IRESSA 250 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 250 mg Gefitinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 163,5 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtabletten (Tablette).

Die Tabletten sind braun, rund, bikonvex, auf der einen Seite mit der Prägung „IRESSA 250“ versehen und auf der anderen Seite glatt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

IRESSA ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Behandlung mit IRESSA sollte durch einen in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt veranlasst und betreut werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von IRESSA beträgt eine 250-mg-Tablette einmal täglich. Falls die Einnahme einer Dosis vergessen wird, dann sollte die Einnahme nachgeholt werden, sobald der Patient dies bemerkt. Falls es bis zur nächsten Dosis weniger als 12 Stunden sind, sollte der Patient die vergessene Dosis nicht einnehmen. Patienten sollten keine doppelte Dosis (zwei Dosen zur selben Zeit) einnehmen, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IRESSA bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es gibt im Anwendungsgebiet NSCLC keinen relevanten Nutzen von Gefitinib bei Kindern und Jugendlichen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Patienten mit mittlerer bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child Pugh B oder C) aufgrund einer Zirrhose haben erhöhte Gefitinib-Konzentrationen im Plasma. Diese Patienten sollten hinsichtlich unerwünschter Ereignisse engmaschig überwacht werden. Bei Patienten mit erhöhter Aspartataminotransferase (AST), alkalischer Phosphatase oder erhöhtem Bilirubin aufgrund von Lebermetastasen waren die Plasmakonzentrationen nicht erhöht (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance >20 ml/min. Für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤20 ml/min liegen nur eingeschränkte Daten vor, und es wird zur Vorsicht bei diesen Patienten geraten (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung aufgrund des Alters des Patienten ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit vermindertem CYP2D6-Stoffwechsel

Eine besondere Dosisanpassung bei Patienten, bei denen ein verminderter CYP2D6-Stoffwechsel aufgrund des Genotyps bekannt ist, ist nicht erforderlich. Jedoch sollten diese Patienten hinsichtlich unerwünschter Ereignisse engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Dosisanpassung aufgrund der Toxizität

Patienten, die Nebenwirkungen wie Diarrhö oder Hautreaktionen schlecht tolerieren, können durch eine kurzzeitige Unterbrechung der Therapie (bis zu 14 Tage), mit darauf folgender Wiedereinnahme der 250-mg-Dosis, erfolgreich behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die eine weitere Behandlung trotz Therapieunterbrechung nicht vertragen, sollten Gefitinib nicht mehr einnehmen. Eine alternative Behandlung sollte in Betracht gezogen werden.

Art der Anwendung

Die Tablette kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Sie sollte täglich ungefähr zur selben Zeit eingenommen werden. Die Tablette kann als Ganzes mit etwas Wasser geschluckt werden oder, wenn dies nicht möglich ist, auch als Suspension in Wasser (ohne Kohlensäure). Es sollten keine anderen Flüssigkeiten verwendet werden. Die Tablette ist unzerdrückt in ein halbvolles Glas mit Trinkwasser zu geben. Das Glas ist gelegentlich umzuschwenken, bis die Tablette vollständig dispergiert ist (dies kann bis zu 20 Minuten dauern). Die Suspension sollte sofort getrunken werden (d. h. innerhalb von 60 Minuten). Das Glas sollte zum Spülen erneut zur Hälfte mit Wasser gefüllt und ausgetrunken werden. Die Flüssigkeit kann auch durch eine Nasen-Magen-Sonde oder einen PEG-Katheter gegeben werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Stillen (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ist die Anwendung von IRESSA zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC beabsichtigt, ist es wichtig, dass die Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus möglichst bei allen Patienten anhand von Tumorgewebe vorgenommen wird. Wenn eine Tumorprobe nicht auswertbar ist, kann zirkulierende Tumor-DNA (circulating tumour DNA - ctDNA) verwendet werden, die aus einer Blut-(Plasma-)Probe gewonnen wird.

Nur robuste, zuverlässige und sensitive Tests mit erwiesener Eignung für die Bestimmung des EGFR- Mutationsstatus von Tumoren oder ctDNA sollten verwendet werden, um falsch negative oder falsch positive Bestimmungen zu vermeiden (siehe Abschnitt 5.1).

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

Bei 1,3% der Patienten, die Gefitinib erhalten haben, wurde eine ILD beobachtet, die akut auftreten kann und die in einigen Fällen tödlich verlief (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten, bei denen eine Verschlechterung von Atemsymptomen, wie z.B. Atemnot, Husten und Fieber, auftritt, sollte die Behandlung mit IRESSA unterbrochen und unverzüglich eine Untersuchung eingeleitet werden. Wenn sich der Verdacht auf eine ILD bestätigt, sollte die Behandlung mit IRESSA abgebrochen und der Patient entsprechend behandelt werden.

In einer japanischen pharmakoepidemiologischen Fallkontrollstudie mit 3.159 Patienten mit NSCLC, die Gefitinib oder eine Chemotherapie erhalten haben und über 12 Wochen nachbeobachtet wurden, wurden folgende Risikofaktoren für die Entwicklung einer ILD identifiziert (unabhängig davon, ob der Patient IRESSA oder eine Chemotherapie erhielt): Rauchen, geringe körperliche Leistungsfähigkeit (performance status-PS ≥2), computertomografisch nachgewiesene Reduktion des normalen Lungenvolumens (≤50%), kürzliche Diagnose eines NSCLC (<6 Monate), bereits vorbestehende ILD, fortgeschrittenes Lebensalter (≥55 Jahre) und gleichzeitig bestehende Herzerkrankung. Relativ zur Chemotherapie wurde unter Gefitinib vorwiegend in den ersten 4 Wochen der Therapie ein erhöhtes Risiko für ILD beobachtet (adjusted OR 3,8; 95% KI 1,9 bis 7,7); danach war das relative Risiko niedriger (adjusted OR 2,5; 95% KI 1,1 bis 5,8). Unter IRESSA oder Chemotherapie erhöhte sich das Mortalitätsrisiko von Patienten, die eine ILD entwickelt hatten, bei folgenden Risikofaktoren: Rauchen, computertomografisch nachgewiesene Reduktion des normalen Lungenvolumens (≤50%), bereits vorbestehende ILD, fortgeschrittenes Lebensalter (≥65 Jahre) und ausgedehnte pleurale Adhärenz (≥50%).

