

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ**

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Gefitinib Mylan 250 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 250 mg gefitinib.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 161 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Bruna, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med ungefärliga mått på 11,1 mm × 5,6 mm, märkta med "250" på ena sidan och släta på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Gefitinib Mylan 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 administreringssätt

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

Dosering

Den rekommenderade doseringen av Gefitinib Mylan 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.

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.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

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

Nedsatt leverfunktion

Patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion (Child Pugh B eller C) på grund av cirros har ökade plasmanivåer av gefitinib. Dessa patienter ska följas upp noga med avseende på biverkningar. Plasmakoncentrationerna ökade inte hos patienter med förhöjt aspartattransaminas (ASAT), alkalisk fosfatas eller bilirubin på grund av levermetastaser (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

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

Äldre

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

Administreringssätt

Gefitinib Mylan är avsedd för oral användning. Tabletterna kan tas 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 möjligt, kan de tas som en dispersion i vatten (icke-kolsyrat). Inga andra vätskor ska användas.

Lägg tablett, utan att krossa den, i ett halvt glas dricksvatten. Sväng glaset då och då tills tablett är disperserad (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 Mylan 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 Mylan avbrytas och patienten omedelbart undersökas. Om ILD bekräftas ska behandlingen med Gefitinib Mylan 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 med gefitinib eller kemoterapi var högre 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 växtbaserade läkemedel innehållande johannesört – *Hypericum perforatum*) kan minska effekten av behandlingen och ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Hos patienter som har genotyp för långsam metabolisering av CYP2D6 kan behandling med en potent CYP3A4-hämmare leda till ökade plasmanivåer av gefitinib. Vid initiering av behandling med en CYP3A4-hämmare bör patienten följas upp noggrant med avseende på 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, till exempel protonpumpshämmare och H₂-antagonister, kan reducera biotillgängligheten och plasmanivåerna av gefitinib och därmed minska effekten. Antacida som tas regelbundet och nära tiden för intag av gefitinib kan förmodas ha liknande effekt (se avsnitt 4.5 och 5.2).

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

Laktos

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

Natrium

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

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 barn-patienter 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 perforationsställen.

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 (P-gp). 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 itraconazol (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 Mylan 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 IRESSA. 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 i tabellform

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 ordnade efter klassificering av organsystem och frekvens		
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Anorexi, mild eller måttlig (CTC grad 1 eller 2).
Ögon	Vanliga	Konjunktivit, blefarit och torra ögon*, huvudsakligen mild (CTC grad 1).
	Mindre vanliga	Korneal erosion, reversibla och ibland associerat med avvikande tillväxt av ögonfransar.
		Keratit (0,12 %)
Blodkärl	Vanliga	Blödning, t.ex. epistaxis och hematuri.
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga	Interstitiell lungsjukdom (1,3 %), ofta svår (CTC grad 3-4). Fall med dödlig utgång har rapporterats.
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré, huvudsakligen mild eller måttlig (CTC grad 1 eller 2).
		Kräkningar, huvudsakligen mild eller måttlig (CTC grad 1 eller 2).
		Illamående, huvudsakligen mild (CTC grad 1).
		Stomatit, huvudsakligen av mild natur (CTC grad 1).
	Vanliga	Uttorkning, sekundär till diarré, illamående, kräkningar eller anorexi.
		Torr mun*, huvudsakligen mild (CTC grad 1).
	Mindre vanliga	Bukspottkörtelinflammation
Lever och gallvägar		Hål (perforationer) i magtarmkanalen
	Mycket vanliga	Höjningar av alaninaminotransferas, huvudsakligen mild till måttlig.
	Vanliga	Höjningar av aspartataminotransferas, huvudsakligen mild till måttlig.
		Höjningar av total bilirubin, huvudsakligen mild till måttlig.
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Hepatit**
	Mycket vanliga	Hudreaktioner, huvudsakligen mild eller måttlig (CTC grad 1 eller 2) pustulösa hudutslag som ibland kliar med torr hud, inklusive hudfissurer, på en erytematös bas.
	Vanliga	Naglar
		Håravfall
		Allergiska reaktioner (1,1 %), inklusive angioödem och urtikaria
	Mindre vanliga	Palmar-plantar erytrodysestesi syndrom
	Sällsynta	Bullösa tillstånd, inklusive toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom och erythema multiforme.
Njurar och urinvägar		Kutan vaskulit
	Vanliga	Asymtomatiska laboratoriemässiga höjningar av kreatinin i blod.
		Proteinuri
		Cystit
		Hemorragisk cystit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Astenia, huvudsakligen mild (CTC grad 1).
	Vanliga	Pyrexia

