

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

IRESSA 250 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke tablet bevat 250 mg gefitinib.

Hulpstof: Elke tablet bevat 163,5 mg lactose (als monohydraat).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet (tablet).

Bruine, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet met “IRESSA 250” opdruk aan de ene zijde en effen aan de andere zijde.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

IRESSA is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met activerende EGFR-TK-mutaties (zie rubriek 5.1).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Behandeling met IRESSA moet geïnitieerd en opgevolgd worden door een arts die ervaring heeft met het gebruik van antitumortherapie.

#### *Dosering*

De aanbevolen dosering van IRESSA is eenmaal daags één tablet van 250 mg. Als een dosis van IRESSA wordt gemist, moet deze zo snel als de patiënt het zich herinnert, worden ingenomen. Wanneer het minder dan 12 uur duurt tot de volgende dosis, moet de patiënt de gemiste dosis niet innemen.

Patiënten moeten geen dubbele dosis (2 doses op hetzelfde tijdstip) innemen om een vergeten dosis in te halen.

#### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante indicatie voor het gebruik van IRESSA bij kinderen en adolescenten.

#### *Leverinsufficiëntie*

Patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie (Child Pugh B of C) als gevolg van levercirrose hebben verhoogde plasmaconcentraties van gefitinib. Deze patiënten dienen nauwgezet gecontroleerd te worden op bijwerkingen (zie rubriek 5.2). Plasmaconcentraties waren niet verhoogd bij patiënten met een verhoogd AST, alkalische fosfatase of bilirubine als gevolg van levermetastasen (zie rubriek 5.2).

#### *Nierinsufficiëntie*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie bij een creatinineklaring >20 ml/min. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar van patiënten met een creatinineklaring ≤ 20 ml/min en voorzichtigheid wordt geadviseerd bij deze patiënten (zie rubriek 5.2).

### *Ouderen*

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van de leeftijd van de patiënt (zie rubriek 5.2).

### *Trage CYP2D6 metaboliseerders*

Er wordt geen specifieke dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een bekend genotype van trage CYP2D6-metabolisatie, maar deze patiënten dienen nauwgezet gecontroleerd te worden op bijwerkingen (zie rubriek 5.2).

### *Dosisaanpassing vanwege toxiciteit*

Bij patiënten voor wie de bijwerkingen diarree en/of huidaandoeningen ondraaglijk zijn, kan de behandeling kort worden onderbroken (maximaal 14 dagen) waarna de behandeling weer gestart kan worden met de dosis van 250 mg (zie rubriek 4.8). Bij patiënten die de behandeling na een onderbreking niet kunnen verdragen, moet IRESSA worden gestopt en dient een alternatieve behandeling te worden overwogen.

### *Wijze van toediening*

De tablet kan met of zonder voedsel ingenomen worden, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip. De tablet kan in zijn geheel ingenomen worden met wat water of wanneer inname van een hele tablet niet mogelijk is, kunnen tabletten ook toegediend worden als een dispersie in water (zonder koolzuur). Gebruik hiervoor geen andere vloeistof. Laat de tablet, zonder deze fijn te malen, in een half glas drinkwater vallen. Het glas dient af en toe geroerd te worden totdat de tablet is gedispergeerd (dit kan 20 minuten duren). Drink de dispersie onmiddellijk op nadat het dispergeren is voltooid (dat wil zeggen binnen 60 minuten). Het glas dient gespoeld te worden met een half glas water en dit dient ook opgedronken te worden. De dispersie kan ook toegediend worden via een neus-maagsonde of maagsonde.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.  
Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### *Beoordeling van de EGFR-mutatiestatus*

Bij de beoordeling van de EGFR-mutatiestatus van een patiënt is het belangrijk dat een goed- gevalideerde en robuuste methode wordt gekozen om vals-negatieve of vals-positieve uitkomsten te vermijden.

### *Interstitiële longziekte (ILD)*

Bij 1,3 % van de patiënten die IRESSA toegediend kregen werd interstitiële longziekte (ILD) waargenomen, die in het begin acuut kan optreden en die in sommige gevallen fataal was (zie rubriek 4.8). Wanneer patiënten een verslechtering van respiratoire symptomen, zoals dyspneu, hoest en koorts ervaren, dient de behandeling met IRESSA te worden onderbroken en dient de patiënt onmiddellijk onderzocht te worden. Indien ILD wordt bevestigd, dient de behandeling met IRESSA te worden gestaakt en de patiënt op gepaste manier te worden behandeld.