Hepatotoxizität und Beeinträchtigung der Leber

Abnormalitäten bei Leberfunktionstests (inklusive Erhöhungen der Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase, Bilirubin) wurden beobachtet. Diese äußerten sich gelegentlich als Hepatitis (siehe Abschnitt 4.8). Es gibt einzelne Berichte über Leberversagen, das in einigen Fällen tödlich verlief. Daher werden regelmäßige Leberfunktionstests empfohlen. Gefitinib sollte bei leichten bis mäßigen Veränderungen der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden. Bei schwerwiegenden Veränderungen sollte eine Beendigung der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Es wurde gezeigt, dass eine beeinträchtigte Leberfunktion aufgrund einer Zirrhose zu erhöhten Konzentrationen von Gefitinib im Plasma führt (siehe Abschnitt 5.2).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Substanzen, die die Aktivität von CYP3A4 induzieren, können den Metabolismus von Gefitinib beschleunigen und die Plasmakonzentration von Gefitinib verringern. Daher kann eine gleichzeitige Gabe von CYP3A4-Induktoren (z.B. Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Barbituraten oder pflanzlichen Präparaten mit Johanniskraut/Hypericum perforatum) die Wirksamkeit der Behandlung verringern und sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei einzelnen Patienten mit vermindertem CYP2D6-Stoffwechsel aufgrund des Genotyps kann die Behandlung mit einem wirksamen CYP3A4-Inhibitor zu erhöhten Konzentrationen von Gefitinib im Plasma führen. Zu Beginn der Behandlung mit einem CYP3A4-Inhibitor sollten die Patienten hinsichtlich möglicher Gefitinib-Nebenwirkungen engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei einigen Patienten, die Warfarin und Gefitinib gemeinsam einnahmen, wurde über Erhöhungen der International Normalised Ratio (INR) und/oder über Blutungen berichtet (siehe Abschnitt 4.5). Patienten, die Warfarin und Gefitinib gleichzeitig einnehmen, sollten regelmäßig auf Veränderungen der Prothrombinzeit (PT) oder der INR kontrolliert werden.

Arzneimittel, die eine signifikante und anhaltende Erhöhung des pH-Werts im Magen bewirken, wie Protonenpumpen-Hemmer und H_2-Antagonisten, können die Bioverfügbarkeit und Plasmakonzentrationen von Gefitinib reduzieren und daher die Wirksamkeit vermindern. Antazida können, wenn sie regelmäßig zeitnah zu Gefitinib eingenommen werden, einen ähnlichen Effekt haben (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Daten aus Phase-II-Studien, in denen Gefitinib und Vinorelbin gleichzeitig angewendet wurden, weisen darauf hin, dass Gefitinib möglicherweise die neutropenische Wirkung von Vinorelbin verstärkt.

Lactose

IRESSA enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung

Patienten sollte geraten werden, sofort ärztlichen Rat einzuholen, sofern

- schwere oder anhaltende Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen oder Anorexie auftreten, da diese indirekt zur Aus-

trocknung führen können. Diese Symptome sollten wie klinisch angezeigt behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit Anzeichen und Symptomen, die auf eine Keratitis hindeuten, sollten unverzüglich an einen Facharzt für Augenheilkunde überwiesen werden, zum Beispiel bei akutem Auftreten oder Verschlimmerung von: Augenentzündung, verstärkter Tränensekretion, Lichtempfindlichkeit, verschwommenem Sehen, Augenschmerzen und/oder gerötetem Auge.

Wenn die Diagnose einer ulzerativen Keratitis bestätigt wird, sollte die Behandlung mit Gefitinib unterbrochen werden. Wenn die Symptome nicht verschwinden oder wenn die Symptome nach Wiederaufnahme der Behandlung mit Gefitinib wiederkehren, sollte ein dauerhaftes Absetzen in Betracht gezogen werden.

In einer Phase-I/II-Studie mit Gefitinib und Strahlentherapie mit 45 teilnehmenden pädiatrischen Patienten mit einem neu diagnostizierten Hirnstamm-Gliom oder einem operativ unvollständig entfernten supratentoriellen malignen Gliom wurde in 4 Fällen über Blutungen im zentralen Nervensystem berichtet (1 tödlicher). Über einen weiteren Fall einer Blutung im zentralen Nervensystem wurde bei einem Kind mit einem Ependymom aus einer Studie mit Gefitinib als Monotherapie berichtet. Bei erwachsenen Patienten mit NSCLC, die Gefitinib erhalten, wurde ein erhöhtes Risiko für zerebrale Blutungen nicht festgestellt.

Bei Patienten, die Gefitinib einnehmen, wurde über gastrointestinale Perforation berichtet. In den meisten Fällen steht dies im Zusammenhang mit anderen bekannten Risikofaktoren, darunter die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln wie Steroiden oder NSAR, eine zugrunde liegende Vorgeschichte von GI-Ulzeration, Alter, Rauchen oder Darm-Metastasen im Perforationsbereich.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Metabolismus von Gefitinib verläuft über das Cytochrom-P-450-Isoenzym-CYP3A4 (vorwiegend) und über CYP2D6.

Aktive Substanzen, die die Konzentration von Gefitinib im Plasma erhöhen können In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Gefitinib ein Substrat des P-Glykoproteins (PGP) ist. Aus den verfügbaren Daten dieser in-vitro-Ergebnisse lassen sich keine klinische Konsequenzen ableiten.

Substanzen, die CYP3A4 inhibieren, können die Clearance von Gefitinib erniedrigen. Eine gleichzeitige Gabe von starken Inhibitoren von CYP3A4 (z.B. Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Protease-Inhibitoren, Clarithromycin, Telithromycin) kann die Konzentration von Gefitinib im Plasma erhöhen. Die Erhöhung kann klinisch relevant sein, da Nebenwirkungen dosis und expositionsabhängig sind. Die Erhöhung kann bei einzelnen Patienten, die eine genotypisch bedingte Einschränkung des CYP2D6-Metabolismus haben, stärker ausfallen. Eine Vorbehandlung mit Itraconazol (einem starken CYP3A4-Inhibitor) führte zu einer 80%igen Erhöhung der mittleren AUC von Gefitinib bei gesunden Probanden. Bei gleichzeitiger Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren sollte der Patient hinsichtlich Nebenwirkungen engmaschig überwacht werden.

Es gibt keine Daten über die gleichzeitige Behandlung mit einem CYP2D6-Inhibitor, aber starke Inhibitoren dieses Enzyms könnten die Konzentration von Gefitinib im Plasma von Patienten mit einem ausgeprägtem CYP2D6-Metabolismus um das ungefähr 2-fache erhöhen (siehe Abschnitt 5.2). Wenn die gleichzeitige Behandlung mit einem starken CYP2D6-Inhibitor eingeleitet wird, dann sollte der Patient hinsichtlich Nebenwirkungen engmaschig überwacht werden.

