

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gefitinib Sandoz, 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 250 mg gefitiniibi.

INN. *Gefitinibum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks tablett sisaldab 163,5 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Tabletid on pruunid ümmargused kaksikkumerad, ühel küljel on märgistus "250" ja teine külj on sile. Kaetud tableti läbimõõt on 11,1 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Monoteraapia EGFR-TK aktiveeruvate mutatsioonidega lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi ravi täiskasvanud patsientidel (vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Gefitinib Sandoz'ega peab alustama ning jälgima varasema vähiravi kogemusega arst.

Annustamine

Gefitinib Sandoz'e soovitatav annus on üks 250 mg tablett üks kord ööpäevas. Kui annus on unustatud võtmata, tuleb see võtta niipea, kui meenub. Kui järgmise annuse võtmiseni on jäänud vähem kui 12 tundi, ei tohi ununenud annust võtta. Patsient ei tohi võtta kahekordset annust (kaks annust ühel ajal), et ununenud annust kompenseerida.

Lapsed

Gefitiniibi ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ja noorukitel ei ole tõestatud. Puudub gefitiniibi asjakohase kasutamise kogemus mitteväikerakk-kopsuvähi (*non small cell lung cancer*, NSCLC) raviks lastel.

Maksakahjustus

Tsirroosi tõttu tekkinud mõõduka või raske maksakahjustusega (Child-Pugh' skaalal B või C) patsientidel on gefitiniibi plasmakontsentratsioon tõusnud. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida kõrvaltoimete osas. Maksametastaaside tõttu tõusnud aspartaattransaminaasi (ASAT), alkaalse fosfataasi või bilirubiini väärtustega patsientidel ei olnud ravimi plasmakontsentratsioon tõusnud (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Häirunud neerufunktsiooniga patsientidel, kellel on kreatiniini kliirens >20 ml/min, ei ole annuse kohandamine vajalik. Andmed patsientide kohta, kelle kreatiniini kliirens on ≤20 ml/min, on piiratud, mistõttu tuleb neid ravida ettevaatusega (vt lõik 5.2).

Eakad

Annuse korrigeerimine vanuse tõttu ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

CYP2D6 aeglaselt metaboliseerijad

Teadaoleva CYP2D6 aeglase metaboliseerija genotüübiga patsientide osas puuduvad annuse kohandamise kohta soovitusel, kuid neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida kõrvaltoimete osas (vt lõik 5.2).

Annuse kohandamine toksilisuse tõttu

Raskesti talutava kõhulahtisuse või nahal avalduvate kõrvaltoimetega patsientidel võib Gefitinib Sandoz'e manustamise lühiajaliselt (kuni 14 päevaks) katkestada, taas alustades seejärel ravimi manustamist annuses 250 mg ööpäevas (vt lõik 4.8). Patsientidel, kes ei talu ravi ka pärast ravi lühiajalist katkestust, tuleb ravi gefitiniibiga lõpetada ning määrata alternatiivne ravi.

Manustamisviis

Tabletti võib võtta suukaudselt koos toiduga või ilma, igal päeval enam-vähem samal ajal. Tableti võib tervelt alla neelata koos veega või kui terve tableti sissevõtmine ei ole võimalik, võib seda manustada (karboniseerimata) vees lahustatuna. Teisi vedelikke kasutada ei tohi. Tablett tuleb panna ilma purustamata poole klaasi joogivee sisse. Loksutada klaasi aeg-ajalt, kuni tablett on lahustunud (see võtab kuni 20 minutit). Lahus tuleb ära juua kohe pärast tableti lahustamist (60 minuti jooksul). Klaasi tuleb loputada poole klaasi veega, mis tuleb samuti ära juua. Lahust võib manustada ka nasogastraalsondi või gastrostoomi kaudu.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes. Imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kui gefitiniibi kasutamist kaalutakse lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud NSCLC ravina, on oluline kõigil patsientidel püüda kindlaks määrata EGFR mutatsiooni olemasolu kasvajakoes. Kui kasvaja proov ei ole hinnatav, võib kasutada vere(plasma)proovist saadud kasvaja tsirkuleerivat DNA-d (ctDNA).

Kasutada tohib ainult stabiilseid, usaldusväärseid ja tundlikke teste, mille kasutatavus kasvajakoe EGFR mutatsiooni olemasolu määramiseks on tõestatud, või ctDNA-d, et vältida valenegatiivseid või valepositiivseid määramisi (vt lõik 5.1).

Interstitsiaalne kopsuhaigus (IKH)

1,3%-l gefitiniibi saavatel patsientidel on täheldatud interstitsiaalset kopsuhaigust (IKH), mis võib alata ägedalt ning mis on mõnedel juhtudel osutunud fataalseks (vt lõik 4.8). Kui patsiendil süvenevad hingamisteede sümptomid, nagu õhupuudus, kõha ja palavik, tuleb gefitiniibi manustamine katkestada ning koheselt alustada uuringuid. Kui interstitsiaalse kopsuhaiguse diagnoos kinnitub, tuleb gefitiniibi manustamine katkestada ning haiget vastavalt ravida.

Jaapani farmakoepidemioloogilises juhtkontrolluuringus, milles osales 3159 gefitiniibi või kemoterapiat saavat NSCLC patsienti, keda jälgiti 12 nädalat, tehti kindlaks järgmised interstitsiaalse kopsuhaiguse riskitegurid (riskitegurid ei sõltunud sellest, kas patsient sai raviks gefitiniibi või kemoterapiat): suitsetamine, halb üldseisund (PS≥2), KT-uuringul kinnitunud normaalse kopsupinna vähenemine (≤50%), NSCLC hiljutine diagnoos (<6 kuud), varem põetud interstitsiaalne

kopsuhaigus, vanus ≥ 55 a ja kaasuv südamehaigus. IKH tõusnud risk (OR ehk šansside suhe) gefitiniibi rühmas võrreldes kemoterapia rühmaga ilmnes peamiselt esimese 4 ravinäda jooksul (kohandatud OR 3,8; 95% CI 1,9...7,7), seejärel suhteline risk langes (kohandatud OR 2,5; 95% CI 1,1...5,8). Mõlemas rühmas interstitsiaalse kopsuhaiguse saanud patsientidest oli suurem risk tõusnud nendel patsientidel, kellel lisandusid järgnevad riskitegurid: suitsetamine, KT-uuringul kinnitunud normaalse kopsupinna vähenemine ($\leq 50\%$), varem põetud interstitsiaalne kopsuhaigus, vanus ≥ 65 a ja interstitsiaalne kopsuhaigus pleuraga laialdaselt külgnevatel kopsualadel ($\geq 50\%$).

Hepatotoksilisus ja maksakahjustus

Kuigi kõrvalekalded maksaanalüüsides (kaasa arvatudalaniinaminotransferaasi, aspartaaminotransferaasi ja bilirubiini tõus) olid sagedased, viitasid need maksapõletikule vaid aegajalt (vt lõik 4.8). Üksikutel juhtudel on teatatud maksapuudulikkusest, mis mõnel juhul lõppesid surmaga. Seetõttu on soovitatav teha regulaarselt maksafunktsiooni analüüse. Maksaanalüüsides kerge kuni mõõduka kõrvalekalde korral tuleb gefitiniibi manustada ettevaatusega. Raskete muutuste korral tuleb kaaluda manustamise katkestamist.