In een Japanse farmaco-epidemiologische patiëntgecontroleerde studie bij 3159 patiënten met NSCLC die behandeld werden met IRESSA of chemotherapie en 12 weken werden gevolgd, zijn de volgende risicofactoren voor de ontwikkeling van ILD (ongeacht of de patiënt IRESSA of chemotherapie ontving) vastgesteld: roken, slechte prestatiestatus ( $PS \geq 2$ ), CT-scan met bewijs van afname van normaal longweefsel ( $\leq 50$  %), recente diagnose van NSCLC ( $< 6$  maanden), reeds bestaande ILD, oudere leeftijd ( $\geq 55$  jaar oud) en een gelijktijdig optredende hartziekte. Er was een verhoogde kans op ILD met gefitinib in vergelijking tot chemotherapie voornamelijk gedurende de eerste 4 behandelingsweken (aangepaste OR 3,8; 95 % CI 1,9 tot 7,7); daarna werd het relatieve risico lager (aangepaste OR 2,5; 95 % CI 1,1 tot 5,8). Bij IRESSA of chemotherapie was bij patiënten die ILD ontwikkelden het risico op overlijden hoger bij patiënten met de volgende risicofactoren: roken, CT-scan met bewijs van afname van normaal longweefsel ( $\leq 50$  %), reeds bestaande ILD, oudere leeftijd ( $\geq 65$  jaar oud), en verkleving aan de pleura van een uitgebreid gebied ( $\geq 50$  %).

### *Levertoxiciteit en leverinsufficiëntie*

Hoewel afwijkende leverfunctietesten (inclusief verhoging van alanine-aminotransferase, aspartaataminotransferase, bilirubine) vaak optraden, werden deze zelden in de vorm van hepatitis waargenomen (zie rubriek 4.8). Om die reden wordt het periodiek testen van de leverfunctie aanbevolen. IRESSA dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij de aanwezigheid van milde tot matige verandering van de leverfunctie. Onderbreking van de behandeling moet worden overwogen indien de veranderingen ernstig zijn.

Het is aangetoond dat een verslechterde leverfunctie als gevolg van levercirrose leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van gefitinib (zie rubriek 5.2).

### *Interacties met andere geneesmiddelen*

CYP3A4 inducerders kunnen het metabolisme van gefitinib verhogen en de gefitinib-plasmaconcentraties verlagen. Om die reden kan gelijktijdige toediening van CYP3A4 inducerders (bijvoorbeeld fenytoïne, carbamazepine, rifampicine, barbituraten of kruidenpreparaten die St. Janskruid/*Hypericum perforatum* bevatten) de werkzaamheid van de behandeling verminderen en dienen vermeden te worden (zie rubriek 4.5).

Bij individuele patiënten met het trage CYP2D6-metaboliseringsgenotype, kan behandeling met een krachtige CYP3A4-remmer resulteren in verhoogde plasmaspiegels van gefitinib. Bij het begin van de behandeling met een CYP3A4-remmer, dienen patiënten nauwgezet gecontroleerd te worden op bijwerkingen van gefitinib (zie rubriek 4.5).

Verhogingen van de internationale genormaliseerde ratio (INR) en/of bloedingen zijn gerapporteerd bij een aantal patiënten die warfarine samen met gefitinib gebruiken (zie rubriek 4.5). Bij patiënten die warfarine en gefitinib gelijktijdig gebruiken dient de veranderingen in protrombinetijd (PT) of INR regelmatig te worden gecontroleerd.

Geneesmiddelen die een significante aanhoudende verhoging van de gastrische pH veroorzaken, zoals protonpompremmers en H<sub>2</sub>-antagonisten, kunnen de biologische beschikbaarheid en de plasmaconcentraties van gefitinib verlagen en daardoor de werkzaamheid verminderen. Antacida kunnen hetzelfde effect hebben wanneer deze regelmatig vrijwel gelijktijdig met IRESSA worden ingenomen (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Gegevens uit fase II klinische studies, waarin gefitinib en vinorelbine gelijktijdig werden gebruikt, wijzen uit dat gefitinib het neutropeeneffect van vinorelbine kan verergeren.

### *Lactose*

IRESSA bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### *Verdere voorzorgen bij gebruik*

Aan patiënten dient te worden geadviseerd onmiddellijk medische hulp te zoeken als ze het volgende ondervinden:

- ieder oogsymptoom
- ernstige of persistente diarree, misselijkheid, braken of anorexie, aangezien deze indirect kunnen leiden tot dehydratie

Deze symptomen dienen te worden behandeld zoals klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.8).