Aktive Substanzen, die die Konzentration von Gefitinib im Plasma erniedrigen können

Substanzen, die die Aktivität von CYP3A4 induzieren, können den Metabolismus beschleunigen und die Konzentration von Gefitinib im Plasma erniedrigen. Dadurch kann die Wirkung von Gefitinib vermindert werden. Eine gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die CYP3A4 induzieren (z.B. Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Barbiturate oder Johanniskraut (Hypericum perforatum), sollte vermieden werden. Bei gesunden Probanden reduzierte eine Vorbehandlung mit Rifampicin (ein potenter CYP3A4-Aktivator) die mittlere AUC von Gefitinib um 83% (siehe Abschnitt 4.4).

Substanzen, die einen signifikant anhaltenden Anstieg des gastrischen pH-Werts verursachen, können die Konzentration von Gefitinib im Plasma erniedrigen und dadurch die Wirksamkeit von Gefitinib vermindern. Hohe Dosen von kurz wirksamen Antazida können einen ähnlichen Effekt haben, wenn sie regelmäßig zeitnah zur Gefitinib-Anwendung eingenommen werden. Die gleichzeitige Anwendung von Gefitinib und Ranitidin in einer Gabe, die eine anhaltende Erhöhung des gastrischen pH-Werts ≥5 bewirkte, führte zur Erniedrigung der mittleren AUC von Gefitinib um 47% bei gesunden Probanden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Aktive Substanzen, deren Plasmakonzentrationen durch Gefitinib verändert werden können In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Gefitinib ein geringes Potenzial zur Hemmung von CYP2D6 besitzt. In einer klinischen Studie mit Patienten wurde Gefitinib zusammen mit Metoprolol (einem CYP2D6-Substrat) angewendet. Dies führte zu einer 35%igen Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Metoprolol. Solch eine Erhöhung könnte potenziell relevant für CYP2D6-Substrate mit engem therapeutischem Index sein. Wenn eine Anwendung von CYP2D6-Substraten in Kombination mit Gefitinib in Betracht gezogen wird, dann sollte eine Dosisanpassung des CYP2D6-Substrates vor allem für Mittel mit einer engen therapeutischen Breite in Betracht gezogen werden.

Gefitinib inhibiert in vitro das Transportprotein BCRP, allerdings ist die klinische Relevanz dieser Erkenntnis nicht bekannt.

Andere mögliche Wechselwirkungen

Bei einigen Patienten, die gleichzeitig Warfarin einnahmen, wurde über Erhöhungen der INR und/oder über

Blutungsereignisse berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter muss geraten werden, während der Therapie nicht schwanger zu werden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten für die Anwendung von Gefitinib bei schwangeren Frauen vor. In Tierstudien wurde eine Reproduktionstoxizität nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. IRESSA sollte nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden es sei denn, dies ist eindeutig notwendig.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Gefitinib in die Muttermilch übertritt. Gefitinib und seine Metaboliten akkumulieren in der Milch von säugenden Ratten (siehe Abschnitt 5.3). Gefitinib ist während der Stillzeit kontraindiziert, deshalb muss das Stillen während einer Therapie mit Gefitinib eingestellt werden (siehe Abschnitt 4.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Während der Therapie mit Gefitinib ist von Asthenie berichtet worden. Patienten, bei denen dieses Symptom auftritt, müssen beim Führen eines Fahrzeuges oder beim Bedienen von Maschinen besonders vorsichtig sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In den zusammengefassten Daten der Phase-III-Studien ISEL, INTEREST und IPASS (2462 mit IRESSA behandelte Patienten) sind die am häufigsten angegebenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) Durchfall und Hautreaktionen (einschließlich Hautausschlag, Akne, trockener Haut und Juckreiz). Sie traten bei mehr als 20% der Patienten auf. UAWs treten normalerweise während des ersten Monats der Behandlung auf und sind im Allgemeinen reversibel. Ungefähr 8% der Patienten hatten schwere UAWs (Common toxicity criteria, (CTC) Grad 3 oder 4). Ungefähr 3% der Patienten brachen die Therapie aufgrund einer UAW ab.

Bei 1,3% der Patienten trat eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD) auf, oftmals schwerwiegend (CTC Grad 3-4). Es wurde über Todesfälle berichtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das in Tabelle 1 dargestellte Sicherheitsprofil basiert auf dem klinischen Entwicklungsprogramm und Erfahrungen mit Gefitinib nach Markteinführung. Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 Häufigkeitskategorien zugewiesen worden. Wo möglich, basieren sie auf der Inzidenz vergleichbarer Meldungen über unerwünschte Ereignisse in den zusammengefassten Daten aus den Phase-III-Studien ISEL, INTEREST und IPASS (an 2462 mit IRESSA behandelten Patienten).

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen entsprechend abnehmendem Schweregrad angeordnet.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Anorexie, leicht oder mittelschwer (CTC Grad 1 oder 2).
Augenerkrankungen	Häufig	Konjunktivitis, Blepharitis, und trockene Augen*, hauptsächlich leicht (CTC Grad 1)
	Gelegentlich	Hornhauterosion, reversibel und manchmal verbunden mit anormalem Wimpernwachstum
		Keratitis (0,12 %)
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hämorrhagie, wie Nasenbluten und Hämaturie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Interstitielle Lungenerkrankung (1,3%), oft schwer (CTC Grad 3-4), über Todesfälle wurde berichtet
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Durchfall, hauptsächlich leicht oder mittelschwer (CTC Grad 1 oder 2).
		Erbrechen, hauptsächlich leicht oder mittelschwer (CTC Grad 1 oder 2)
		Übelkeit, hauptsächlich leicht (CTC Grad 1)
		Stomatitis, hauptsächlich leicht (CTC Grad 1)
	Häufig	Dehydratation, als Folge von Durchfall, Übelkeit, Erbrechen oder Appetitlosigkeit
		Mundtrockenheit*, hauptsächlich leicht (CTC Grad 1)

	Gelegentlich	Pankreatitis, gastrointestinale Perforation
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	Erhöhungen der Alaninaminotransferase, hauptsächlich leicht bis mittelschwer
	Häufig	Erhöhungen der Aspartataminotransferase, hauptsächlich leicht bis mittelschwer
		Erhöhungen des Gesamtbilirubins, hauptsächlich leicht bis mittelschwer
	Gelegentlich	Hepatitis***
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hautreaktionen, hauptsächlich leicht bis mittelschwer (CTC Grad 1 oder 2), pustulöser Ausschlag, manchmal juckend mit trockener Haut, einschließlich Hautfissuren, erythematös
	Häufig	Nagelstörungen
		Alopezie
	Gelegentlich	Allergische Reaktionen**, unter anderem Angioödem und Urtikaria
	Selten	Bullöse Reaktionen, einschließlich toxisch epidermaler Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme
		Kutane Vaskulitis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Asymptomatische Erhöhung der Kreatininwerte im Blut
		Proteinurie
		Zystitis
	Selten	Hämorrhagische Zystitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie, hauptsächlich leicht (CTC Grad 1)
	Häufig	Pyrexie

Die Häufigkeit von UAWs, die mit abnormalen Änderungen eines Laborwerts zusammenhängen, wurde auf Basis der Patienten ermittelt, bei denen sich der entsprechende Laborwert mindestens um 2 oder mehr CTC-Grade (bezogen auf den basalen Laborwert) geändert hat.