Tsirroosi tõttu tekkinud maksafunktsiooni häire võib põhjustada gefitiniibi plasmakontsentratsiooni tõusu (vt lõik 5.2).

Koostoimed teiste ravimitega

CYP3A4 aktiivsust indutseerivad ained võivad gefitiniibi ainevahetust kiirendada ning plasmakontsentratsiooni langetada. Seetõttu võib CYP3A4 indutseerijate (nt fenütoin, karbamasepiin, rifampitsiin, barbituraadid või naistepuna/*Hypericum perforatum*) it sisaldavad taimsed preparaadid) samaaegne manustamine ravi efektiivsust vähendada ning võimaluse korral tuleb nende kasutamist vältida (vt lõik 4.5).

Üksikutel CYP2D6 halva metaboliseerija genotüübiga patsientidel võib ravi CYP3A4 tugeva inhibiitoriga viia gefitiniibi plasmakontsentratsiooni tõusule. CYP3A4 inhibiitorravi alustamisel tuleb patsiente hoolikalt jälgida gefitiniibi kõrvaltoimete osas (vt lõik 4.5).

Mõnedel gefitiniibi ja varfariini samaaegselt kasutatavatel patsientidel on täheldatud INR'i (*International Normalised Ratio*, s.o rahvusvaheline normaliseeritud indeks) tõusu ja/või veritsust (vt lõik 4.5). Gefitiniibi ja varfariini samaaegselt kasutatavatel patsientidel tuleb regulaarselt jälgida protrombiini aega (PT) või INR'i.

Mao pH olulist püsivat tõusu põhjustavad ravimid, näiteks prootonpumba inhibiitorid ja H₂-antagonistid võivad langetada gefitiniibi biosaadavust ja kontsentratsiooni plasmas ning seetõttu vähendada efektiivsust. Gefitiniibi manustamisega ligikaudu samal ajal manustatavad antatsiidid võivad omada sarnast toimet (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

II faasi kliinilistest uuringutest, kus gefitiniibi ja vinorelbiini on samaaegselt kasutatud, ilmneb, et gefitiniib võib süvendada vinorelbiini neutropeenilist toimet.

Ettevaatusabinõud kasutamisel

Patsientidel tuleb soovitada viivitamatult arsti poole pöörduda juhul, kui neil tekib raske või püsiv kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine või anoreksia, mis võib kaudselt viia veetustumiseni. Neid sümptomeid tuleb ravida vastavalt kliinilistele nähtudele (vt lõik 4.8).

Patsiendid, kellel tekivad ägedad või süvenevad keratiidi tunnused ja nähud – silmapõletik, pisaravool, valgustundlikkus, nägemise ähmastumine, silmavalu ja/või silmade värvumine punaseks – peab kohe saatma silmaarsti vastuvõtule.

Kui haavandilise keratiidi diagnoos on kinnitunud, tuleb ravi gefitiniibiga katkestada; kui sümptomid ei taandu või kui sümptomid korduvad ravi taasalustamisel gefitiniibiga, tuleb kaaluda ravi täielikku lõpetamist.

I/II faasi uuringus, kus uuriti gefitiniibi ja kiiritusravi kasutamist lastel äsjadiagnoositud ajutüve glioomi või mittetäielikult resetseeritud supratentoriaalse maliigse glioomiga, tekkis 45 kaasatud patsiendist neljal (neist ühel fataalne) kesknärvisüsteemi hemorraagia. Gefitiniibi monoravi uuringus tekkis ühel endümoomi diagnoosiga lapsel kesknärvisüsteemi hemorraagia. Ajuhemorraagia kõrgemat riski gefitiniibi kasutataval täiskasvanud NSCLC patsientidel ei ole täheldatud.

Gefitiniibi kasutataval patsientidel on teatatud mao-sooletrakti perforatsiooni juhtudest. Enamikul juhtudel on see seotud teiste teadaolevate riskiteguritega, kaasa arvatud kaasuv ravi näiteks steroidide või NSAID-dega, mao-sooletrakti haavandid anamneesis, vanus, suitsetamine, soolemetastaasid perforatsiooni kohas.

Abiained

Gefitiniib Sandoz sisaldab laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Gefitiniibi ainevahetus toimub tsütokroom P450 isoensüümi CYP3A4 (valdavalt) ning CYP2D6 kaudu.

Toimeained, mis võivad suurendada gefitiniibi plasmakontsentratsiooni

In vitro uuringud on näidanud, et gefitiniib on p-glükoproteiini (Pgp) substraat. Olemasolevatel andmetel ei ole see *in vitro* leid kliiniliselt oluline.

CYP3A4 pärssivad toimeained võivad gefitiniibi kliirensit vähendada. Samaaegne manustamine CYP3A4 aktiivsuse tugevate inhibiitoritega (nt ketokonasool, posakonasool, vorikonasool, proteaasi inhibiitorid, klaritromütsiin, telitromütsiin) võib tõsta gefitiniibi plasmakontsentratsiooni. Tõus võib olla kliiniliselt oluline, kuna kõrvaltoimete esinemus sõltub annusest ja ekspositsioonist. Tõus võib olla kõrgem üksikute CYP2D6 halva metaboliseerija genotüübiga patsientidel. Eelravi itrakonasooliga (CYP3A4 tugev inhibiitor) andis tulemuseks gefitiniibi keskmise AUC 80% tõusu tervetel vabatahtlikel. Samaaegse ravi korral CYP3A4 tugevate inhibiitoritega tuleb patsienti kõrvaltoimete suhtes hoolikalt jälgida.

Puuduvad andmed samaaegse CYP2D6 inhibiitoritega tehtava ravi kohta, kuid selle ensüümi tugevad inhibiitorid võivad põhjustada gefitiniibi plasmakontsentratsiooni ligikaudu kahekordse tõusu (vt lõik 5.2). Samaaegse CYP2D6 inhibiitoritega tehtava ravi alustamisel tuleb patsienti kõrvaltoimete suhtes hoolikalt jälgida.

Toimeained, mis võivad vähendada gefitiniibi plasmakontsentratsiooni

CYP3A4 indutseerijad võivad kiirendada gefitiniibi ainevahetust, vähendada selle plasmakontsentratsiooni ning sellega gefitiniibi toimet langetada. CYP3A4 indutseerijate (nt fenütoiin, karbamasepiin, rifampitsiin, barbituraadid või naistepuna, *Hypericum perforatum*) samaaegset manustamist tuleb vältida. Eelravi rifampitsiiniga (CYP3A4 tugev inhibiitor) vähendas tervetel vabatahtlikel gefitiniibi AUC 83% võrra (vt lõik 4.4).