Frekvensen för biverkningar i relation med onormala laboratorievärden är baserad på patienter med en ändring från baslinje med 2 eller fler CTC-grader i relevanta laboratorieparametrar.

*Denna biverkning kan uppstå i samband med andra torra tillstånd (huvudsakligen hudreaktioner) som observeras med gefitinib.

**Detta inkluderar isolerade rapporter om leversvikt, som i vissa fall ledde till fatal utgång.

Beskrivning av utvalda biverkningar

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 av ILD-typ 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 drabbade en patient som fick placebo.

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 gefitinib 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 det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

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

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

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

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

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

Resistens

De flesta NSCLC-tumörer med sensibiliserande EGFR-kinasmutationer utvecklar i slutänden resistens mot behandling med gefitinib, 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 % till 74 %) hos patienter som var mutationspositiva endast i tumör.

Tabell 2 – Sammanfattning av baslinje-mutationsstatus för tumör- och ctDNA-prov från alla screenade patienter vars båda prov var möjliga att utvärdera

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

Dessa data är enhetliga med den förplanerade explorativa japanska subgruppanalysen 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 – Utfallet i effekt för gefitinib jämfört med carboplatin/paclitaxel från IPASS-studien

Population	N	Objektiva svarsfrekvenser och 95 % KI för skillnader mellan behandlingar ^a	Primärt effektmått Progressionsfri överlevnad (PFS) ^{a,b}	Total överlevnad ^{a,b}
Totalt	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 mutationspositiv	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 mutationsnegativ	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 okänd mutation	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 Värden som presenteras är för gefitinib jämfört med carboplatin/paclitaxel.

b "m" är medianer i månader. Antal inom hakparanteser är 95 % konfidensintervall för HR

N Antal randomiserade patienter.

HR Riskförhållande (riskförhållanden <1 gynnar 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 – Utfallet i livskvalitet för gefitinib jämfört med carboplatin/paclitaxel från IPASS-studien

Population	N	FACT L QoL- förbättringsfrekvens ^a %	LCS- symtomförbättringsfrekvens ^a %
Totalt	1 151	(48,0 % vs. 40,8 %) p=0,0148	(51,5 % vs. 48,5 %) p=0,3037
EGFR mutationspositiv	259	(70,2 % vs. 44,5 %) p<0,0001	(75,6 % vs. 53,9 %) p=0,0003
EGFR mutationsnegativ	169	(14,6 % vs. 36,3 %) p=0,0021	(20,2 % vs. 47,5 %) p=0,0002

Indexresultat från studiens utfall understödde FACT L- och LCS-resultat

a Värden som presenteras är för gefitinib jämfört med carboplatin/paclitaxel.

N Antal patienter som kan utvärderas för livskvalitetsanalyser.

QoL Livskvalitet.

FACT L Funktionsutvärdering av cancerbehandling av lunga.

LSC Underskala för lungcancer.

I IPASS-studien uppvisade gefitinib överlägsenhet med avseende på progressionsfri överlevnad, objektiv svarsfrekvens, QoL och symtomlinndring 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 – Utfallet i effekt för gefitinib jämfört med docetaxel från INTEREST-studien

Population	N	Objektiva svarsfrekvenser och 95 % KI för skillnader mellan behandlingar ^a	Progressionsfri överlevnad ^{a,b}	Primär slutpunkt total överlevnad ^{a,b}
Totalt	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 mutationspositiv	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 mutationsnegativ	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
Asiatisk ^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
Inte asiatiska	1 143	6,2 % vs. 7,3 % [-4,3 %, 2,0 %]	HR 1,12 [0,98, 1,28] 2,0 m vs. 2,7 m p=0,1041	HR 1,01 [0,89, 1,14] 6,9 m vs. 6,9 m p=0,9259

a Värden som presenteras är för gefitinib jämfört med docetaxel.