* Diese Nebenwirkung kann zusammen mit anderen Formen von Dehydratisierungserscheinungen auftreten (hauptsächlich Hautreaktionen), die bei IRESSA beobachtet wurden.

** Die Gesamthäufigkeit der Nebenwirkungen mit allergischen Reaktionen betrug nach der zusammengefassten Analyse der ISEL-, INTEREST- und IPASS-Studien 1,5 % (36 Patienten). Vierzehn der 36 Patienten wurden aus der gemeldeten Häufigkeit ausgeschlossen, da es in den Meldungen Hinweise auf eine nicht-allergische Ätiologie gab oder darauf, dass die allergische Reaktion die Folge einer Therapie mit einem anderen Arzneimittel war.

*** Dies schließt einzelne Berichte von Leberversagen ein, das in einigen Fällen tödlich verlief.

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

In der INTEREST-Studie war die Inzidenz für ILD-Ereignisse 1,4 % (10) der Patienten in der Gefitinib-Gruppe versus 1,1 % (8) der Patienten in der Docetaxel-Gruppe. Ein ILD-Ereignis verlief tödlich und betraf einen Patienten, der Gefitinib erhalten hatte.

In der ISEL-Studie betrug die Inzidenz von ILD-Ereignissen in der Gesamtpopulation in beiden Therapiearmen ungefähr 1%. Die Mehrheit der ILD-Ereignisse wurde bei asiatischen Patienten beobachtet. Die ILD-Inzidenz betrug bei asiatischen Patienten im Gefitinib-Arm und Placebo-Arm 3% bzw. 4%. Ein ILD-Ereignis verlief tödlich und betraf einen Patienten, der Placebo erhalten hatte. In einer Post-Marketing-Surveillance-Studie in Japan (3350 Patienten) betrug die gemeldete Häufigkeit des Auftretens von ILD-Ereignissen bei Gefitinib-Patienten 5,8%. Der Anteil der ILD-Ereignisse mit tödlichem Ausgang betrug 38,6%.

In einer offenen klinischen Studie der Phase III (IPASS) mit 1217 Patienten zum Vergleich von IRESSA mit der Carboplatin/Paclitaxel-Doublet-Chemotherapie als Erstlinienbehandlung an ausgewählten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in Asien betrug die Inzidenz von ILD-Ereignissen 2,6% im Behandlungsarm mit IRESSA und 1,4% im Behandlungsarm mit Carboplatin/Paclitaxel.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung von Gefitinib. In klinischen Phase-I-Studien wurde jedoch eine begrenzte Anzahl Patienten mit Tagesdosen von bis zu 1000 mg behandelt. Es wurde eine Zunahme der Häufigkeit und des Schweregrads einiger Nebenwirkungen beobachtet, hauptsächlich bei

Diarrhö und Hautausschlag. Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Überdosierung sollten symptomatisch behandelt werden; insbesondere sollte eine schwere Diarrhö wie klinisch indiziert behandelt werden. In einer Studie wurde eine begrenzte Anzahl an Patienten wöchentlich mit Dosen von 1500 mg bis 3500 mg behandelt. In dieser Studie erhöhte sich die IRESSA-Exposition nicht mit der ansteigenden Dosierung, Nebenwirkungen waren meist von leichtem bis mittlerem Schweregrad und waren mit dem bekannten Sicherheitsprofil von IRESSA konsistent.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren;
ATC-Code: L01XE02

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Der epidermale Wachstumsfaktor (EGF) und sein Rezeptor (EGFR [HER1, ErbB1]) spielen in der Steuerung von Vorgängen des Zellwachstums sowie der Proliferation bei normalen Zellen und Krebszellen nachweislich eine Schlüsselrolle. Eine EGFR-aktivierende Mutation in einer Krebszelle ist ein wichtiger Faktor für die Förderung von Tumorzellwachstum, Hemmung der Apoptose, Erhöhung der Produktion von angiogenetischen Faktoren und Begünstigung der Metastasierung.

Gefitinib ist ein selektiver klein-molekularer Inhibitor der Tyrosinkinase des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors. Es ist unabhängig von der Therapielinie bei der Behandlung von Patienten wirksam, deren Tumoren aktivierende Mutationen der EGFR-TK-Domäne aufweisen. Bei Patienten mit bekanntermaßen EGFR-mutationsnegativen Tumoren zeigte sich keine klinisch relevante Aktivität.

Die häufigen EGFR-aktivierenden Mutationen (Exon 19 Deletionen; L858R) zeigen zuverlässige Daten für ein Ansprechen, die eine Empfindlichkeit gegenüber Gefitinib unterstützen; zum Beispiel eine HR (95 % KI) für progressionsfreies Überleben von 0,489 (0,336; 0,710) für Gefitinib vs.

Kombinations-Chemotherapie [WJTOG3405]. Für Patienten, deren Tumoren weniger häufige Mutationen tragen, sind weniger Daten für ein Ansprechen auf Gefitinib verfügbar. Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass G719X, L861Q und S7681 sensibilisierende Mutationen, und T790M allein oder Exon 20 Insertionen allein Resistenzmechanismen sind.

Zirkulierende Tumor-DNA (circulating tumour DNA - ctDNA)

In der IFUM-Studie wurde der Mutationsstatus anhand von Tumorgewebeproben und ctDNA-Proben, die aus Plasma unter Verwendung des Therascreen EGFR RGQ PCR-Kits (Qiagen) gewonnen wurden, bestimmt. Bei 652 der 1060 untersuchten Patienten waren sowohl ctDNA-Proben als auch Tumorproben auswertbar. Die objektive Ansprechrate (objective response rate, ORR) bei den Patienten, die Tumor- und ctDNA-mutationspositiv waren, betrug 77 % (95 % KI: 66 % bis 86 %) und bei denjenigen, die nur Tumormutationspositiv waren 60 % (95 % KI: 44 % bis 74 %).