Toimeained, mis põhjustavad mao pH taseme olulise püsiva tõusu, võivad vähendada gefitiniibi plasmakontsentratsiooni ja sellega gefitiniibi toimet langetada. Lühitoimeliste antatsiidide suurte annustel võib olla sarnane toime, kui neid kasutatakse gefitiniibi manustamisega ligilähedaselt samadel aegadel. Gefitiniibi samaaegne manustamine ranitidiiniga, mille annus kindlustab mao pH püsiva tõusu ($\text{pH} \geq 5$), andis tulemuseks gefitiniibi AUC languse 47% võrra tervetel vabatahtlikel (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Toimeained, mille plasmakontsentratsiooni taset võib gefitiniib mõjutada

In vitro uuringud on näidanud, et gefitiniib inhibeerib CYP2D6 piiratud ulatuses. Kliinilises uuringus manustati gefitiniibi patsientidele koos metoprolooliga (CYP2D6 substraat). Tekkis 35%-line

metoprolooli ekspositsiooni tõus. Selline tõus võib osutada oluliseks CYP2D6 substraatidele, millel on kitsas terapeutiline vahemik. Kui CYP2D6 substraati soovitakse kasutada koos gefitiniibiga, tuleb mõelda CYP2D6 substraadi annuse muutmisele, eriti kitsa terapeutilise vahemikuga preparaatide korral.

Gefitiniib pärssib *in vitro* transportvalku BCRP, kuid selle leiu kliiniline tähendus on teadmata.

Muud võimalikud koostoimed

Üksikutel samaaegselt varfariini manustavatel patsientidel on tekkinud INR tõus ja/või veritsusepisood (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naistele tuleb soovitada vältida rasestumist ravi jooksul.

Rasedus

Andmed gefitiniibi toime kohta rasedatele puuduvad. Loomkatsed on näidanud reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3). Potentsiaalne risk inimestele on teadmata. Gefitiniibi ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhtudel, kus see on selgelt vajalik.

Imetamine

Ei ole teada, kas gefitiniib eritub inimese rinnapiima. Gefitiniib ja tema metaboliidid akumulereeruvad imetavate rottide piimas (vt lõik 5.3). Gefitiniib on rinnaga toitmise ajal vastunäidustatud, seetõttu tuleb imetamine katkestada gefitiniibravi ajaks (vt lõik 4.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Gefitiniibi manustamise ajal on täheldatud astenia teket. Seetõttu peavad selliste nähtudega patsiendid autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel olema ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

III faasi kliinilistest uuringutest (ISEL, INTEREST ja IPASS; 2462 gefitiniibiga ravitud patsienti) saadud summeeritud kõrvaltoimete andmed näitavad, et kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mis esinevad üle 20% patsientidest, on kõhulahtisus ja nahareaktsioonid (sealhulgas lööve, akne, nahakuivus ja nahasügelus). Kõrvaltoimed tekivad tavaliselt ravi esimese kuu jooksul ja on üldiselt pöörduvad. Ligikaudu 8% patsientidest tekkis tõsine kõrvaltoime (CTC III või IV aste (*Common Toxicity Criteria*, s.o tavalised toksilisuse kriteeriumid)). Ligikaudu 3% haigetest lõpetas ravi kõrvaltoime tõttu.

Interstitsiaalne kopsuhaigus, sageli raske kuluga (CTC III või IV aste), on esinenud 1,3%-l patsientidest. Teatatud on surmaga lõppenud juhtudest.

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 1 toodud ohutusala teave põhineb gefitiniibi kliinilise arendamise programmil ja turuletulekujärgsel kogemusel. Kõrvaltoimete liigitamine esinemissageduse järgi tabelis 1 põhineb, kus võimalik, III faasi kliiniliste uuringute ISEL, INTEREST ja IPASS andmetel (2462 gefitiniibiga ravitud patsienti).

Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed

| Kõrvaltoimed organsüsteemi ja sageduse järgi | | | |
|---|-------------------------|---|---------------------|
| Ainevahetus- ja toitumishäired | <i>Väga sage</i> | Anoreksia, kerge või mõõdukas (CTC I või II aste). | |
| Silma kahjustused | <i>Sage</i> | Konjunktiviit, blefariit ja silmade kuivus*, peamiselt kerge (CTC I aste). | |
| | <i>Aeg-ajalt</i> | Pöörduv sarvkesta erosioon, mõnikord seoses ripsmekarva hälbinud kasvuga. | |
| | | Keratiit (0,12%). | |
| Vaskulaarsed häired | <i>Sage</i> | Hemorraagia, nt ninaverejooks ja hematuuria. | |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | <i>Sage</i> | Interstitsiaalne kopsuhaigus (1,3%), sageli raske (CTC III-IV aste). Teatatud on surmaga lõppenud juhtudest. | |
| Seedetrakti häired | <i>Väga sage</i> | Kõhulahtisus, peamiselt kerge või mõõdukas (CTC I või II aste). | |
| | | Oksendamine, peamiselt kerge või mõõdukas (CTC I või II aste). | |
| | | Iiveldus, peamiselt kerge (CTC I aste). | |
| | | Stomatiit, peamiselt kerge (CTC I aste). | |
| | <i>Sage</i> | Kõhulahtisusest, iiveldusest, oksendamisest või anoreksiast tekkinud dehüdratsioon. | |
| | <i>Aeg-ajalt</i> | Suukuivus*, peamiselt kerge (CTC I aste). | |
| Maksa ja sapiteede häired | <i>Väga sage</i> | Alaniinaminotransferaasi tõus, peamiselt kerge või mõõdukas. | |
| | <i>Sage</i> | Aspartaataminotransferaasi tõus, peamiselt kerge või mõõdukas. | |
| | | Üldbilirubiini tõus, peamiselt kerge või mõõdukas. | |
| | <i>Aeg-ajalt</i> | Hepatiit** | |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | <i>Väga sage</i> | Nahareaktsioonid, peamiselt kerge või mõõdukas (CTC I või II aste), pustuloosne lööve, aeg-ajalt koos sügeleva ja kuiva nahaga, lisaks nahalõhedega, nahapunetuse foonil. | |
| | | <i>Sage</i> | Küünte kahjustused. |
| | | | Alopeetsia. |
| | <i>Harv</i> | Allergilised reaktsioonid (1,1%), sh angioödeem ja nõgestõbi. | |
| | | Bulloossed seisundid, sh toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom ja multiformne erüteem. | |
| | | Kutaanne vaskuliit. | |
| Neerude ja kuseteede häired | <i>Sage</i> | Seerumi kreatiniinitaseme asümptomaatiline tõus. | |
| | | Proteinuuria | |
| | | Tsüstiit | |
| <i>Harv</i> | Hemorraagiline tsüstiit | | |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | <i>Väga sage</i> | Asteenia, peamiselt kerge (CTC I aste). | |
| | <i>Sage</i> | Püreeksia | |

Normist erinevate laborinäitudega seotud kõrvaltoimete sagedus põhineb patsientidel, kelle olulised laborinäitajad muutusid kaks või enam CTC astet võrreldes algtaseme näitajatega.

*See kõrvaltoime võib tekkida seoses teiste kuivade seisunditega (peamiselt nahareaktsioonid), millest on teatatud gefitiniibi kasutamise ajal.