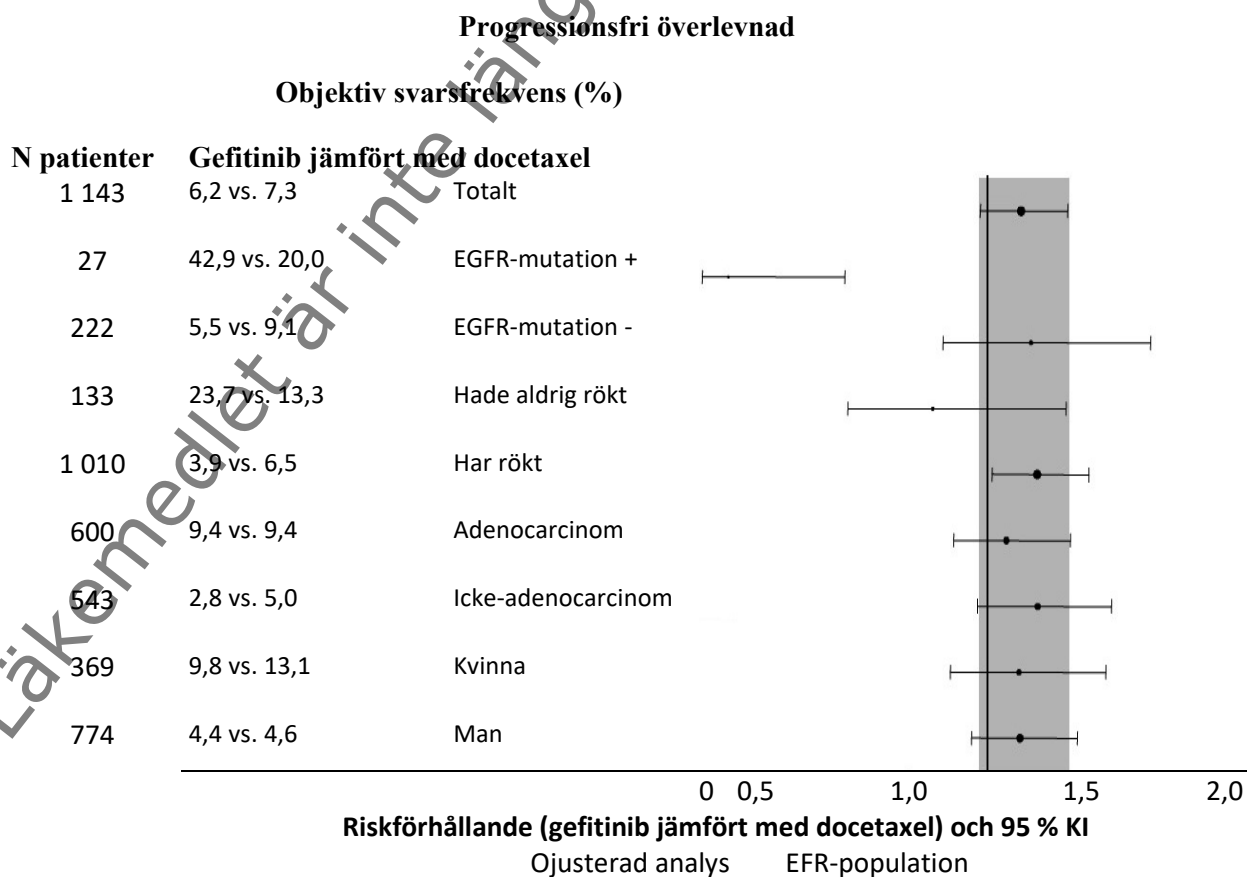
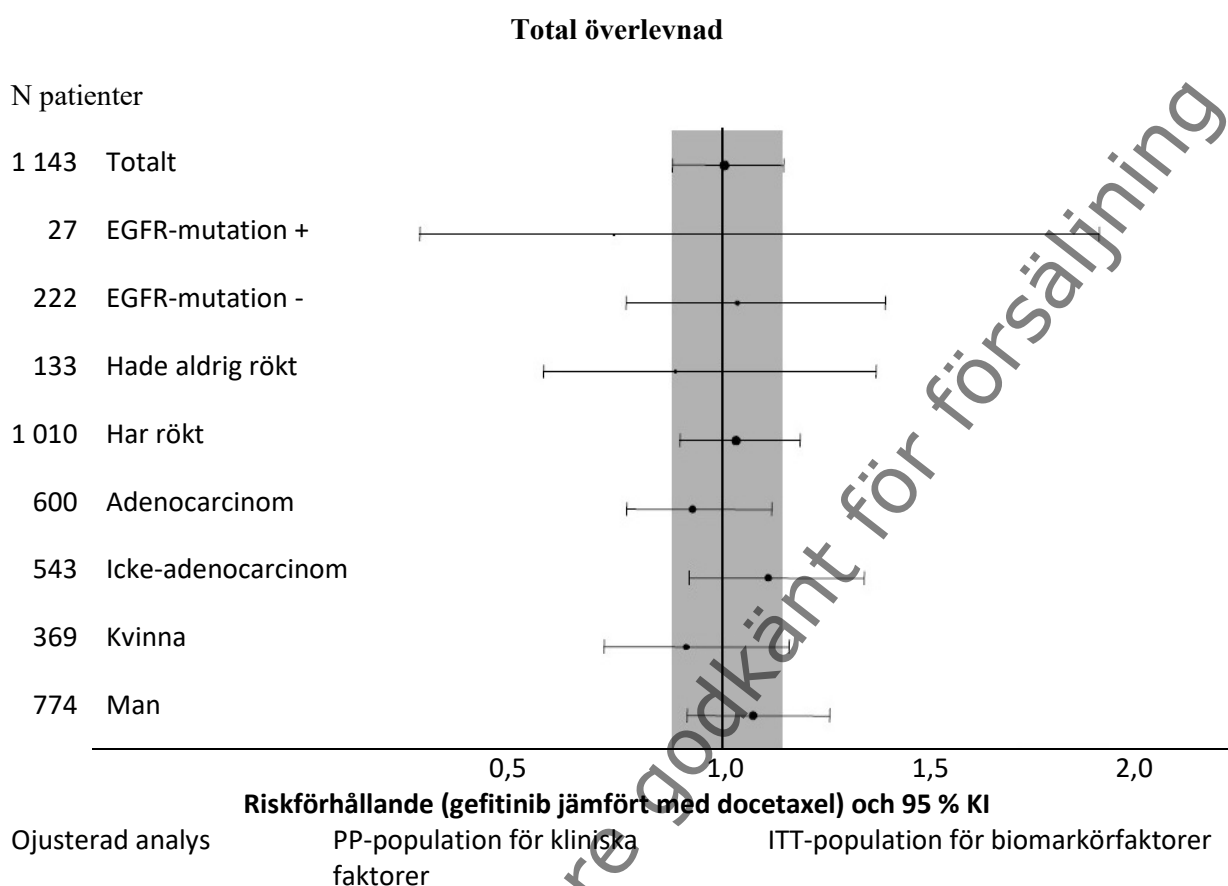
b ”m” är medianer i månader. Antal inom hakparanteser är 96 % konfidensintervall för total överlevnad HR i hela populationen, eller annars 95 % konfidensintervall för HR

