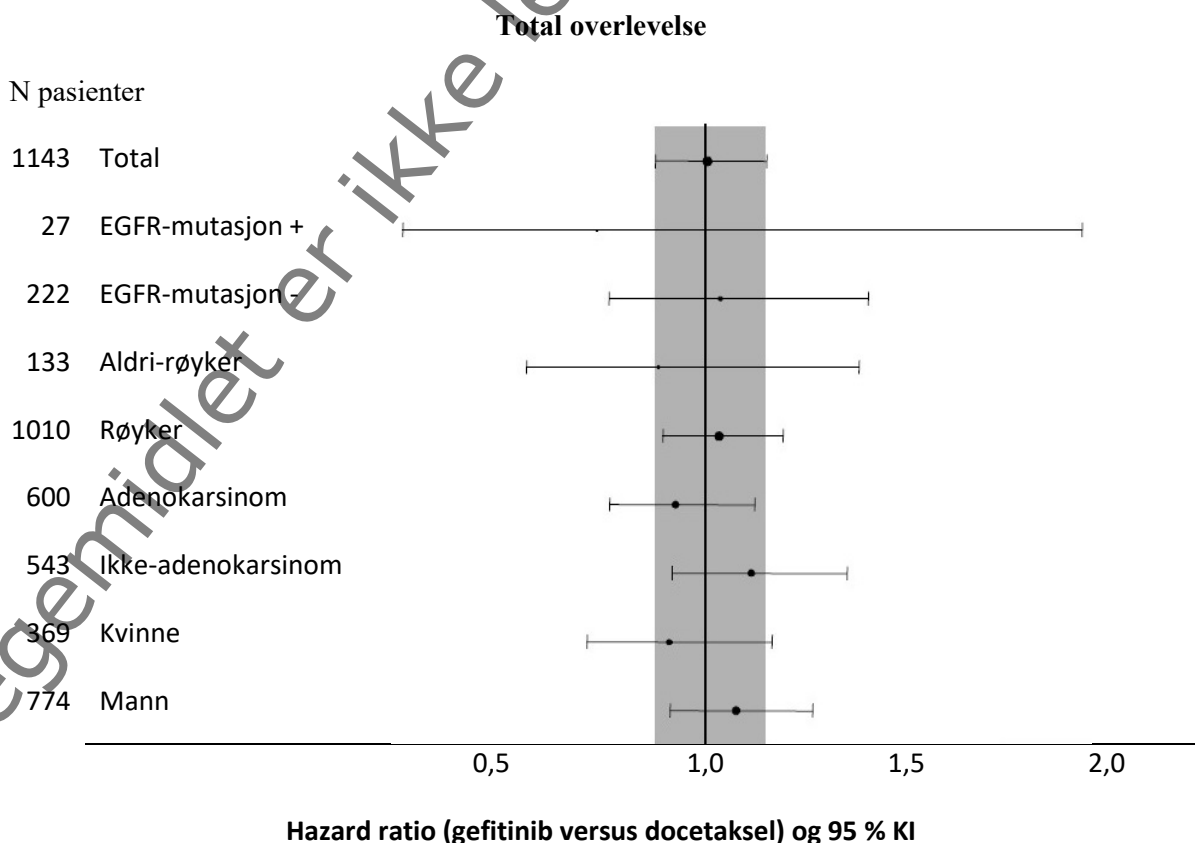
b «m» er medianer i måneder. Tall i klammer er 96 % konfidensintervall for totaloverlevelse
HR i total-populasjonen, ellers 95 % konfidensintervall for HR

c Konfidensintervall helt under non-inferiority-margin på 1,154

N Antall pasienter randomisert

HR Hazard ratio (hazard ratio < 1 favoriserer gefitinib)

Figur 1 og 2 – Utfall av effekt i undergrupper av ikke-asiatiske pasienter i INTEREST-studien (N pasienter = Antall pasienter randomisert)