In een fase I/II studie die het gebruik van gefitinib en bestraling onderzocht bij pediatrische patiënten met recentelijk gediagnosticeerd hersenstamglioom of een operatief onvolledig weggenomen supratentoriaal maligne glioom, zijn 4 gevallen (1 fataal) van Centraal Zenuwstelsel (CZS) bloedingen gerapporteerd van de 45 ingesloten patiënten. Een ander geval van CZS-bloeding is beschreven bij een kind met een ependymoom in een studie met alleen gefitinib. Een verhoogd risico op cerebrale hemorrhagie bij volwassen patiënten met NSCLC die gefitinib kregen toegediend, is niet vastgesteld.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Het metabolisme van gefitinib verloopt via het cytochroom P450 isoenzym CYP3A4 (voornamelijk) en via CYP2D6.

*Actieve stoffen die de plasmaconcentraties van gefitinib kunnen verhogen*

*In vitro* studies hebben aangetoond dat gefitinib een substraat van p-glycoproteïne is (Pgp). Beschikbare gegevens suggereren geen klinische consequenties voor deze *in vitro* bevinding.

Stoffen die CYP3A4 remmen, kunnen de klaring van gefitinib verminderen. Gelijktijdige toediening met krachtige remmers van de CYP3A4 activiteit (zoals ketoconazol, posaconazol, voriconazol, proteasereammers, clarithromycine, telithromycine) kunnen de plasmaconcentraties van gefitinib verhogen. Deze toename kan klinisch relevant zijn, omdat bijwerkingen gerelateerd zijn aan dosis en blootstelling. De verhoging kan hoger zijn bij individuele patiënten van het trage CYP2D6 metabolisatie genotype. Voorbehandeling met itraconazol (een krachtige CYP3A4 remmer) resulteerde bij gezonde vrijwilligers in een toename van de gemiddelde AUC van gefitinib met 80 %. In situaties van gelijktijdige behandeling met krachtige CYP3A4 remmers dient de patiënt nauwgezet gecontroleerd te worden op bijwerkingen van gefitinib.

Er zijn geen gegevens over gelijktijdige behandeling met remmers van CYP2D6, maar krachtige remmers van dit enzym kunnen bij snelle CYP2D6 metabolisateurs leiden tot een ongeveer tweevoudig verhoogde plasmaconcentratie van gefitinib (zie rubriek 5.2). Als gelijktijdige behandeling met een krachtige CYP2D6 remmer wordt ingesteld, dient de patiënt nauwgezet gecontroleerd te worden op bijwerkingen.

*Actieve stoffen die de plasmaconcentraties van gefitinib kunnen verminderen*

Stoffen die induceerders zijn van de CYP3A4-activiteit kunnen het metabolisme verhogen en de plasmaconcentraties van gefitinib verlagen en daarbij de werkzaamheid van IRESSA verminderen. Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die CYP3A4 induceert (zoals fenytoïne, carbamazepine, rifampicine, barbituraten of St. Janskruid (*Hypericum perforatum*)), dient vermeden te worden. Voorbehandeling met rifampicine (een krachtige CYP3A4 induceerder) verminderde bij gezonde vrijwilligers de gemiddelde AUC van gefitinib met 83 % (zie rubriek 4.4).

Stoffen die significante blijvende verhogingen van de gastrische pH veroorzaken, kunnen de plasmaconcentraties van gefitinib verminderen en daarbij de werkzaamheid van IRESSA. Hoge doseringen van kortwerkende antacida kunnen hetzelfde effect hebben wanneer deze regelmatig vrijwel gelijktijdig met gefitinib worden ingenomen. Gelijktijdige toediening van gefitinib met ranitidine, in een dosis die leidde tot blijvende verhogingen van de gastrische pH  $\geq 5$ , verlaagde de gemiddelde AUC van gefitinib met 47 % bij gezonde vrijwilligers (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

*Actieve stoffen waarvan plasmaconcentraties door gefitinib kunnen veranderen*

*In vitro* studies hebben aangetoond dat gefitinib een beperkte kans geeft heeft om CYP2D6 te remmen. In een klinische studie bij patiënten werd gefitinib gelijktijdig toegediend met metoprolol (een CYP2D6 substraat). Dit resulteerde in een kleine verhoging (35 %) van blootstelling aan metoprolol. Zo'n toename kan mogelijk relevant zijn voor CYP2D6 substraten met een nauwe therapeutische index. Wanneer het gebruik van CYP2D6 substraten in combinatie met gefitinib overwogen wordt, dient een dosisaanpassing van het CYP2D6 substraat te worden overwogen, met name bij producten met een nauwe therapeutisch bereik.