c Konfidensintervall helt under icke-inferioritetsmarginal på 1,154

N Antal randomiserade patienter.

HR Riskförhållande (riskförhållanden <1 gynnar gefitinib)

Bild 1 och 2 – Effekttutfall i undergrupper av icke-asiatiska patienter i INTEREST-studien (N patienter = antal 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	Objektiva svarsfrekvenser och 95 % KI för skillnader mellan behandlingar ^a	Tid till behandlingsfel ^{a,b}	Primär slutpunkt total överlevnad ^{a,b,c}
Totalt	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-mutation positiv	26	37,5 % vs. 0 % [-15,1 %, 61,4 %]	HR 0,79 [0,20, 3,12] 10,8 m vs. 3,8 m p=0,7382	HR NC NR vs. 4,3 m
EGFR-mutation negativ	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
Har aldrig rökt	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
Har rökt	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
Asiatiskd	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
Inte asiatiska	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 Värden som presenteras är för gefitinib jämfört med placebo.

b "m" är medianer i månader. Antal inom hakparenteser är 95 % konfidensintervall för HR.

c Stratifierat logranktest för total; annars Cox-proportionell riskmodell.

d Asiatisk etnicitet exkluderar patienter av indiskt ursprung och hänvisar till rasens ursprung i en patientgrupp och inte nödvändigtvis deras födelseplats.