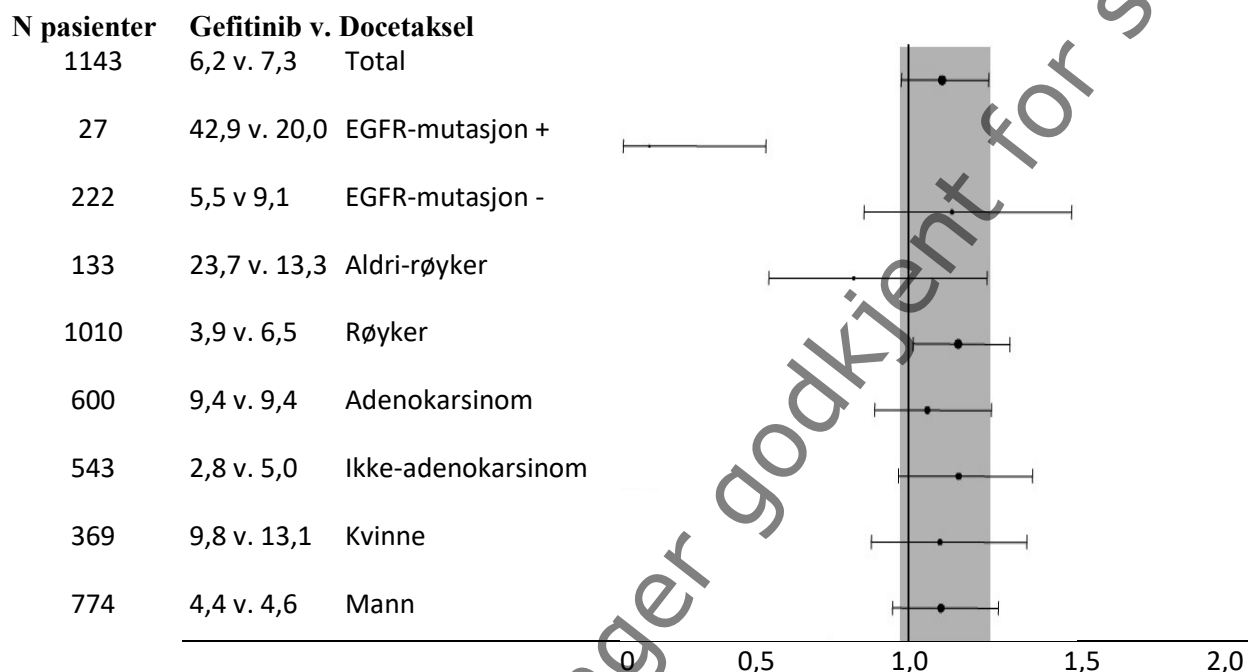
Ujustert analyse

PP-populasjon for kliniske faktorer

ITT-populasjon for biomarkørfaktorer

Progresjonsfri overlevelse

ORR (%)



Hazard ratio (gefitinib versus docetaxel) og 95 % KI

Ujustert analyse

EFR-populasjon

Den randomiserte fase III-studien ISEL ble utført hos pasienter med avansert NSCLC som hadde mottatt en eller to tidligere kjemoterapiregimer og var refraktære eller intolerante for sitt siste regime. Gefitinib pluss «best supportive care» ble sammenlignet med placebo pluss «best supportive care». Gefitinib forlenget ikke overlevelse i totalpopulasjonen. Overlevelsesutfall varierte på bakgrunn av røykestatus og etnisitet (se tabell 6).

Tabell 6 – Effekttutfall for gefitinib versus placebo fra ISEL-studien

Populasjon	N	Objektive responsrater og 95 % KI for forskjeller mellom behandlingene ^a	Tid til behandlingssvikt ^{a,b}	Primært endepunkt total overlevelse ^{a,b,c}
Total	1692	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-mutasjonspositive	26	37,5% vs 0% [-15,1%, 61,4%]	HR 0,79 [0,20, 3,12] 10,8 m vs 3,8m p=0,7382	HR NC NR vs 4,3 m

EGFR-mutasjonsnegative	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
Aldri-røyker	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
Røyker	1317	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
Asiatere ^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
Ikke-asiater	1350	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 Verdier presentert er for gefitinib versus placebo.

b «m» er medianer i måneder. Tall i klammer er 95 % konfidensintervall for HR.

c Stratifisert log-rank-test for total; ellers cox proporsjonal hazard-modell.

d Asiatisk etnisitet ekskluderer pasienter med indisk opprinnelse og refererer til raseopphavet for en pasientgruppe, og ikke nødvendigvis deres fødselssted.