**See hõlmab maksapuudulikkuse üksikuid juhte, mis mõnedel juhtudel on lõppenud surmaga.

Interstitsiaalne kopsuhaigus (IKH)

INTEREST-uuringus ilmnis interstitsiaalset kopsuhaigust 10 (1,4%) ja 8 (1,1%) patsiendil vastavalt

gefitiniibi ja dotsetakseeli rühmas. Üks IKH juht gefitiniibi rühmas lõppes surmaga.

ISEL-uuringus oli interstitsiaalse kopsuhaiguse sagedus osalejate seas ligikaudu 1% kummaski rühmas. Enamus interstitsiaalse kopsuhaiguse tüüpi juhte tekkis Aasia päritolu patsientide seas ning interstitsiaalse kopsuhaiguse sagedus gefitiniibi rühma ja platseebo rühma Aasia päritolu patsientide seas oli vastavalt 3% ja 4%. Üks IKH kõrvaltoime juht platseebo rühmas lõppes surmaga.

Jaapani turuletulekujärgses elulemusuuringus (3350 patsienti) oli interstitsiaalse kopsuhaiguse tüüpi juhtude sagedus gefitiniibi ravi saavate patsientide seas 5,8%. Surmaga lõppenud IKH juhtude osakaal oli 38,6%.

III faasi avatud kliinilises uuringus (IPASS), milles uuriti võrdlevalt gefitiniibi ja karboplatiin/paklitakseeli topeltkeemiaravi kui esimese rea ravi 1217 valitud kaugelearenenud NSCLC-ga Aasia patsiendil, oli IKH-tüüpi juhtude esinemus 2,6% gefitiniibi rühmas ning 1,4% karboplatiini/paklitakseeli rühmas.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Spetsiifilist ravi gefitiniibi üleannustamisele ei ole. I faasi kliinilistes uuringutes kasutati piiratud hulga patsientide ravis annuseid kuni 1000 mg ööpäevas. Täheledata mõningate kõrvaltoimete, peamiselt kõhulahtisuse ja nahalööbe sagenemist ning süvenemist. Üleannustamisest põhjustatud kõrvaltoimeid tuleb ravida sümptomaatiliselt; rasket kõhulahtisust tuleb ravida vastavalt kliinilisele seisundile. Ühes uuringus raviti piiratud hulga patsiente annustega 1500 mg kuni 3500 mg. Selles uuringus ei suurenenud gefitiniibi kontsentratsiooni tase plasmas koos annuse tõusuga; kõrvaltoimed olid peamiselt kerged või keskmise raskusega ning olid vastavuses gefitiniibi juba varem teadaoleva ohutusalase profiiliga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajatevastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01XE02

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Epidermaalset kasvufaktorit (EGF) ja selle retseptorit (EGFR (HER1; ErbB1)) peetakse rakukasvu ja proliferatsiooni protsessi võtmeteguriks nii normaalsetes kui ka vähirakkudes. EGFR aktiveeritud mutatsioon vähirakus võib olla oluliseks teguriks tuumorrakkude kasvamisel, apoptoosi blokeerimisel, angiogeensete tegurite sünteesi suurendamisel ja metastaatiliste protsesside soodustamisel.

Gefitiniib on epidermaalse kasvufaktori retseptori türosiinkinaasi selektiivne väikemolekuliline inhibiitor ning efektiivne ravim kasvajate korral, millel on leitud EGFR türosiinkinaasi piirkonda käivitavad mutatsioonid, sõltumata ravivalikust. Gefitiniib ei oma olulist kliinilist aktiivsust patsientidel, kellel on diagnoositud ilma EGFR mutatsioonita kasvaja.

Levinud EGFR aktiveerivatel mutatsioonidel (ekson 19 deletsioonid, L858R) on tugevad reageerimisandmed, mis toetavad tundlikkust gefitiniibile, näiteks progressioonivaba elulemuse HR (95% CI) 0,489 (0,336, 0,710) gefitiniibi puhul võrrelduna topeltkemoteraapiaga [WJTOG3405]. Gefitiniibi reageerimisandmed on harvemad patsientidel, kellel kasvaja sisaldab vähemlevinud mutatsioone. Olemasolevad andmed näitavad, et G719X, L861Q ja S768I on sensitiseerivad

mutatsioonid ning T790M üksi või ekson 20 insertioonid üksi on resistentsusmehhanismid.

Resistentsus

Enamikul sensibiliseeriva EGFR-kinaasi mutatsiooniga NSCLC-kasvajaist tekib lõpuks resistentsus Gefitinib Sandoz-ravi suhtes, aja mediaan haiguse progresseerumiseni on 1 aasta. Ligikaudu 60%-l juhtudest on resistentsus seotud teisese T790M mutatsiooniga, mille puhul tuleb kaaluda T790M mutatsiooni korral toimivate EGFR TKI-de kasutamist järgmise rea ravivõimalusena. Teiste potentsiaalsete resistentsusmehhanismide hulka, millest on teatatud pärast ravi EGFR-signaali blokeerivate ainetega, kuuluvad teiste alternatiivsete signaaliradade kasutamine nagu HER2 ja MET-geeni amplifikatsioon ning PIK3CA mutatsioonid. Samuti on 5...10% juhtudest teatatud fenotüübilisest muutumisest väikerakk-kopsuvähiks.

Tsirkuleeriv kasvaja DNA (ctDNA)

IFUM-uuringus hinnati mutatsioonistaatust kasvaja- ja plasmast saadud ctDNA proovides, kasutades Therascreen EGFR RGQ PCR komplekti (Qiagen). Nii ctDNA kui kasvajaproovid olid hinnatavad 652 patsiendi puhul 1060-st skriiningu läbinust. Objektivne vastuse määr (*objective response rate*, ORR) kasvaja ja ctDNA mutatsiooni suhtes positiivsetel patsientidel oli 77% (95% CI: 66%...86%) ning ainult kasvaja mutatsiooni suhtes positiivsetel patsientidel 60% (95% CI: 44%...74%).

Tabel 2. Kasvaja- ja ctDNA proovide mutatsioonistaatuse algväärtuste kokkuvõte kõigil skriiningu läbinud patsientidel, kellel mõlemad proovid olid hinnatavad

| Näitaja | Määratlus | IFUM määr % (CI) | IFUM N |
|----------------|--|---------------------|--------|
| Tundlikkus | Kasvaja M+ proportsioon, mis on ctDNA M+ | 65,7 (55,8; 74,7) | 105 |
| Spetsiifilisus | Kasvaja M- proportsioon, mis on ctDNA M- | 99,8 (99,0; 100,0) | 547 |

Need andmed on kooskõlas Jaapani etteplaneeritud uurimusliku alarühma analüüsiga IPASS-uuringus (Goto 2012). Selles uuringus ei kasutatud EGFR mutatsiooni analüüsiks mitte plasmast, vaid seerumist saadud ctDNA-d ning kasutati EGFR mutatsioonitesti komplekti (DxS) (N=86). Selles uuringus oli tundlikkus 43,1%, spetsiifilisus 100%.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Esimese rea ravi

III faasi kliinilises uuringus (IPASS-uuring) osalesid kaugelearenenud (IIIB või IV staadium) adenokartsinoomi tüüpi NSCLC patsiendid Aasiast¹, kes olid endised vähesuitsetajad (loobunud suitsetamisest ≥ 15 aasta tagasi ja suitsetanud ≤ 10 pakk-aastat) või mittesuitsetajad (vt tabel 3).