*In vitro* remt gefitinib het transporteiwit BCRP, maar de klinische relevantie van deze bevinding is onbekend.

*Andere mogelijke interacties*

INR verhogingen en/of bloedingen zijn gerapporteerd bij enkele patiënten die gelijktijdig warfarine gebruiken (zie rubriek 4.4).

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen gegevens over het gebruik van gefitinib bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is niet bekend. Gefitinib dient niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap tenzij duidelijk noodzakelijk, en vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten worden geadviseerd niet zwanger te worden tijdens de behandeling.

Het is niet bekend of gefitinib wordt uitgescheiden in moedermelk. Gefitinib en metabolieten van gefitinib stapelen zich op in de melk van zogende ratten (zie rubriek 5.3). IRESSA is gecontraïndiceerd tijdens de periode van borstvoeding en daarom moet borstvoeding worden gestopt tijdens de behandeling met IRESSA (zie rubriek 4.3).

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

IRESSA heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Tijdens behandeling met gefitinib is echter asthenie gerapporteerd. Patiënten die deze bijwerking ervaren moeten daarom voorzichtigheid in acht nemen bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines.

## 4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen van de gepoolde dataset van de fase III klinische studies ISEL, INTEREST en IPASS (2462 met IRESSA behandelde patiënten) laten zien dat de meest frequent gerapporteerde bijwerkingen, voorkomend bij meer dan 20 % van de patiënten, diarree en huidandoeningen zijn (waaronder huiduitslag, acne, droge huid en pruritus). Bijwerkingen treden gewoonlijk op in de eerste maand van de behandeling en zijn over het algemeen reversibel. Ongeveer 8 % van de patiënten kreeg een ernstige bijwerking (common toxicity criteria (CTC), graad 3 of 4). Ongeveer 3 % van de patiënten stopte met de behandeling als gevolg van een bijwerking.

Interstitiële longziekte, vaak ernstig (CTC graad 3-4), kwam voor bij 1,3 % van de patiënten. Gevallen met fatale afloop zijn gerapporteerd.

Het veiligheidsprofiel als weergegeven in Tabel 1 is gebaseerd op het klinisch ontwikkelingsprogramma met gefitinib en postmarketing ervaring. Bijwerkingen zijn toegewezen aan de frequentie categorieën in Tabel 1, en zijn gebaseerd op de incidentie van vergelijkbare bijwerkingen in een samengevoegde dataset van de fase III klinische studies ISEL, INTEREST en IPASS (2462 met IRESSA behandelde patiënten).

De frequenties van voorkomen van bijwerkingen zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), inclusief geïsoleerde meldingen.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1 Bijwerkingen

<b>Bijwerkingen per orgaansysteem en frequentie</b>		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Anorexie, mild of matig (CTC graad 1 of 2).
Oogaandoeningen	Vaak	Conjunctivitis, blefaritis, en droog oog*, voornamelijk mild (CTC graad 1).
	Soms	Hoornvlieserosie, reversibel en soms gepaard gaand met afwijkende wimpergroei.

Bloedvataandoeningen	Vaak	Bloedingen, zoals epistaxis en hematurie.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Interstitiële longziekte (1,3 %), vaak ernstig (CTC graad 3-4). Gevallen met fatale afloop zijn gerapporteerd.
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree, voornamelijk mild of matig (CTC graad 1 of 2).
		Braken, voornamelijk mild of matig (CTC graad 1 of 2).
		Misselijkheid, voornamelijk mild (CTC graad 1).
		Stomatitis, voornamelijk mild (CTC graad 1).
	Vaak	Dehydratatie, ten gevolge van diarree, misselijkheid, braken of anorexie.
		Droge mond*, overwegend mild (CTC graad 1).
Soms	Pancreatitis	
Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak	Alanine-aminotransferase verhoogd, voornamelijk mild of matig.
	Vaak	Aspartaataminotransferase verhoogd, overwegend mild of matig.
		Totaal bilirubine verhoogd, overwegend mild tot matig.
	Zelden	Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Huidreacties, voornamelijk mild of matig (CTC graad 1 of 2) pustuleuze huiduitslag, soms jeukend met droge huid, op een erythemateuze basis.
	Vaak	Nagelaandoening
		Alopecia
	Soms	Allergische reacties**, inclusief angio-oedeem en urticaria
	Zelden	Toxische epidermale necrolyse, Stevens Johnson syndroom en erythema multiforme
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Asymptomatische laboratorium verhogingen in bloedcreatinine
		Proteïnurie
Algemene aandoeningen	Zeer vaak	Asthenie, overwegend mild (CTC graad 1).
	Vaak	Pyrexie