N Antall pasienter randomisert

NC Ikke beregnet (Not calculated) for total overlevelse HR siden antall hendelser er for få.

NR Ikke oppnådd (Not reached)

HR Hazard ratio (hazard ratio < 1 favoriserer gefitinib).

IFUM-studien var en enarmet, multisenterstudie som ble utført hos kaukasiske pasienter (n = 106) med aktiverende, sensitiv EGFR-mutasjonspositiv NSCLC, for å bekrefte at gefitinib-aktiviteten er lignende hos kaukasiske og asiatiske populasjoner. I henhold til utprøvers gjennomgang var ORR på 70 % og PFS medianen var på 9,7 måneder. Disse dataene er lignende de som ble rapportert for IPASS-studiene.

EGFR-mutasjonsstatus og kliniske karakteristika

Kliniske karakteristika som det å aldri ha røkt, adenokarsinomhistologi og det å være kvinne, har vist seg å være uavhengige prediktorer for positiv EGFR-mutasjonsstatus i en multivariat analyse av 786 kaukasiske pasienter fra gefitinib-studier* (se tabell 7). Asiatiske pasienter har også en høyere forekomst av EGFR-mutasjonspositive tumorer.

Tabell 7 – Oppsummering av multivariat logistisk regresjonsanalyse for å identifisere faktorer som uavhengig predikerer for nærvær av EGFR-mutasjoner i 786 kaukasiske pasienter*

Faktorer som predikerer EGFR-mutasjon	p-verdi	Odds for EGFR-mutasjon	Positiv prediktiv verdi (9,5 % av hele populasjonen er EGFR-mutasjonspositive (M+))
Røykestatus	<0,0001	6,5 ganger høyere hos aldri-røykere enn hos røykere	28/70 (40 %) av aldri-røykere er M+ 47/716 (7 %) av røykere er M+
Histologi	<0,0001	4,4 ganger høyere ved adenokarsinom enn ved ikke-adenokarsinom	63/396 (16 %) av pasienter med adenokarsinom-histologi er M+. 12/390 (3 %) av pasienter med ikke-adenokarsinom-histologi er M+
Kjønn	0,0397	1,7 ganger høyere hos kvinner enn menn	40/235 (17 %) av kvinner er M+. 35/551 (6 %) av menn er M+.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrering av gefitinib, er absorpsjonen moderat langsom og maks plasmakonsentrasjon oppnås vanligvis 3 til 7 timer etter administrering. Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet er 59 % hos kreftpasienter. Eksponering for gefitinib blir ikke vesentlig endret ved matinntak. I en studie med friske frivillige der gastrisk pH ble opprettholdt over pH 5, ble gefitinibeksponeringen redusert med 47 %, sannsynligvis på grunn av nedsatt oppløsning av gefitinib i magen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Distribusjon

Gefitinib har et gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady-state på 1400 l, noe som indikerer omfattende distribusjon ut i vev. Plasmaproteinbinding er ca. 90 %. Gefitinib bindes til serumalbumin og alfa 1-syre glykoprotein.

In vitro-data indikerer at gefitinib er et substrat for membrantransportproteinet Pg-p.

Biotransformasjon

In vitro-data indikerer at CYP3A4 og CYP2D6 er de viktigste P450-isozymer involvert i den oksidative metabolismen av gefitinib.

In vitro-studier har vist at gefitinib har begrenset potensiale for å hemme CYP2D6. Gefitinib viser ingen enzym-induserende effekt i dyrestudier, og ingen signifikant hemming (*in vitro*) av andre cytokrom P450-enzymmer.