¹Hiina, Hong Kong, Indoneesia, Jaapan, Malaisia, Filipiinid, Singapur, Taiwan ja Tai.

Tabel 3. Gefitiniibi ja karboplatiini/paklitakseeli tulemusnäitajad IPASS-uuringus

| Uuringurühm | N | Objektivne vastuse määr ja ravidevahelise erinevuse 95% usaldusvahemik ^a | Esmane tulemusnäitaja Progressioonivaba elulemus ^{a,b} | Üldine elulemus ^{ab} |
|------------------------|------|---|---|--|
| Üldine | 1217 | 43,0% vs. 32,2% [5,3%, 16,1%] | HR 0,74 [0,65; 0,85] 5,7 k vs. 5,8 k p<0,0001 | HR 0,90 [0,79; 1,02] 18,8 k vs. 17,4 k p=0,1087 |
| EGFR-mutatsioon olemas | 261 | 71,2% vs. 47,3% [12,0%, 34,9%] | HR 0,48 [0,36; 0,64] 9,5 k vs. 6,3 k | HR 1,00 [0,76; 1,33] 21,6 k vs. 21,9 k |

| p<0,0001 | | | | |
|---------------------------------|--|------------------------------------|--|--|
| EGFR- mutatsioon puudub | 176 | 1,1% vs. 23,5% [-32,5%, -13,3%] | HR 2,85 [2,05; 3,98] 1,5 k vs. 5,5 k | HR 1,18 [0,86; 1,63] 11,2 k vs. 12,7 k |
| p<0,0001 | | | | |
| EGFR- mutatsioon teadmata | 780 | 43,3% vs. 29,2% [7,3%, 20,6%] | HR 0,68 [0,58 kuni 0,81] 6,6 k vs. 5,8 k | HR 0,82 [0,70 kuni 0,96] 18,9 k vs. 17,2 k |
| p<0,0001 | | | | |
| a | esitatud on väärtused gefitiniibi kohta võrreldes karboplatiini/paklitakseeli raviga | | | |
| b | “k” on mediaanväärtused kuudes. Nurksulgudes on toodud 95% usaldusvahemikud. | | | |
| n | randomiseeritud patsientide arv | | | |
| HR | riskitiheduste suhe (<i>hazard ratio</i>) (riskitiheduste suhe <1 on gefitiniibi eeliseks) | | | |

Elukvaliteet erines sõltuvalt EGFR mutatsiooni olemasolust. EGFR mutatsiooniga patsientide seas tundis oluliselt rohkem gefitiniibravi saavaid patsiente elukvaliteedi paranemist ning kopsuvähi sümptomite taandumist võrreldes karboplatiin/paklitakseel-ravi saavate patsientidega (vt tabel 4).

Tabel 4. Gefitiniibi ja karboplatiini/paklitakseeli elukvaliteedi näitajad IPASS-uuringus

| Uuringurühm | N | FACT-L elukvaliteedi paranemise määra ^a % | LCS sümptomite paranemise määra ^a % |
|----------------------------|------|---|---|
| Üldine | 1151 | (48,0% vs. 40,8%) p=0,0148 | 51,5% vs. 48,5% p=0,3037 |
| EGFR- mutatsioon olemas | 259 | (70,2% vs. 44,5%) p<0,0001 | (75,6% vs. 53,9%) p=0,0003 |
| EGFR- mutatsioon puudub | 169 | (14,6% vs. 36,3%) p=0,0021 | (20,2% vs. 47,5%) p=0,0002 |

Uuringu Tulemuse Indeks toetas FACT-L ja LCS tulemusi.

a esitatud on väärtused gefitiniibi kohta võrreldes karboplatiin/paklitakseel-raviga

N randomiseeritud patsientide arv

FACT-L *Functional assessment of cancer therapy-lung* - e.k. vähiravi funktsionaalne hindamine-kops

LCS *Lung cancer subscale* - e.k. kopsuvähi alaskaala

IPASS-uuringus ilmnis gefitiniibi paremus progressioonivaba elulemuse, objektiivse ravivastuse taseme, elukvaliteedi ja sümptomite leevenemise osas, kuid ilma olulise erinevuse üldise elulemuse osas võrreldes karboplatiini/paklitakseeli saavate varem mitteravitud patsientidega, kellel on lokaalselt levinud või metastaatiline mitteväikerakk-kopsuvähk ning kellel on leitud EGFR türosiinkinaasi aktiveeruvaid mutatsioone.

Eelnevalt ravi saanud patsiendid

III faasi randomiseeritud uuringus (INTEREST-uuring) osalesid lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLC-ga patsiendid, kes olid varasemalt saanud platinapreparaatidel põhinevat kemoteraapiat. Üldises uuringupopulatsioonis ei leitud üldises elulemuses, progressioonivabas elulemuses ja objektiivse ravivastuse tasemes statistiliselt olulist erinevust gefitiniibi ja dotsetakseeli (75 mg/m²) vahel (vt tabel 5).

Tabel 5. Gefitiniibi efektiivsus võrreldes dotsetakseeliga INTEREST-uuringu alarühmades

| Uuringurühm | N | Objektiivne vastuse määr ja ravidevahelise erinevuse 95% usaldusvahemik ^a | Progressioonivaba elulemus ^{ab} | Esmane tulemusnäitaja Üldine elulemus ^{ab} |
|-----------------------------|------|--|--|--|
| Üldine | 1466 | 9,1% vs. 7,6% [-1,5%, 4,5%] | HR 1,04 [0,93, 1,18] 2,2 k vs. 2,7 k p=0,4658 | HR 1,020 [0,905; 1,150] ^c 7,6 k vs. 8,0 k p=0,7332 |
| EGFR-mutatsioon olemas | 44 | 42,1% vs. 21,1% [-8,2%, 46,0%] | HR 0,16 [0,05; 0,49] 7,0 k vs. 4,1 k p=0,0012 | HR 0,83 [0,41; 1,67] 14,2 k vs. 16,6 k p=0,6043 |
| EGFR-mutatsioon puudub | 253 | 6,6% vs. 9,8% [-10,5%, 4,4%] | HR 1,24 [0,94, 1,64] 1,7 k vs. 2,6 k p=0,1353 | HR 1,02 [0,78; 1,33] 6,4 k vs. 6,0 k p=0,9131 |
| Aasia päritolu ^c | 323 | 19,7% vs. 8,7% [3,1%, 19,2%] | HR 0,83 [0,64, 1,08] 2,9 k vs. 2,8 k p=0,1746 | HR 1,04 [0,80; 1,35] 10,4 k vs. 12,2 k p=0,7711 |
| Mitte-Aasia päritolu | 1143 | 6,2% vs. 7,3% [-4,3%, 2,0%] | HR 1,12 [0,98; 1,28] 2,0 k vs. 2,7 k p=0,1041 | HR 1,01 [0,89; 1,14] 6,9 k vs. 6,9 k p=0,9259 |

a esitatud on väärtused gefitiniibi kohta võrreldes dotsetakseelraviga

b “k” on mediaanväärtused kuudes. Nurksulgudes on toodud 96% usaldusvahemikud üldise elulemuse kohta arvestades kõiki patsiente, muudes veergudes HR 95% usaldusvahemikud.