N Antal randomiserade patienter.

NC Inte beräknad för total överlevnad HR eftersom antalet händelser är för få.

NR Inte uppnått.

HR Riskförhållande (riskförhållanden <1 gynnar 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). Asiatiska patienter har också högre förekomst av EGFR-mutationspositiva tumörer.

Tabell 7 – Sammanfattning av multivariantanalys med logistisk regression för att identifiera faktorer som oberoende predikterade förekomst av EGFR-mutationer i 786 kaukasiska patienter*

Faktorer som förutsåg närvaro av EGFR-mutation	p-värde	Odds för EGFR-mutation	Positivt prediktivt värde (9,5 % av hela populationen är EGFR-mutationspositiva (M+))
Rökstatus	<0,0001	6,5 gånger högre för patienter som aldrig har rökt än i patienter som har rökt	28/70 (40 %) av patienter som aldrig har rökt är M+. 47/716 (7 %) av patienter som har rökt är M+.
Histologi	<0,0001	4,4 gånger högre i adenocarcinom än i icke-adenocarcinom	63/396 (16 %) av patienter med adenocarcinomhistologi är M+. 12/390 (3 %) av patienter med icke-adenocarcinomhistologi är M+.
Kön	0,0397	1,7 gånger högre i kvinnor än i män	40/235 (17 %) av kvinnor är M+. 35/551 (6 %) av män 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 försämrad 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 alfa₁-syra-glykoprotein.

In vitro-data indikerar att gefitinib är ett substrat för membrantransportörproteinet P gp.

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.

Särskilda patientgrupper

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

- Korneal epitelatrofi och korneal translucens
- Renal papillär nekros
- Hepatocellulär nekros och eosinofil sinusoidal makrofaginfiltration.

Data från icke-kliniska (*in vitro*-) studier tyder på att gefitinib kan hämma repolariseringsprocessen av hjärtats aktionspotential (t.ex. QT-intervall). Klinisk erfarenhet har inte visat något orsakssamband mellan QT-förlängning och gefitinib.

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

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

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

Gefitinib visade ingen genotoxisk potential.

En karcinogenicitetsstudie som pågick under två år på råttor resulterade i en liten men statistiskt signifikant ökad incidens av hepatocellulära adenom hos både han- och honrättor och mesenteriska hemangiosarkom i lymfkörtlarna hos honrättor 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 rättor var det ingen marginal till den kliniska exponeringen. Den kliniska relevansen av dessa fynd är inte känd.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletkärna

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa (101)
Krospovidon (typ A)
Povidon (K30)
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

Tablethölje

Polyvinylalkohol (E1203)
Makrogol 4000 (E1521)
Talk (E553b)
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/aluminiumblister i kartonger innehållande 30 filmdragerade tabletter.
PVC/PVDC/aluminium perforerade endosblister i kartonger innehållande 30×1 filmdragerade tabletter.

Blisterkartorna kan förpackas i aluminiumpåsar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27 september 2018
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för inlämnande av periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c(7) i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• **Riskhanteringsplan (RMP)**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämning av PSUR (periodisk säkerhetsrapport) och RMP sammanfaller kan båda lämnas in samtidigt.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Gefitinib Mylan 250 mg filmdragerade tabletter
gefitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller 250 mg gefitinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Filmdragerad tablett

30 filmdragerade tabletter

30 × 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

gefitinib mylan 250 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

PÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gefitinib Mylan 250 mg filmdragerade tabletter
gefitinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gefitinib Mylan 250 mg filmdragerade tabletter
gefitinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

PERFORERAD ENDOSBLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gefitinib Mylan 250 mg tabletter
gefitinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Gefitinib Mylan 250 mg filmdragerade tabletter gefitinib

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Gefitinib Mylan är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Gefitinib Mylan
3. Hur du tar Gefitinib Mylan
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Gefitinib Mylan ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Gefitinib Mylan är och vad det används för

Gefitinib Mylan innehåller den aktiva substansen gefitinib som blockerar ett protein som kallas för epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR). Detta protein är involverat i tillväxt och spridning av cancerceller.