Gefitinib metaboliseres i stor grad hos mennesker. Fem metabolitter er fullstendig identifisert i ekskretorer og 8 metabolitter i plasma. Hovedmetabolitten som ble identifisert var O-desmetyl-gefitinib, som var 14 ganger mindre potent enn gefitinib ved hemming av EGFR-stimulert cellevekst, og hadde ingen hemmende effekt på kreftcellevekst hos mus. Det er derfor usannsynlig at denne vil bidra til den kliniske aktiviteten til gefitinib.

Dannelsen av O-desmetyl-gefitinib har *in vitro* blitt vist å skje via CYP2D6. Rollen til CYP2D6 i den metabolske clearance av gefitinib har vært undersøkt i en klinisk studie på friske frivillige som ble genotypet for CYP2D6-status. Hos langsomme omsettere ble det ikke produsert målbare mengder av O-desmetyl-gefitinib. Nivåene av gefitinib-eksponering oppnådd hos både langsomme og raske omsettere var høye og overlappende, men gjennomsnittlig eksponering av gefitinib var 2 ganger så høy hos gruppen med langsom metabolisme. De høyere gjennomsnitts-eksponeringene som kunne oppnås hos personer med inaktiv CYP2D6 kan være klinisk relevant, siden bivirkninger er relatert til dose og eksponering.

Eliminasjon

Gefitinib skilles ut hovedsakelig som metabolitter via feces, og renal eliminasjon av gefitinib og metabolitter utgjør mindre enn 4 % av inntatt dose.

Total plasmaclearance av gefitinib er ca. 500 ml/min, og gjennomsnittlig terminal halveringstid er 41 timer hos kreftpasienter. Administrering av gefitinib én gang daglig resulterer i 2- til 8-ganger akkumulering, der steady-state oppnås etter 7–10 doser. Ved steady-state er sirkulerende plasmakonsentrasjoner opprettholdt innenfor et 2- til 3-ganger spenn i løpet av det 24-timers doseringsintervallet.

Spesielle populasjoner

I populasjonsbaserte farmakokinetiske dataanalyser av kreftpasienter er det ikke identifisert noen sammenheng mellom antatt steady-state bunnkonsentrasjon og pasientens alder, kroppsvekt, kjønn, etnisitet eller kreatininclearance (over 20 ml/min).

Nedsatt leverfunksjon

I en åpen klinisk fase I-studie der en enkeltdose 250 mg gefitinib ble gitt til pasienter med lett, moderat eller alvorlig leversvikt forårsaket av cirrhose (ifølge Child Pugh klassifisering), så man en økning i eksponering hos alle grupper sammenlignet med friske individer i kontrollgruppen. Man så en gjennomsnittlig økning på 3,1 ganger i gefitinib-eksponering hos pasienter med moderat til alvorlig leversvikt. Ingen av pasientene hadde kreft, alle hadde cirrhose og noen hadde hepatitt. Denne økte eksponeringen kan være klinisk relevant, siden bivirkninger er relatert til dose og eksponering.

Gefitinib har vært evaluert i en klinisk studie med 41 pasienter med solide svulster og normal leverfunksjon, eller moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (klassifisert ifølge baseline Common Toxicity Criteria grader for ASAT, alkalisk fosfatase og bilirubin) forårsaket av levermetastaser. Det ble vist at etter daglig administrering av 250 mg gefitinib var tid til steady-state, total plasmaclearance ($C_{\max SS}$) og steady-state eksponering (AUC_{24SS}) tilsvarende for pasientgruppene med normal og moderat svekket leverfunksjon. Data fra 4 pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon forårsaket av levermetastaser tydet på at steady state-eksponering hos disse pasientene også er tilsvarende som hos pasienter med normal leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bivirkninger som ikke ble observert i kliniske studier, men sett i dyr eksponert for nivåer lik kliniske eksponeringsnivåer og med mulig relevans for klinisk bruk var som følger:

- Atrofi av hornhinne epitel og gjennomskinnelighet av kornea
- Renal papillær nekrose
- Hepatocellulær nekrose og eosinofil sinusoidal makrofag infiltrasjon.

Data fra ikke-kliniske (*in vitro*) studier indikerer at gefitinib har potensiale til å hemme hjertets aksjonspotensial-repolariseringsprosess (f.eks. QT-intervall). Kliniske erfaringer har ikke vist en kausal sammenheng mellom QT-forlengelse og gefitinib.