c usaldusvahemik allpool mittehalvemuse piiri (1,154)

N randomiseeritud patsientide arv

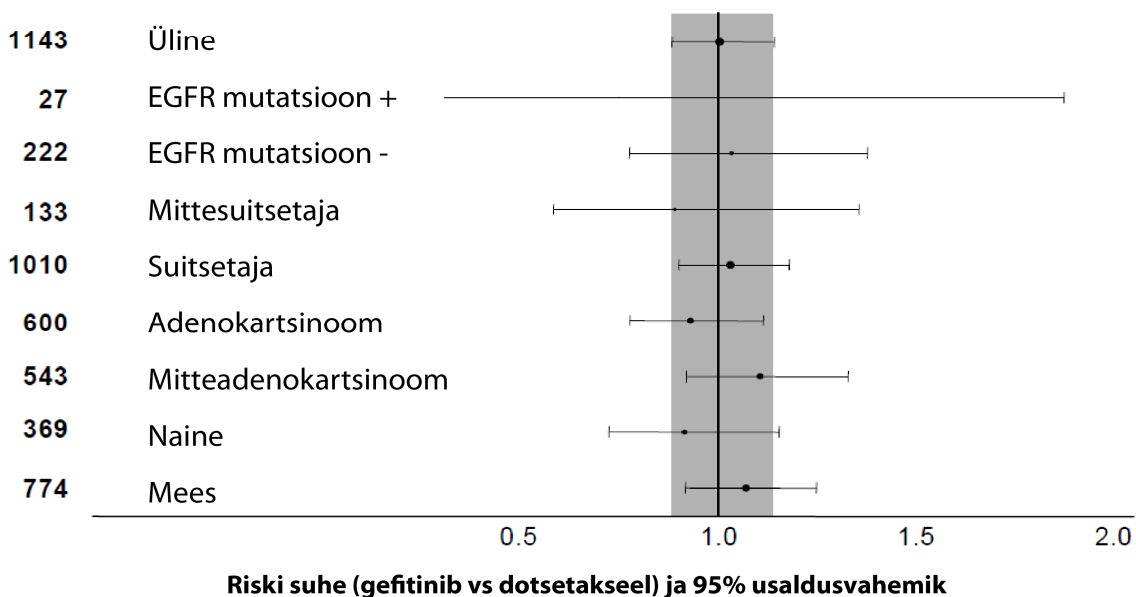
HR riskitiheduste suhe (riskitiheduste suhe <1 on gefitiniibi eeliseks)

Joonised 1 ja 2. Efektiivsuse näitajad mitte-Aasia päritolu patsientide alarühmades INTEREST-uuringus

(n – randomiseeritud patsientide arv)

Üldine elulemus

Patsientide arv

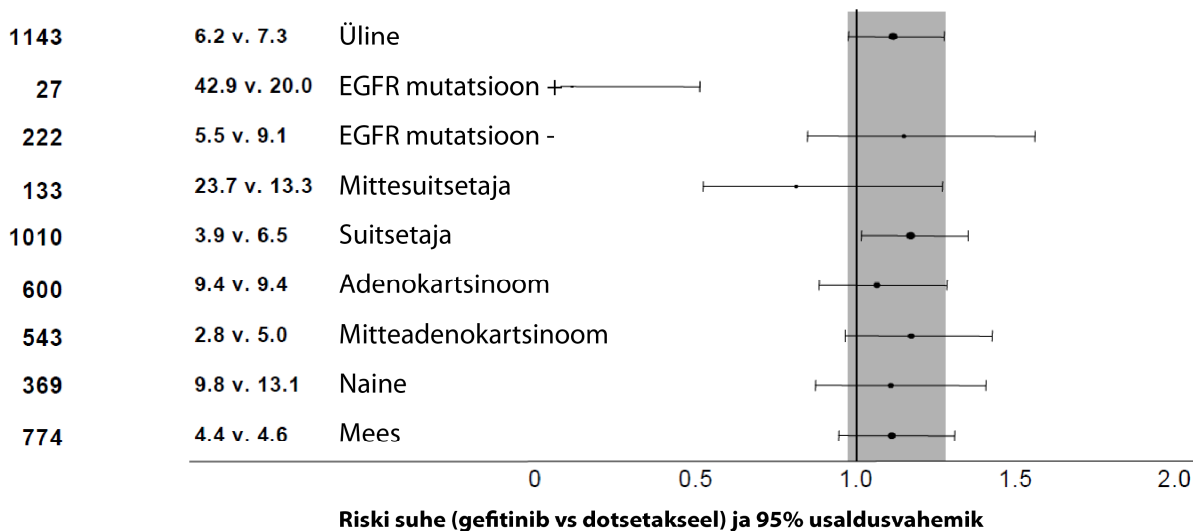


Kohandamata analüüs Vastavalt uuringuplaanile, kliiniline seisund Ravikavatsuse analüüs (ITT), biomarkerid

Progressioonivaba elulemus

ORR (%)

Patsientide arv gefitinib vs dotsetakseel



Kohandamata analüüs EGFR patsiendid

III faasi randomiseeritud uuringus (ISEL-uuring) osalesid kaugelearenenud NSCLC patsiendid, kes olid varasemalt saanud 1 või 2 kemoteraapiakuuri ning olid ravimrefraktaarsed või ei talunud viimast saadud kuuri. Gefitiniibi ja parima toetava ravi kombinatsiooni võrreldi platseebo ja parima toetava ravi kombinatsiooniga. Gefitiniib ei pikendanud elulemust patsientide üldises rühmas. Elulemuse näitajad erinesid vastavalt suitsetamise staatusele ja etnilisele päritolule (vt tabel 6).