Gefitinib Mylan används för att behandla vuxna med icke småcellig lungcancer. Denna cancer är en sjukdom vid vilken maligna (cancer-) celler bildas i lungvävnaden.

2. Vad du behöver veta innan du tar Gefitinib Mylan

Ta inte Gefitinib Mylan:

- om du är allergisk mot gefitinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du ammar.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Gefitinib Mylan

- om du någon gång tidigare har haft andra problem med lungorna. En del lungbesvär kan förvärras vid behandling med Gefitinib Mylan.
- om du någon gång tidigare har haft problem med levern
- om du någon gång tidigare har haft problem med magen (gastrointestinal perforation)

Tala omedelbart med läkare om du upplever uttorkning eller får ögonproblem när du tar detta läkemedel (se avsnitt 4).

Barn och ungdomar

Gefitinib Mylan är inte avsett för barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Gefitinib Mylan

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala särskilt om för din läkare eller apotekspersonal om du använder något av följande läkemedel, eftersom de kan påverka hur gefitinib fungerar.:

- Fenytoin eller karbamazepin (mot epilepsi).
- Rifampicin (mot tuberkulos – TBC).
- Itrakonazol (mot svampinfektioner).
- Barbiturater (en typ av läkemedel som används mot sömnproblem).
- Örtmediciner innehållande Johannesört (*Hypericum perforatum*, som används mot nedstämdhet och oro).
- Protonpumpshämmare, H2-antagonister och antacida (mot magsår, magbesvär, halsbränna och för att minska syran i magen).
- Warfarin (en så kallad oral antikoagulant för att förhindra blodproppar). Om du använder ett läkemedel innehållande denna aktiva substans kan din läkare behöva ta blodprover oftare.

Om något av ovanstående gäller dig, eller om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Gefitinib Mylan.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Det rekommenderas att du undviker att bli gravid då du behandlas med detta läkemedel, eftersom Gefitinib Mylan kan skada ditt barn.

Använd inte Gefitinib Mylan om du ammar. Detta är för ditt barns säkerhet.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan känna dig svag när du tar detta läkemedel. Om detta händer ska du inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner.

Gefitinib Mylan innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Gefitinib Mylan innehåller natrium

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

3. Hur du tar Gefitinib Mylan

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

- Rekommenderad dos är 1 tablett (250 mg) dagligen.
- Ta tablett vid ungefär samma tidpunkt varje dag.
- Tabletten ska sväljas tillsammans med lite vatten, med eller utan mat.
- Ta inte antacida (för att reducera mängden syra i magen) 2 timmar före eller 1 timme efter att du tar Gefitinib Mylan.

Om du har problem med att svälja tablett kan du lösa upp den i ett halvt glas vatten som inte innehåller kolsyra. Använd inte någon annan vätska. Krossa inte tablett. Snurra på glaset tills tablett har löst sig. Detta kan ta upp till 20 minuter. Drick sedan vätskan genast.

För att vara säker på att du fått i dig allt läkemedel ska du skölja glaset mycket noga med ett halvt glas vatten och dricka ur det.

Om du har tagit för stor mängd av Gefitinib Mylan

Om du har tagit för många tabletter, kontakta omedelbart läkare eller apotekspersonal.

Om du har glömt att ta Gefitinib Mylan

Vad du ska göra om du har glömt ta en tablett beror på hur lång tid det är kvar till nästa dos.

- Om det är 12 timmar eller mera till nästa dos: ta den glömda tabletten så snart du kommer på att du glömt den. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tiden.
- Om det är mindre än 12 timmar tills du ska ta nästa dos: hoppa över den glömda dosen. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tiden.