En reduksjon i fertilitet ble observert hos hunnrotter ved en dose på 20 mg/kg/døgn.

Publiserte studier har vist at genetisk modifiserte mus, som ikke uttrykker EGFR, uttrykker utviklingsmessige defekter relatert til epitel umodenhet i et mangfold av organer inkludert huden, gastrointestinaltrakten og lunger. Når gefitinib ble gitt under organogenesen, var det ingen effekt på embryoføtal utvikling hos rotter ved høyeste dose (30 mg/kg/dag), men hos kanin så man en redusert fostervekt ved 20 mg/kg/dag og over. Det var ingen misdannelser induisert av gefitinib hos noen av artene. Når gefitinib ble gitt til rotter under gestasjonsperioden og ved fødsel, så man en redusert overlevelse hos avkom ved doser på 20 mg/kg/dag.

Etter oral administrering av C14 merket gefitinib til rotter 14 dager post partum var konsentrasjonen av radioaktivitet i melk 11–19 ganger høyere enn i blod.

Gefitinib viste ikke genotoksisk potensial.

En 2-årig karsinogenitetsstudie hos rotter resulterte i en liten, men statistisk signifikant økt forekomst av hepatocellulært adenom hos begge kjønn, og av mesenterisk lymfeknute-angiosarkom hos hunnrotter, kun ved høyeste dose (10 mg/kg/dag). Hepatocellulært adenom ble også observert i en 2-årig karsinogenitetsstudie hos mus, der en så en liten økning i forekomsten hos hannmus ved mellomdose, og hos begge kjønn ved høydose. Effekten var statistisk signifikant for hannmusene, men ikke for hannmusene.

Ved ikke-effekt-nivåer i både mus og rotter var det ingen margin i forhold til klinisk eksponering. Den kliniske relevansen for disse funnene er ukjent.

Resultater av en *in vitro*-fototoksisk studie viste at gefitinib kan ha fototoksisk potensial.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose (101)
Krysspovidon (type A)
Povidon (K30)
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering

Polyvinylalkohol (E1203)
Makrogol 4000 (E1521)
Talkum (E553b)
Titandioksid (E171)
Jernoksid, rødt (E172)
Jernoksid, gult (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterbrett av PVC/PVDC/aluminium i esker med 30 tabletter, filmdrasjerte.
Perforerte endoseblister av PVC/PVDC/aluminium i esker med 30 × 1 tabletter, filmdrasjerte.

Blisterpakningene kan være pakket inn i aluminiumsposer.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1321/001

EU/1/18/1321/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. september 2018

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Ardena Pamplona S.L.
Polígono Mocholí
C/ Noáin, Nº 1
31110 Noáin (Navarra)
Spania

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelsen av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Gefitinib Mylan 250 mg tabletter, filmdrasjerte
gefitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 250 mg gefitinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter, filmdrasjerte

30 tabletter, filmdrasjerte

30 × 1 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1321/001
EU/1/18/1321/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

gefitinib mylan 250 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

POSE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Gefitinib Mylan 250 mg tabletter, filmdrasjerte
gefitinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Gefitinib Mylan 250 mg tabletter, filmdrasjerte
gefitinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
PERFORERT ENDOSEBLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Gefitinib Mylan 250 mg tabletter
gefitinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Gefitinib Mylan 250 mg tabletter, filmdrasjerte gefitinib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Gefitinib Mylan er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Gefitinib Mylan
3. Hvordan du bruker Gefitinib Mylan
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Gefitinib Mylan
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Gefitinib Mylan er og hva det brukes mot

Gefitinib Mylan inneholder virkestoffet gefitinib, som blokkerer et protein kalt «epidermal vekstfaktor reseptor» (EGFR). Dette proteinet er involvert i vekst og spredning av kreftceller.

Gefitinib Mylan brukes til å behandle ikke-småcellet lungekreft. Denne krefttypen er en sykdom der ondartede celler (kreft) dannes i lungevevet.