Tabel 6. Gefitiniibi efektiivsuse näitajad võrreldes platseeboga ISEL-uuringus

| Uuringurühm | N | Objektiivne vastuse määr ja ravidevahelise erinevuse 95% usaldusvahemik ^a | Aeg ravi ebaõnnestumiseni ^{ab} | Esmane tulemusnäitaja Üldine elulemus ^{abc} |
|-----------------------------|------|--|---|--|
| Üldine | 1692 | 8,0% vs. 1,3% [4,7%, 8,8%] | HR 0,82 [0,73; 0,92] 3,0 k vs. 2,6 k p=0,0006 | HR 0,89 [0,77, 1,02] 5,6 k vs. 5,1 k p=0,0871 |
| EGFR-mutatsioon olemas | 26 | 37,5% vs. 0% [-15,1%, 61,4%] | HR 0,79 [0,20; 3,12] 10,8 k vs. 3,8 k p=0,7382 | HR arvutamata S vs. 4,3 k |
| EGFR-mutatsioon puudub | 189 | 2,6% vs. 0% [-5,6%, 7,3%] | HR 1,10 [0,78; 1,56] 2,0 k vs. 2,6 k p=0,5771 | HR 1,16 [0,79; 1,72] 3,7 k vs. 5,9 k p=0,4449 |
| Mittesuitsetaja | 375 | 18,1% vs. 0% [12,3%, 24,0%] | HR 0,55 [0,42; 0,72] 5,6 k vs. 2,8 k p<0,0001 | HR 0,67 [0,49; 0,92] 8,9 k vs. 6,1 k p=0,0124 |
| Suitsetaja | 1317 | 5,3% vs. 1,6% [1,4%, 5,7%] | HR 0,89 [0,78; 1,01] 2,7 k vs. 2,6 k p=0,0707 | HR 0,92 [0,79; 1,06] 5,0 k vs. 4,9 k p=0,2420 |
| Aasia päritolu ^d | 342 | 12,4% vs. 2,1% [4,0%, 15,8%] | HR 0,69 [0,52; 0,91] 4,4 k vs. 2,2 k p=0,0084 | HR 0,66 [0,48; 0,91] 9,5 k vs. 5,5 k p=0,0100 |
| Mitte-Aasia päritolu | 1350 | 6,8% vs. 1,0% [3,5%, 7,9%] | HR 0,86 [0,76; 0,98] 2,9 k vs. 2,7 k p=0,0197 | HR 0,92 [0,80; 1,07] 5,2 k vs. 5,1 k p=0,2942 |

a esitatud on väärtused gefitiniibi kohta võrreldes platseeboga

b “k” on mediaanväärtused kuudes. Nurksulgudes on toodud HR 95% usaldusvahemikud.

c stratifitseeritud logaritmiline astaktest reas “Üldine”; teistes ridades Coxi suhtelise riski mudel.

d Aasia päritolu patsientide hulka ei ole arvestatud India patsiente. Aasia päritolu määramisel on arvestatud patsiendi rassilist päritolu, mitte sünnikohta.

N randomiseeritud patsientide arv

HR arvutamata - arvutamata riskitiheduste suhe üldise elulemuse korral, kuna juhtude arv liiga väike

S saavutamata

HR riskitiheduste suhe (riskitiheduste suhe <1 on gefitiniibi eeliseks)

Mitmekeskuselises ühe rühmaga läbiviidud IFUM-uuringus aktiveeritud sensibiliseeritud EGFR mutatsiooniga europiidsetel NSCLC patsientidel (n=106) otsiti kinnitust, et gefitiniibi aktiivsus europiidset ja Aasia päritolu populatsioonides on sarnane. Objektiivne vastuse määr vastavalt uurija aruandele oli 70% ja progressioonivaba elulemuse mediaanväärtus oli 9,7 kuud. Need andmed sarnanevad IPASS-uuringus saadud andmetega.

EGFR mutatsiooni staatus ja kliinilised omadused

Mittesuitsetaja staatus, adenokartsinoomina määratletud histoloogiline tüüp ning naissugu on EGFR mutatsiooni olemasolu sõltumatuteks tunnusteks gefitiniibi uuringutes osalenud 786 europiidse

patsiendi mitmemõõtmelises analüüsis* (vt tabel 7). Ka Aasia päritolu patsientide seas on sel juhul rohkem levinud EGFR mutatsiooniga kasvaja.

Tabel 7. Mitmemõõtmelise logistilise regressiooni analüüsi kokkuvõte, selgitamaks välja tegurid, mis sõltumatult ennustasid EGFR mutatsiooni olemasolu 786 euroopiidsel patsiendil

| Tegurid, mis ennustasid EGFR mutatsiooni olemasolu | p-väärtus | EGFR mutatsiooni esinemise võimalikkus | Positiivne eeldatav väärtus (9,5% üldpopulatsioonist on EGFR mutatsiooniga (M+)) |
|--|-----------|---|--|
| Suitsetamisstaatus | <0,0001 | 6,5 korda suurem mitesuitsetajatel kui kunagi elu jooksul suitsetanutel | 28/70 (40%) mitesuitsetajatest on M+ 47/716 (7%) kunagi elu jooksul suitsetanutest on M+ |
| Histoloogia | <0,0001 | 4,4 korda suurem adenokartsinoomi kui mitte-adenokartsinoomi korral | 63/396 (16%) adenokartsinoomiga patsientidest on M+ 12/390 (3%) mitteadenokartsinoomiga patsientidest on M+ |
| Sugu | 0,0397 | 1,7 korda suurem naistel kui meestel | 40/235 (17%) naistest on M+ 35/551 (6%) meestest on M+ |

*järgnevat uuringute alusel: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudse manustamise järgselt on imendumine mõõdukalt aeglane; gefitiniibi maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub tavaliselt 3...7 tundi pärast manustamist. Keskmise absoluutne biosaadavus vähihaigetel on 59%. Toit ei mõjuta oluliselt gefitiniibi süsteemset saadavust. Uuringus tervete vabatahtlikega, kus mao pH hoiti >5, vähenes gefitiniibi süsteemne saadavus 47% võrra, tõenäoliselt gefitiniibi vähenenud lahustuvuse tõttu maos (vt 4.4 ja 4.5).

Jaotumine

Keskmine jaotusruumala gefitiniibi püsitasakaalu korral on 1400 l, mis näitab laialdast jaotumist kudedesse. Seondumine plasmavalkudega toimub ligikaudu 90% ulatuses. Gefitiniib seondub seerumi albumiini ja alfa-1-happelise glükoproteiiniga

In vitro andmed näitavad, et gefitiniib on membraani transportproteiini P-gp substraat.

Biotransformatsioon

In vitro andmed näitavad, et CYP3A4 ja CYP2D6 on peamised gefitiniibi oksüdatiivses metabolismis osalevad P450 isoensüümid.

In vitro uuringud on näidanud, et gefitiniibil on piiratud võime inhibeerida CYP2D6. Gefitiniibil ei avaldunud ensüüme indutseerivat toimet loomkatsetes ega märkimisväärset pärssivat toimet mõnele teisele tsütokroom P450 ensüümile *in vitro*.

Gefitiniib metaboliseerub inimorganismis ulatuslikult. Eritistes on tuvastatud 5 metaboliiti ning vereplasmas 8. Põhiline leitud metaboliit on O-desmetüülgefitiniib, mis pärssib EGFR stimuleeritud rakukasvu 14 korda nõrgemalt kui gefitiniib ning mis ei oma pärssivat toimet hiirte tuumorirakkude kasvule. Seetõttu peetakse ebatõenäoliseks, et sellel metaboliidil oleks panust gefitiniibi kliinilisesse aktiivsusesse.

In vitro uuringutes on näidatud, et O-desmetüülgefitiniibi moodustumine toimub CYP2D6 ensüümsüsteemi kaudu. CYP2D6 rolli gefitiniibi ainevahetuslikus kliirensis on uuritud tervetel

vabatahtlikel, kellel määrati genotüüp CYP2D6 staatus. Nõrkadel metaboliseerijatel ei sünteesitud O-desmetüülgefitiniibi mõõdetaval tasemel. Ekspositsiooni tase gefitiniibile oli nii nõrkade kui tugevate metaboliseerijate rühmas laiaulatuslik ning kattuv, kuid keskmine ekspositsioon gefitiniibile oli kaks korda suurem nõrkade metaboliseerijate rühmas. Kõrgemad keskmised ekspositsioonid isikutel, kellel ei ole aktiivset CYP2D6, võivad osutada kliiniliselt olulisteks, kuna kõrvaltoimed sõltuvad annusest ja ekspositsioonist.