Tabelle 2: Zusammenfassung des Baseline-Mutationsstatus aus Tumor- und ctDNA-Proben von allen untersuchten Patienten, bei denen beide Proben auswertbar waren

Messgröße	Definition	IFUM-Anteil % (KI)	IFUM N
Sensitivität	Anteil von Tumor M+ bei dem ctDNA M+ ist	65,7 (55,8; 74,7)	105
Spezifität	Anteil von Tumor M- bei dem ctDNA M- ist	99,8 (99,0; 100,0)	547

Diese Daten stimmen mit der vorab geplanten exploratorischen Subgruppen-Analyse japanischer Patienten in der IPASS-Studie überein (Goto 2012). In dieser Studie wurde die ctDNA aus dem Serum, nicht aus dem Plasma gewonnen, um unter Verwendung des EGFR-Mutations-Test-Kit (DxS) die EGFR-Mutationsanalyse durchzuführen (N= 86). In dieser Studie betrug die Sensitivität 43,1 % und die Spezifität 100 %.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Erstlinienbehandlung

Die randomisierte Phase-III-Erstlinientherapiestudie IPASS wurde mit Patienten in Asien[1] durchgeführt, die an fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB oder IV) mit einer Adenokarzinom-Histologie erkrankt waren, die ehemalige leichte Raucher waren (d.h. aufgehört haben zu rauchen vor ≥15 Jahren und ≤10 Packungsjahre geraucht haben) bzw. nie geraucht hatten (siehe Tabelle 3).

[1] China, Hongkong, Indonesien, Japan, Malaysia, Philippinen, Singapur, Taiwan und Thailand.

Tabelle 3: Ergebnisse zur Wirksamkeit von Gefitinib im Vergleich zu Carboplatin/Paclitaxel aus der IPASS-Studie

Population	***N***	***Objektive Ansprechrate (objective response rate,) und 95% KI für Unterschiede zwischen den Behandlungen[a]***	***Primärer Endpunkt Progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS) [ab]***	***Gesamtüberleben [ab]***
Gesamt	1217	43,0% vs. 32,2%	HR 0,74	HR 0,90

		[5,3%; 16,1%]	[0,65;0,85] 5,7 m vs. 5,8 m p <0,0001	[0,79;1,02] 18,8 m vs. 17,4 m p=0,1087
EGFR-mutations-positiv	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-mutations-negativ	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-Mutations-status unbekannt	780	43,3% vs. 29,2% [7,3%; 20,6%]	HR 0,68 [0,58 bis 0,81] 6,6 m vs. 5,8 m p<0,0001	HR 0,82 [0,70 bis 0,96] 18,9 m vs. 17,2 m

[a] Werte sind für IRESSA vs. Carboplatin/Paclitaxel dargestellt.

[b] „m“ bezieht sich auf Mediane in Monaten. Werte in eckigen Klammern bedeuten 95% Konfidenzintervalle für HR N Anzahl der randomisierten Patienten HR Hazard ratio (Hazard ratios <1 begünstigen IRESSA)

Die Resultate zur Lebensqualität unterschieden sich in Abhängigkeit vom EGFR-Mutationsstatus. Bei Patienten mit EGFR-Mutation erfuhren unter IRESSA-Behandlung signifikant mehr Patienten eine Verbesserung der Lebensqualität und der Lungenkrebssymptome als unter Carboplatin/ Paclitaxel (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4 : Ergebnisse zur Lebensqualität unter Gefitinib im Vergleich zu Carboplatin/Paclitaxel aus der IPASS-Studie

Population	***N***	***FACT-L QoL Verbesserungsrate[a] %***	***LCS-Symptom Verbesserungsrate[a] %***
Gesamt	1151	(48,0% vs. 40,8%) p = 0,0148	(51,5% vs. 48,5%) p = 0,3037
EGFR mutations-positiv	259	(70,2% vs. 44,5%) p <0,0001	(75,6% vs. 53,9%) p = 0,0003
EGFR mutations-negativ	169	(14,6% vs. 36,3%) p = 0,0021	(20,2% vs. 47,5%) p = 0,0002

Trial outcome index - Werte unterstützen die FACT-L- und LCS-Ergebnisse

[a] Werte sind für IRESSA vs. Carboplatin/Paclitaxel dargestellt

N Anzahl der für Bewertung der Lebensqualität geeigneten Patienten

QoL Lebensqualität (Quality of Life)

FACT-L Functional assessment of cancer therapy-lung

LCS Lung cancer subscale

In der IPASS-Studie zeigte IRESSA im Vergleich zu Carboplatin/Paclitaxel bei zuvor unbehandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, deren Tumoren aktivierende Mutationen der EGFR-Tyrosinkinase trugen, Überlegenheit für PFS, ORR, QoL und Symptomverbesserung ohne signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben.

Vorbehandelte Patienten

Die randomisierte Phase-III-Studie INTEREST wurde bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die bereits eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten hatten, durchgeführt. In der Gesamtpopulation wurde im Gesamtüberleben, im progressionsfreien Überleben und in der objektiven Ansprechrate kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Gefitinib und Docetaxel (75 mg/m^2) beobachtet (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Ergebnisse zur Wirksamkeit von Gefitinib im Vergleich zu Docetaxel aus der INTEREST-Studie

Population	***N***	***Objektive Ansprechrate und 95% KI für Unterschiede zwischen den Behandlungen[a]***	***Progressionsfreies Überleben[ab]***	***Primärer Endpunkt Gesamtüberleben[ab]***
Gesamt	1466	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][c] 7,6 m vs. 8,0 m p = 0,7332
EGFR-Mutations-positiv	44	42,1% vs. 21,1% [-8,2%; 46,0%]	HR 0,16 [0,05; 0,49] 7,0 m vs. 4,1 m p = 0,0012	HR 0,83 [0,41; 1,67] 14,2 m vs. 16,6 m p = 0,6043
EGFR-Mutations-	253	6,6% vs. 9,8%	HR 1,24	HR 1,02

negativ		[-10,5%; 4,4%]	[0,94; 1,64] 1,7 m vs. 2,6 m p = 0,1353	[0,78; 1,33] 6,4 m vs. 6,0 m p = 0,9131
Asiaten	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
Nicht-Asiaten	1143	6,2% vs. 7,3% [-4,3%; 2,0%]	HR 1,12 [0,98; 1,28] 2,0 m vs. 2,7 m p = 0,1041	HR 1,01 [0,89; 1,14] 6,9 m vs. 6,9 m p = 0,9259

a Werte sind für IRESSA vs. Docetaxel dargestellt.