2. Hva du må vite før du bruker Gefitinib Mylan

Bruk ikke Gefitinib Mylan:

- dersom du er allergisk overfor gefitinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du ammer.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Gefitinib Mylan

- dersom du noen gang har hatt andre problemer med lungene. Enkelte lungeproblemer kan forverres under behandling med Gefitinib Mylan.
- dersom du har hatt problemer med leveren.
- - dersom du noen gang har hatt mageproblemer (gastrointestinal perforering)

Snakk med lege umiddelbart dersom du opplever dehydrering eller øyeproblemer mens du tar dette legemidlet (se avsnitt 4).

Barn og ungdom

Gefitinib Mylan skal ikke brukes til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Gefitinib Mylan

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Snakk spesielt med lege eller apotek dersom du tar noen av følgende legemidler, da de kan påvirke måten gefitinib virker på:

- Fenytoin eller karbamazepin (mot epilepsi).
- Rifampicin (mot tuberkulose).
- Itrakonazol (mot soppinfeksjoner).
- Barbiturater (en type medisin som brukes mot søvnproblemer).
- Naturlegemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*, brukes mot depresjon og angst).
- Protonpumpehemmere, H₂-antagonister og syrenøytraliserende legemidler (mot magesår, fordøyelsessvanser, halsbrann og for å minske syre i magen).
- Warfarin (et såkalt oralt antikoagulasjonsmiddel, til forebyggelse av blodpropp). Dersom du tar et legemiddel som inneholder dette virkestoffet, kan det hende at legen din må ta blodprøver av deg oftere.

Dersom noe av dette over gjelder for deg, eller du ikke er sikker, rådfør deg med lege eller apotek før du tar Gefitinib Mylan.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er anbefalt at du unngår å bli gravid under behandling med dette legemidlet, siden Gefitinib Mylan kan skade barnet.

Bruk ikke Gefitinib Mylan hvis du ammer. Dette er av hensyn til barnets sikkerhet.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan føle deg svak mens du får behandling med dette legemidlet. Hvis dette skjer, skal du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner.

Gefitinib Mylan inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Gefitinib Mylan inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Gefitinib Mylan

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

- Den anbefalte dosen er én 250 mg tablett daglig.
- Ta tablettene til omtrent samme tid hver dag.
- Tabletten skal svelges med litt vann, med eller uten mat.
- Ta ikke syrenøytraliserende legemidler (for å redusere syrenivået i magen) 2 timer før eller 1 time etter du har tatt Gefitinib Mylan.

Dersom du har problemer med å svelge tablettene, kan den løses i et halvt glass vann (uten kullsyre). Ikke bruk andre væsker. Ikke knus tablettene. Rør i vannet til tablettene har løst seg opp. Dette kan ta opptil 20 minutter. Drikk væsken med en gang.

For å være sikker på at du har drukket hele dosen, skyll glasset grundig med et halvt glass vann og drikk deretter dette også.

Dersom du tar for mye av Gefitinib Mylan

Dersom du har tatt flere tabletter enn du skal, kontakt lege eller apotek med en gang.

Dersom du har glemt å ta Gefitinib Mylan

Hva du skal gjøre dersom du glemmer å ta en tablett, avhenger av hvor lenge det er til din neste dose.

- Hvis det er 12 timer eller mer til neste dose: ta den glemte tabletten så snart du husker det. Ta deretter neste dose som normalt.
- Hvis det er mindre enn 12 timer til neste dose: hopp over den glemte tabletten. Ta deretter neste tablett som normalt.

Du skal ikke ta dobbel dose (to tabletter på en gang) som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege umiddelbart dersom du merker noen av følgende bivirkninger – du kan trenge øyeblikkelig medisinsk behandling:

- Allergiske reaksjoner (vanlige), spesielt dersom symptomer inkluderer hovent ansikt, lepper, tunge eller svelg, besvær med å svelge, elveblest, og pustevansker
- Alvorlig kortpustethet eller plutselig forverring av kortpustethet, eventuelt samtidig med hoste eller feber. Dette kan tyde på at du har en betennelse i lungene som heter «interstitiell lungesykdom». Dette rammer ca. 1 av 100 pasienter som tar gefitinib og kan være livstruende.
- Alvorlige hudreaksjoner (sjeldne) som omfatter store deler av kroppen. Tegnene kan være rødhet, smerter, sår, blemmer og avskalling/flassing av huden. Lepper, nese, øyne og kjønnsorganer kan også rammes.
- Dehydrering (vanlig) på grunn av langvarig eller alvorlig diaré, oppkast, kvalme eller tap av appetitt.
- Øyeproblemer (mindre vanlige) som smerter, rødhet, rennende øyne, lysømfintlighet synsendringer eller innover voksende øyevipper. Dette kan tyde på at du har sår på øyets overflate (hornhinnen).

Snakk med legen din så raskt som mulig hvis du merker noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Diaré.
- Oppkast.
- Kvalme.
- Hudreaksjoner, som et kviselignende utslett, av og til kløende med tørr og/eller sprukken hud.
- Tap av appetitt.
- Svakhet.
- Rød eller sår munn.
- Økning av et leverenzym som heter alaninaminotransferase i en blodprøve. Dersom nivået er for høyt, kan det hende legen din forteller deg at du må slutte å ta dette legemidlet.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Tørr munn.
- Tørr, røde eller kløende øyne.
- Røde og såre øyelokk.
- Negleproblemer.
- Håravfall.
- Feber.
- Blødning (slik som neseblod eller blod i urinen).
- Protein i urinen (påvist ved urintest).
- Økning av bilirubin og andre leverenzymen som heter aspartataminotransferase i en blodprøve. Dersom nivået er for høyt, kan det hende legen din forteller deg at du må slutte å ta dette legemidlet.

- Økning kreatininnivåer påvist ved blodprøver (relatert til nyrefunksjon).
- Cystitt (sviende følelse ved urinering og ofte, øyeblikkelig trang til å urinere).

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Betennelse i bukspyttkjertelen. Tegn på dette er svært kraftige smerter i øvre del av magen, samt kvalme og oppkast.
- Betennelse i leveren. Symptomer kan inkludere en generell følelse av uvelhet med eller uten mulig gulstøtt (gulfarging av hud og øyne). Denne bivirkningen er mindre vanlig, men noen pasienter har dødd av dette.
- Hull i tarmen eller magesekken (gastrointestinal perforering).
- Hudreaksjoner i håndflaten og fotsålen, inkludert prikking, nummenhet, smerte, hevelse eller rødhet (kjent som palmar-plantar erytrodysestesisyndrom eller hånd- og fotsyndrom).

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- Betennelse i hudens blodkar. Dette kan gi forekomst av blåmerker eller flekker med ikke-bleket utslett på huden.
- Hemoragisk cystitt (sviende følelse ved urinering og ofte, øyeblikkelig trang til å urinere med blod i urinen).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Gefitinib Mylan

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterbrettet, posen og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30°C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker skal. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Gefitinib Mylan

- Virkestoff er gefitinib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 250 mg gefitinib.
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose (101), krysspovidon (type A), povidon (K30), natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat i tablettkjernen. Tablettedrasjeringen inneholder polyvinylalkohol (E1203), makrogol 4000 (E1521), talkum (E553b), titandioksid (E171), rødt jernoksid (E172), gult jernoksid (E172).

Hvordan Gefitinib Mylan ser ut og innholdet i pakningen

Gefitinib Mylan-tabletter er brune, runde, bikonvekse filmdrasjerte tabletter med en størrelse på omkring 11,1 mm × 5,6 mm og merket med «250» på den ene siden og umerket på den andre. De kommer i blisterbrett av PVC/PVDC/aluminium i pakninger med 30 filmdrasjerte tabletter eller i perforerte endoseblister av PVC/PVDC/aluminium i pakninger med 30 × 1 filmdrasjerte tabletter. Blisterbrettene kan være pakket inn i aluminiumsposer.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irland

Tilvirker

Ardena Pamplona S.L.
Poligono Mocholi, C/Noáin, nº1
31110 Noáin (Navarra)
Spania

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft.
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark Viatrix ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

Viatri Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatri Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Viatri d.o.o. Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).