Ta inte dubbel dos (två doser samtidigt) för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta din läkare genast om du får någon av följande biverkningar, du kan behöva omedelbar medicinsk behandling:

- Allergisk reaktion (vanlig) särskilt om symtomen omfattar svullnad i ansikte, läppar, tunga eller hals, svårigheter att svälja, nässelfeber, nässelutslag och svårighet att andas.
- Allvarlig andfåddhet, eller plötsligt förvärrad andfåddhet, och eventuellt också hosta och feber. Detta kan betyda att du har fått en inflammation i lungorna som kallas "interstitiell lungsjukdom". Det drabbar ungefär 1 av 100 patienter som tar gefitinib och kan vara livshotande.
- Allvarliga hudreaktioner (sällsynta) som drabbar stora delar av kroppen. Tecken på detta kan vara rodnad, smärta, sår, blåsor och avflagnings av huden. Läppar, näsa, ögon och könsorgan kan också drabbas.
- Uttorkning (vanligt) som orsakas av långvarig eller svår diarré, kräkningar, illamående eller aptitlöshet.
- Ögonproblem (sällsynta) som smärta, rödögdhet, vattniga ögon, ljuskänslighet, synförändringar eller att ögonfransarna växer inåt. Detta kan betyda att du har ett sår på ögats yta (hornhinnan).

Tala med din doktor så snart som möjligt om du får några av följande biverkningar:

Mycket vanliga: (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- Diarré.
- Kräkningar.
- Illamående.
- Hudreaktioner, såsom akneliknande utslag som ibland kliar och inkluderar torr och/eller sprucken hud.
- Aptitlöshet.
- Svaghet.
- Röd eller sårig mun.
- Ökning av leverenzymet alaninaminotransferas i blodprov – om för högt kan din doktor uppmana dig att sluta ta det här läkemedlet.

Vanliga: (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- Torr mun.
- Torra, röda eller kliande ögon.
- Röda och ömma ögonlock.
- Nagelbesvär.
- Hårfall.
- Feber.
- Blödning (till exempel näsblod eller blod i urinen).
- Protein i urinen (som syns i urinprov).
- Ökning av bilirubin och leverenzymet aspartataminotransferas i blodprov – om för högt kan doktorn uppmana dig att sluta ta detta läkemedel.

- Ökade nivåer av kreatinin i blodprov (visar hur dina njurar fungerar).
- Cystit (brännande känsla när man kissar och frekventa, akuta trängningar).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- Inflammation i bukspottkörteln. Det kännetecknas av mycket svår smärta i övre delen av magen och kraftigt illamående och kräkningar.
- Inflammation i levern. Symtomen kan vara en allmän sjukdomskänsla med eller utan eventuell gulsot (huden och ögonvitrorna blir gula). Denna biverkning är mindre vanlig, men vissa patienter har dött av den.
- Hål (perforationer) i magtarmkanalen.
- Hudreaktion på handflatorna och fotsulorna inklusive stickningar, domningar, smärta, svullnad eller rodnad (känd som palmar-plantar erytrodysestesi eller hand-fotsyndrom).

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- Inflammation i blodkärlen i huden. Det kan se ut som blåmärken eller fläckar med utslag på huden som inte bleknar bort.
- Hemorragisk cystit (brännande känsla när man kissar och frekventa, akuta trängningar med blod i urinen)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Gefitinib Mylan ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blistern och kartongen eller påsen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Gefitinib Mylan innehåller

- Den aktiva substansen är gefitinib. Varje filmdragerad tablett innehåller 250 mg gefitinib.
- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa (101), krospovidon (typ A), povidon (K30), natriumlaurilsulfat, magnesiumstearat i tablettkärnan. Tablettens dragering innehåller polyvinylalkohol (E1203), makrogol 4000 (E1521), talk (E553b), titandioxid (E171), röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Gefitinib Mylan tabletter är bruna, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med ungefärliga mått på 11,1 mm × 5,6 mm, märkta med "250" på ena sidan och släta på den andra.

Tillhandahålls i PVC/PVDC/aluminium-blisterkartor i förpackningar med 30 filmdragerade tabletter eller i PVC/PVDC/aluminium perforerade endosblisterkartor i förpackningar om 30 × 1 filmdragerade tabletter. Blisterkartorna kan förpackas i aluminiumpåsar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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 EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

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

France

Viatriis Santé
Tel: +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: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: + +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.