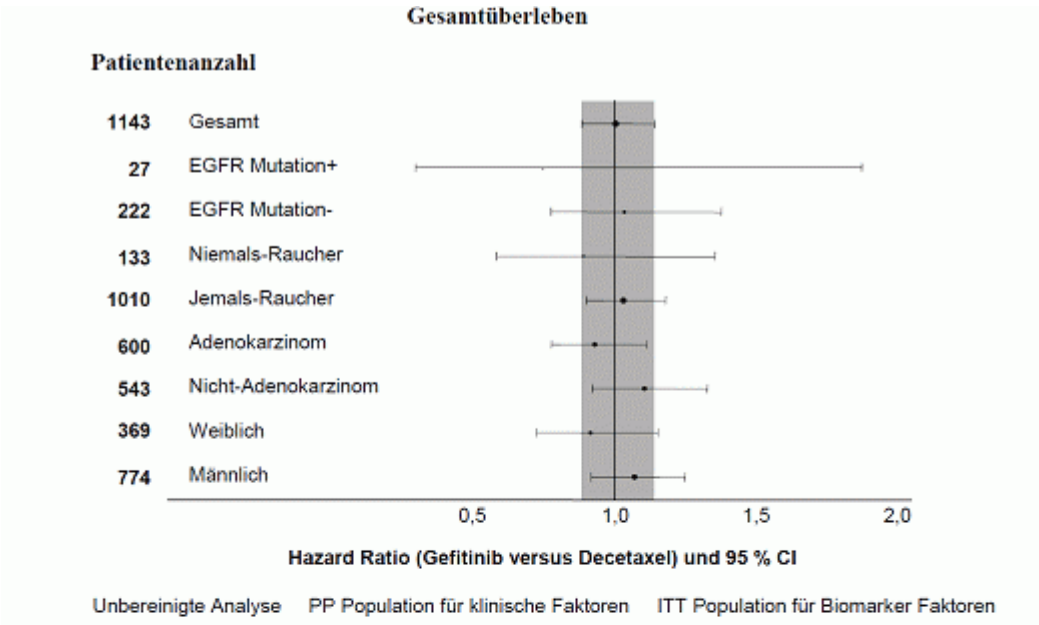
b „m“ bezieht sich auf Mediane in Monaten. Beim Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation bedeuten Werte in eckigen Klammern 96% Konfidenzintervalle, ansonsten beim HR 95% Konfidenzintervalle

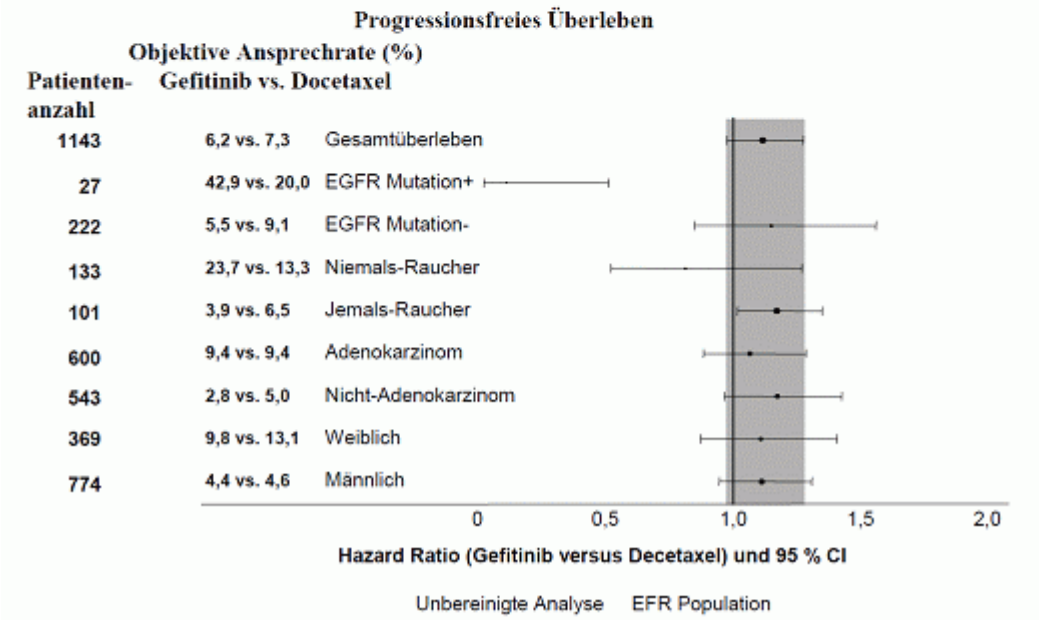
c Konfidenzintervall vollständig unterhalb der Nicht-Unterlegenheits-Grenze von 1,154

N Anzahl der randomisierten Patienten

HR Hazard ratio (Hazard ratios <1 begünstigen IRESSA)

Abbildungen 1 und 2: Ergebnisse zur Wirksamkeit in Patienten-Subgruppen mit nicht-asiatischer Herkunft in der INTEREST-Studie (N Patienten = Anzahl der randomisierten Patienten)





Die randomisierte Phase-III-Studie ISEL wurde bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC durchgeführt, die eine oder zwei Chemotherapien erhalten hatten und refraktär oder intolerant gegenüber ihrer letzten Behandlung waren. Gefitinib plus optimaler palliativer Versorgung (Best Supportive Care) wurde mit Placebo plus optimaler palliativer Versorgung verglichen. IRESSA verlängerte nicht das Überleben in der Gesamtpopulation. Die Überlebensdaten unterschieden sich bezüglich des Raucherstatus und der ethnischen Abstammung (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Ergebnisse zur Wirksamkeit von Gefitinib im Vergleich zu Placebo in der ISEL-Studie

Population	***N***	***Objektive Ansprechrate und 95% KI für Unterschiede zwischen den Behandlungen[a]***	***Zeit bis zum Versagen der Behandlung[ab]***	***Primärer Endpunkt Gesamtüberleben[abc]***
Gesamt	1692	8,0% vs. 1,3% [4,7%; 8,8%]	HR 0,82 [0,73; 0,92] 3,0 m vs. 2,6 m p = 0,0006	HR 0,89 [0,77; 1,02] 5,6 m vs. 5,1 m p = 0,0871
EGFR-mutationspositiv	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 NB NE vs. 4,3 m