De frequentie van bijwerkingen gerelateerd aan abnormale laboratorium waarden is gebaseerd op patiënten met een verandering van 2 of meer CTC graden ten opzichte van de uitgangswaarde in de relevante laboratoriumparameters.

\* Deze bijwerking kan samen met andere droge aandoeningen (voornamelijk huidaandoeningen) voorkomen, die gezien worden bij IRESSA.

\*\* De totale incidentie van bijwerkingen van allergische reacties, die zijn gerapporteerd in de samengevoegde analyse van de ISEL, INTEREST en IPASS studies, was 1,5 % (36 patiënten). Veertien van de 36 patiënten waren uitgesloten van de gerapporteerde frequentie, omdat hun rapporten bewijs bevatten dat sprake was van een niet-allergische etiologie of dat de allergische reactie een resultaat was van de behandeling met een ander geneesmiddel.

### *Interstitiële longziekte (ILD)*

In de INTEREST-studie was de incidentie van ILD-achtige gevallen 1,4 % (10) patiënten in de gefitinib-groep versus 1,1 % (8) patiënten in de docetaxelgroep. Eén ILD-achtig geval was fataal en dit gebeurde bij een patiënt die gefitinib ontving.

In de ISEL-studie was de incidentie van ILD-achtige gevallen in de totale populatie ongeveer 1 % in beide behandelarmen. De meerderheid van ILD-achtige gevallen die gerapporteerd werden, kwamen van patiënten van Aziatische afkomst. De ILD-incidentie onder patiënten van Aziatische afkomst die gefitinib en placebo ontvingen was respectievelijk ongeveer 3 % en 4 %. Eén ILD-achtig geval was fataal en dit deed zich voor bij een patiënt die placebo ontving.

In een post-marketing observatiestudie in Japan (3.350 patiënten) was het aantal gerapporteerde ILD-achtige gevallen bij patiënten die gefitinib ontvingen 5,8 %. Het aantal ILD-achtige gevallen met een fatale afloop was 38,6 %.

In een fase III open-label klinisch onderzoek (IPASS) bij 1.217 patiënten waarbij IRESSA werd vergeleken met dubbele chemotherapie carboplatine/paclitaxel als eerstelijnsbehandeling bij geselecteerde patiënten met gevorderd NSCLC in Azië, was de incidentie van ILD-achtige gevallen 2,6 % in de IRESSA-behandelarm versus 1,4 % in de carboplatine/paclitaxel-behandelarm.

## **4.9 Overdosering**

Er is geen specifieke behandeling in het geval van overdosering met gefitinib en mogelijke symptomen van overdosering zijn niet vastgesteld. In fase I klinische studies werd echter een beperkt aantal patiënten behandeld met doses oplopend tot 1.000 mg per dag. Er werd een toename van de frequentie en de ernst van sommige bijwerkingen gezien, hoofdzakelijk diarree en huiduitslag. Bijwerkingen die geassocieerd worden met overdosering dienen symptomatisch te worden behandeld; met name ernstige diarree dient op gepaste manier te worden behandeld.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Proteïnekinaseremmers; ATC-code: L01XE02

#### *Werkingsmechanisme*

De epidermale groeifactor (EGF) en zijn receptor (EGFR [HER1; ErbB1]) zijn geïdentificeerd als stuwende kracht in het proces van celgroei en celproliferatie voor normale en kankercellen. Verhoogde EGFR-gemedieerde signalering binnen een kankercel is een belangrijke factor in de bevordering van groei van de tumorcel, blokkering van apoptose, verhoging van de productie van angiogene factoren en bevordering van het proces van metastase.

Gefitinib is een selectieve klein-molecuul-remmer van de epidermale groeifactor-receptor tyrosine-kinase en is een effectieve behandeling voor patiënten met tumoren met activerende veranderingen van het EGFR-tyrosinekinasedomein, ongeacht de behandelingslijn. Bij patiënten van wie bekend is dat zij EGFR-mutatie-negatieve tumoren hebben, is geen klinisch relevante activiteit waargenomen.