Eritumine

Gefitiniib eritub peamiselt metaboliitidena väljaheidetega; neerude kaudu eritub ravimit ja metaboliite vähem kui 4% manustatud annusest.

Vähipatsientidel on gefitiniibi täielik plasmakliirens ligikaudu 500 ml/min ning keskmine terminaalne poolväärtusaeg 41 tundi. Gefitiniibi annustamine üks kord ööpäevas annab tulemuseks 2- kuni 8-kordse püsitasakaalu kontsentratsiooni akumulierumise, mis on tekkinud peale 7.-10. annust. Püsitasakaalu seisundis püsivad tsirkuleerivad plasma kontsentratsioonid 2- kuni 3-kordses vahemikus 24-tunnise annustamisintervalli jooksul.

Patsientide erirühmad

Erinevate patsientide rühmade farmakokineetilisi andmeid analüüsides ei leitud seoseid eeldatava madalaima tasakaalukontsentratsiooni ja patsiendi vanuse, kehakaalu, soo, rahvuse või kreatiniini kliirensiga (suurem kui 20 ml/min).

Maksakahjustus

I faasi avatud uuringus, kus tsirroosist tingitud kerge, mõõduka või raske maksapuudulikkusega (vastavalt Child-Pugh' klassifikatsioonile) patsientidele manustati ühekordselt 250 mg gefitiniibi, ilmnes kõikides ravirühmades ekspositsiooni tõus võrreldes tervete kontrollrühmaga. Gefitiniibi ekspositsioon suurenes mõõduka ja raske maksapuudulikkusega patsientidel keskmiselt 3,1 korda. Ühelgi neist patsientidest ei olnud vähktõbe, kõikidel oli tsirroos, mõnel hepatiit. Ekspositsiooni tõus võib olla kliiniliselt tähtis, kuna kõrvaltoimed sõltuvad annusest ja ekspositsioonist gefitiniibile.

Gefitiniibi toimet uuriti kliinilises uuringus 41-l soliidtuumoriga ning maksametastaaside poolt põhjustatud normaalse või mõõdukalt või raskelt häirunud maksafunktsiooniga (klassifitseeriti CTC astmetesse ravieelse ASAT, alkaalse fosfataasi ja bilirubiini tõusu alusel) patsiendil. Selgus, et pärast gefitiniibi manustamist annuses 250 mg ööpäevas, olid püsitasakaalu seisundi saabumise aeg, plasmakliirens ($C_{max,ss}$) ja ekspositsioon püsitasakaalu seisundis (AUC_{24ss}) normaalse ja mõõdukalt kahjustatud maksafunktsiooniga patsientidel sarnased. Neljalt maksametastaasidest tingitud raske maksapuudulikkusega patsiendilt saadud andmetest ilmnes, et eeldatav tasakaalukontsentratsioon neil patsientidel on sarnane normaalse maksafunktsiooniga patsientidega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kõrvaltoimed, mis kliinilistes uuringutes ei ilmnenu, kuid mida täheldati loomkatsetes, kus ravimi ekspositsioon oli sarnane kliinilistes uuringutes kasutatud tasemega ning mis võivad olla kliiniliselt olulised, olid järgmised:

- sarvkesta epiteeli atroofia ja sarvkesta hägusus;
- neerude papillinekroos;
- hepatotsellulaarne nekroos ja eosinofiilne sinusoidaalne makrofagaalne infiltratsioon.

Mittekliiniliste (*in vitro*) uuringute tulemused viitavad gefitiniibi võimele pärssida südame aktsioonipotentsiaali repolarisatsiooniprotsessi (nt QT-intervalli). Kliiniline kogemus pole näidanud põhjuslikku seost QT-intervalli pikenemise ja gefitiniibi vahel.

Emaste rottide viljakus vähenes annuse juures 20 mg/kg/ööpäevas.

Avaldatud uuringutest ilmneb, et geneetiliselt muundatud hiirtel, kellel EGFR ekspressioon puudub,

esineb arengudefekte, mis on seotud epiteeli mitteküpsusega erinevates elundites, nagu nahas, seedetraktis ja kopsudes. Gefitiniibi manustamisel rottidele organogeneesi ajal embrüofetaalsele arengule toimet ei ilmnenud (30 mg/kg/ööpäevas), kuid küülikutel vähenes loote sünnikaal 20 mg/kg/ööpäevas ja kõrgemate annuste juures. Kummalgi liigil ei täheldatud koostisainetega seotud väärearenguid. Ravimi manustamine rottidele annuses 20 mg/kg/ööpäevas gestatsiooni ja sünnituse ajal vähendas poegade elulemust.

C¹⁴-ga märgistatud gefitiniibi suukaudsel manustamisel imetavatele rottidele 14 päeva pärast sünnitust olid radioaktiivsuse kontsentratsioonid piimas 11...19 korda kõrgemad kui veres.

Gefitiniibil ei ole täheldatud genotoksilist toimet.

Kaks aastat kestnud kartsinogeensuse uuringus rottidel leiti väike, kuid statistiliselt oluline hepatotsellulaarse adenoomi sageduse tõus emastel ja isastel rottidel ning mesenteriaalsete lümfisõlmede hemangiosarkoomide sageduse tõus emastel rottidel kõige kõrgema annuse (10 mg/kg/ööpäevas) juures. Kaheaastases uuringus hiirtel leiti samuti hepatotsellulaarse adenoomi sageduse väike tõus isastel hiirtel keskmise annuse juures ning nii emastel kui ka isastel hiirtel kõrge annuse juures. Toime oli statistiliselt oluline emastel, kuid mitte isastel hiirtel. Nii hiirtel kui rottidel ei ilmnenud täheldatava toimet taseme juures kliinilise ekspositsiooni korral marginaali. Leiu kliiniline tähendus on teadmata.

In vitro fototoksilisuse uuring näitas, et gefitiniib võib olla fototoksiline.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Naatriumkroskarmelloos (E468)
Povidoon K30 (E1201)
Magneesiumstearaat (E470b)
Naatriumlaurüülsulfaat

Tableti kate

Polüvinüülalkohol (E1203)
Makrogool 3350 (E1521)
Talk (E553b)
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Gefitinib Sandoz on pakendatud alumiinium-OPA/Alu/PVC üksikannuselistes perforeeritud blistritesse või alumiinium-OPA/Alu/PVC perforeerimata blistritesse.

Pakendi suurused: 30, 30x1, 60x1, 90x1, 100x1 või 120x1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Hulgipakend, mis sisaldab 60x1 (2 pakendit, igas 30 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti.

Hulgipakend, mis sisaldab 90x1 (3 pakendit, igas 30 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti.

Hulgipakendid on kokku kiletatud ning neil on eraldi etikett.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Säilitamise eritingimused

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

970418

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.09.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

märts 2019