EGFR-mutationsnegativ	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
Niemals-Raucher	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
Jemals-Raucher	1317	5,3% vs. 1,6% [1,4%; 5,7%]	HR 0,89 [0,78; 1,01] 2,7 m vs. 2,6 m p = 0,0707	HR 0,92 [0,79; 1,06] 5,0 m vs. 4,9 m p = 0,2420
Asiaten[d]	342	12,4% vs. 2,1% [4,0%; 15,8%]	HR 0,69 [0,52; 0,91] 4,4 m vs. 2,2 m p = 0,0084	HR 0,66 [0,48; 0,91] 9,5 m vs. 5,5 m p = 0,0100
Nicht- Asiaten	1350	6,8% vs. 1,0% [3,5%; 7,9%]	HR 0,86 [0,76; 0,98] 2,9 m vs. 2,7 m p = 0,0197	HR 0,92 [0,80; 1,07] 5,2 m vs. 5,1 m p = 0,2942

[a] Werte sind für IRESSA vs. Placebo dargestellt.
[b] „m“ bezieht sich auf Mediane in Monaten. Werte in eckigen Klammern bedeuten 95% Konfidenzintervalle für HR
[c] Stratified-log-rank-Test für Gesamt, ansonsten Cox-proportional-hazards-Modell
[d] Eine asiatische Zugehörigkeit schließt Patienten indischer Abstammung aus und bezieht sich auf die Abstammung und nicht zwangläufig auf den Geburtsort
N: Anzahl der randomisierten Patienten
NB: Nicht berechnet für Gesamtüberleben HR, weil die Anzahl der Ereignisse zu gering ist
NE: Nicht erreicht
HR: Hazard ratio (Hazard ratios < 1 begünstigen IRESSA)

Die IFUM-Studie war eine einarmige, multizentrische Studie, die bei Patienten kaukasischer Herkunft (n=106) mit aktivierenden, sensibilisierenden EGFR-mutationspositiven NSCLC durchgeführt wurde, um die Ähnlichkeit der Wirkung von Gefitinib bei kaukasischen und asiatischen Populationen zu bestätigen. Die laut Prüfarzt ermittelte ORR betrug 70 % und der mittlere PFS-Wert betrug 9,7 Monate. Diese Daten ähneln denen, die im Rahmen der IPASS-Studie berichtet wurden.

EGFR-Mutationsstatus und klinische Charakteristika

In einer Multivarianzanalyse von 786 kaukasischen Patienten aus klinischen Studien* mit Gefitinib konnte gezeigt werden, dass die klinischen Charakteristika von Nichtrauchern, Adenokarzinom-Histologie sowie weibliches Geschlecht unabhängige Indikatoren für das Vorliegen eines positiven EGFR-Mutationsstatus darstellen (siehe Tabelle 6). Bei asiatischen Patienten zeigte sich ebenfalls eine höhere Inzidenz EGFR-mutationspositiver Tumoren.

Tabelle 6: Zusammenfassung der multivariaten logistischen Regressionsanalyse zur Identifikation von Faktoren, die unabhängig das Vorliegen von EGFR-Mutationen bei 786 kaukasischen Patienten prognostizieren*

Faktoren, die Vorliegen von EGFR-Mutationen anzeigen	***p-Wert***	***Wahrscheinlichkeit einer EGFR-Mutation***	***Positiver Vorhersagewert (9,5% der Gesamtpopulation sind EGFR-mutations positiv (M+))***
Raucherstatus	<0,0001	6,5-fach häufiger bei Niemals-Rauchern als bei Jemals-Rauchern	28/70 (40%) der Niemals-Raucher sind M+ 47/716 (7%) der Jemals-Raucher sind M+
Histologie	<0,0001	4,4-fach häufiger bei Adenokarzinom als bei Nicht-Adenokarzinomen	63/396 (16 %) der Patienten mit Adenokarzinomen sind M+ 12/390 (3%) der Patienten mit Nicht-Adenokarzinom sind M+
Geschlecht	0,0397	1,7-fach häufiger bei Frauen als bei Männern	40/235 (17%) der Frauen sind M+ 35/551 (6%) der Männer sind M+

* aus den folgenden Studien: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe von Gefitinib ist die Absorption mäßig langsam und es treten maximale Plasmakonzentrationen typischerweise 3 bis 7 Stunden nach der Anwendung auf. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit bei

Krebspatienten beträgt 59%. Die Bioverfügbarkeit von Gefitinib wird durch Nahrungsaufnahme nicht wesentlich beeinflusst. In einer Studie mit gesunden Probanden, bei denen der pH-Wert im Magen über 5 gehalten wurde, war die Bioverfügbarkeit von Gefitinib um 47% reduziert, vermutlich aufgrund verminderter Löslichkeit von Gefitinib im Magen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen von Gefitinib im Steady state beträgt 1400 l, was auf eine ausgedehnte Verteilung ins Gewebe hindeutet. Die Plasmaproteinbindung beträgt ungefähr 90%.

Gefitinib wird an Serumalbumin und an alpha-1-saures Glykoprotein gebunden.

In-vitro-Daten deuten an, dass Gefitinib ein Substrat für das Membran-Transportprotein PGP ist.

Biotransformation

In-vitro-Daten zeigen, dass CYP3A4 und CYP2D6 die vorwiegend am oxidativen Metabolismus von Gefitinib beteiligten P-450-Isoenzyme sind.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Gefitinib ein begrenztes Potenzial zur Hemmung von CYP2D6 hat. In Tierstudien zeigt Gefitinib keine enzyminduzierenden Wirkungen und keine wesentliche Hemmung (in vitro) anderer Cytochrom-P-450-Enzyme.

Gefitinib wird von Menschen extensiv metabolisiert. Fünf Metaboliten wurden in Exkreten und 8 Metaboliten im Plasma identifiziert. Es wurde hauptsächlich der Metabolit O-Desmethyl-Gefitinib nachgewiesen. Er war 14-mal weniger wirksam als Gefitinib hinsichtlich der Hemmung des EGFR-stimulierten Zellwachstums und hatte keine hemmende Wirkung auf das Zellwachstum bei Mäusen. Daher gilt es als unwahrscheinlich, dass er zur klinischen Wirkung von Gefitinib beiträgt.

In vitro wurde gezeigt, dass die Bildung von O-Desmethyl-Gefitinib über CYP2D6 erfolgt. Die Rolle von CYP2D6 bei der Verstoffwechselung von Gefitinib ist in einer klinischen Studie an Probanden untersucht worden, die in Hinblick auf ihren CYP2D6-Status genotypisiert worden waren. Bei Probanden mit einem verminderten Stoffwechsel wurden keine messbaren Konzentrationen von O-Desmethyl-Gefitinib gebildet. Der Grad der Exposition von Gefitinib war sowohl in der Gruppe mit vermindertem Stoffwechsel als auch in der mit extensivem Stoffwechsel hoch und vergleichbar. Die mittlere Bioverfügbarkeit von Gefitinib war allerdings in der Gruppe mit vermindertem Stoffwechsel 2-mal höher. Die höhere mittlere Bioverfügbarkeit bei Probanden, die kein aktives CYP2D6 hatten, kann klinisch relevant sein, da unerwünschte Wirkungen von der Dosis und Exposition abhängig sind.

Elimination

Gefitinib wird hauptsächlich in Form seiner Metaboliten über die Fäzes ausgeschieden.

Die renale Ausscheidung von Gefitinib und seiner Metaboliten beträgt dabei weniger als 4% der angewendeten Dosis.

Die Clearance von Gefitinib im Gesamtplasma beträgt ungefähr 500 ml/min und die mittlere terminale Halbwertszeit beträgt bei Krebspatienten 41 Stunden. Einmal tägliche Gabe von Gefitinib führt zu einer 2- bis 8-fachen Anreicherung bis zur Steady-state-Konzentration, die nach 7 bis 10 Dosen erreicht wird. Im Steady state bleibt während eines 24-Stunden-Dosierungsintervalls die Konzentration im zirkulierenden Plasma typischerweise zwischen 2- und 3-fach angereichert.

Besondere Patientengruppen

In populationsbezogenen pharmakokinetischen Datenanalysen von Krebspatienten wurden keine Zusammenhänge zwischen der erwarteten Steady-state-Konzentration (trough level) und dem Alter, Körpergewicht, Geschlecht, der ethnischen Zugehörigkeit oder der Kreatinin-Clearance (über 20 ml/min) der Patienten festgestellt.

Leberbeeinträchtigung

In einer offenen Phase-I-Studie mit einer Einmalgabe von 250 mg Gefitinib an Probanden mit leichter, mittlerer oder schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion aufgrund einer Leberzirrhose (entsprechend der Child-Pugh-Klassifikation) war die Bioverfügbarkeit bei allen Gruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe mit gesunden Probanden erhöht. Bei Patienten mit mittlerer und schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion wurde eine 3,1-fache Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Gefitinib beobachtet. Keiner der Patienten hatte Krebs, allerdings hatten alle eine Zirrhose und einige litten an Hepatitis. Diese Erhöhung kann klinisch relevant sein, da unerwünschte Wirkungen von der Dosis und der Exposition abhängig sind.

Gefitinib wurde in einer klinischen Studie mit 41 Patienten mit soliden Tumoren und normaler Leberfunktion bzw. mittlerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (gemäß Basalwert Common toxicity criteria Grade für AST, Alkalische Phosphatase und Bilirubin) aufgrund von Lebermetastasen untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass nach einer täglichen Gabe von 250 mg Gefitinib die Zeit bis zum Steady state, die Clearance im Gesamtplasma (C_{maxSS}) und die Konzentrationen im Steady state (AUC_{24SS}) bei den Gruppen mit normaler und mittelgradig beeinträchtigter Leberfunktion ähnlich waren. Daten von 4 Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion aufgrund von Lebermetastasen haben gezeigt, dass die Bioverfügbarkeit im Steady state der Bioverfügbarkeit bei Patienten mit normaler Leberfunktion vergleichbar ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Folgende Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten:

- Atrophie des Corneaepithels und corneale Durchsichtigkeit
- Nekrose der Renalpapillen
- Hepatozelluläre Nekrose und eosinophile sinusoidale Macrophagen-Infiltration

Daten aus in-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Gefitinib das Potenzial hat, die kardiale Repolarisation zu hemmen (z.B. des QT-Intervalls). Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.
Eine Reduktion der weiblichen Fertilität wurde bei Ratten bei einer Dosis von 20 mg/kg/Tag beobachtet.
Publizierte Studien zeigen, dass genetisch veränderte Mäuse mit fehlender EGFR-Expression Entwicklungdefekte, verbunden mit epithelialer Unreife in einer Vielzahl von Organen, inklusive der Haut, des Gastrointestinaltraktes und der Lungen, aufweisen. Wenn Gefitinib Ratten während der Organogenese gegeben wurde, zeigten sich keine Effekte auf die embryofetale Entwicklung bei der höchsten Dosis (30 mg/kg/Tag). Jedoch zeigten sich bei Kaninchen reduzierte fetale Gewichte bei 20 mg/kg/Tag und darüber. Bei beiden Spezies traten keine substanz-bedingten Fehlbildungen auf. Bei Gabe an Ratten während der Trächtigkeit und über die Geburt hinaus zeigte sich bei einer Dosis von 20 mg/ kg/Tag eine Verminderung der Überlebensrate der Nachkommen.
Nach Gabe von C-14-markiertem Gefitinib an säugende Ratten 14 Tage post partum war die Konzentration der Radioaktivität in der Milch 11- bis 19-fach höher als im Blut.
Gefitinib zeigte kein genotoxisches Potenzial.
Eine zweijährige Kanzerogenitätsstudie bei Ratten ergab eine geringe, aber statistisch signifikante Erhöhung des Auftretens von Leberzelladenomen sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Ratten und auch von Hämangiosarkomen der Lymphknoten im Mesenterium weiblicher Ratten, allerdings nur bei der höchsten Dosis (10 mg/kg/Tag). Die Leberzelladenome wurden auch in einer zweijährigen Kanzerogenitätsstudie bei Mäusen beobachtet. Hier zeigte sich eine leicht erhöhte Inzidenz bei männlichen Mäusen in der mittleren Dosis sowie bei männlichen und weiblichen Mäusen in der höchsten Dosis. Die Wirkungen waren bei den weiblichen Mäusen statistisch signifikant, jedoch nicht bei den männlichen Mäusen. Beim No-effect-level (Dosierung ohne Wirkung) gab es sowohl bei Ratten als auch bei Mäusen bezüglich der Expositionen keinen Abstand zur klinischen Exposition. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.
Die Ergebnisse einer in-vitro-Phototoxizitätsstudie zeigten, dass Gefitinib ein phototoxisches Potenzial haben könnte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Croscarmellose-Natrium
Povidon (K29-32) (E1201)
Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Tablettenhülle:
Hypromellose (E464)
Macrogol 300
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Perforierte Blisterpackung aus PVC/Aluminium mit 10 Tabletten oder unperforierte Blisterpackung aus PVC/Aluminium mit 10 Tabletten.
Drei Blisterpackungen sind zusammen in einer Umhüllung aus beschichteter Aluminiumfolie und einem Umkarton verpackt.
Packungsgröße: 30 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

AstraZeneca AB

S-151 85
Södertälje
Schweden

8. Zulassungsnummer

EU/1/09/526/001-002

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

24. Juni 2009 / 23. April 2014

10. Stand der Information

Oktober 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.