#### *Eerstelijnsbehandeling*

De gerandomiseerde fase III eerstelijns-IPASS studie werd uitgevoerd bij patiënten in Azië<sup>1</sup> met gevorderd NSCLC (graad IIIB of IV), adenocarcinoomhistologie, die ex-rokers waren ( $\geq 15$  jaar geleden gestopt met roken en  $\leq 10$  pakjes per jaar rookten) of die nooit gerookt hadden (zie Tabel 2).

---

<sup>1</sup> China, Hong Kong, Indonesië, Japan, Maleisië, Filippijnen, Singapore, Taiwan en Thailand.

Tabel 2 Werkzaamheid van gefitinib versus carboplatine/paclitaxel in de IPASS-studie

Populatie	N	Objectieve response en 95 % CI voor het verschil tussen behandelingen <sup>a</sup>	Primair eindpunt Progressievrije overleving <sup>ab</sup>	Totale overleving <sup>abc</sup>
Totale populatie	1217	43,0 % vs 32,2 % [5,3 %, 16,1 %]	HR 0,74 [0,65, 0,85] 5,7 m vs 5,8 m p<0,0001	HR 0,91 [0,76, 1,10] 18,6 m vs 17,3 m
EGFR-mutatie positief	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 0,78 [0,50, 1,20] NR vs 19,5 m
EGFR-mutatie negatief	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 1,38 [0,92, 2,09] 12,1 m vs 12,6 m

<sup>a</sup> de weergegeven waarden gelden voor IRESSA versus carboplatine/paclitaxel.

<sup>b</sup> “m” staat voor medianen in maanden. Aantallen tussen rechte aanhalingstekens zijn 95 %-betrouwbaarheidsintervallen voor HR

<sup>c</sup> Uit eerste analyse, overall overlevingsfollow-up loopt nog

N Aantal gerandomiseerde patiënten.

HR Hazardratio (hazardratio's <1 zijn in het voordeel van IRESSA)

Uitkomsten van de kwaliteit van leven verschilden afhankelijk van de EGFR-mutatiestatus. Bij EGFR-mutatie-positieve patiënten, hadden significant meer met IRESSA-behandelde patiënten een verbetering van de kwaliteit van leven en longkankersymptomen versus carboplatine/paclitaxel (zie Tabel 3).

Tabel 3 Kwaliteit van leven voor gefitinib versus carboplatine/paclitaxel in de IPASS-studie

Populatie	N	FACT-L QoL-verbetering <sup>a</sup> %	LCS symptoomverbetering <sup>a</sup> %
Totale populatie	1151	(48,0 % vs 40,8 %) p=0,0148	(51,5 % vs 48,5 %) p=0,3037
EGFR-mutatie positief	259	(70,2 % vs 44,5 %) p<0,0001	(75,6 % vs 53,9 %) p=0,0003
EGFR-mutatie negatief	169	(14,6 % vs 36,3 %) p=0,0021	(20,2 % vs 47,5 %) p=0,0002

Resultaten van de Trial outcome index waren ondersteunend voor FACT-L en LCS-resultaten

<sup>a</sup> De weergegeven waarden gelden voor IRESSA versus carboplatine/paclitaxel.

N Aantal evalueerbare patiënten voor kwaliteit van leven analyses

QoL Kwaliteit van leven

FACT-L Functional Assessment of cancer therapy-lung

LCS Lung cancer subscale

#### Voorbehandelde patiënten

De gerandomiseerde fase III INTEREST-studie werd uitgevoerd bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC, die voorafgaand platinum-bevattende chemotherapie hebben gekregen. In de totale populatie werd geen statistisch verschil waargenomen tussen gefitinib en docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) voor totale overleving (overall survival), progressievrije overleving (progression-free survival) en objectieve respons (ORR) (zie Tabel 4).

Tabel 4 Werkzaamheid van gefitinib versus docetaxel uit de INTEREST studie

Populatie	N	Objectieve respons en 95 % CI voor het verschil tussen behandelingen <sup>a</sup>	Progressievrije overleving <sup>ab</sup>	Primair eindpunt totale overleving <sup>ab</sup>
Totale populatie	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] <sup>c</sup> 7,6 m vs 8,0 m p=0,7332
EGFR-mutatie positief	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-mutatie negatief	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
Aziaten <sup>c</sup>	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
Niet-Aziaten	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

<sup>a</sup> de weergegeven waarden gelden voor IRESSA versus docetaxel.

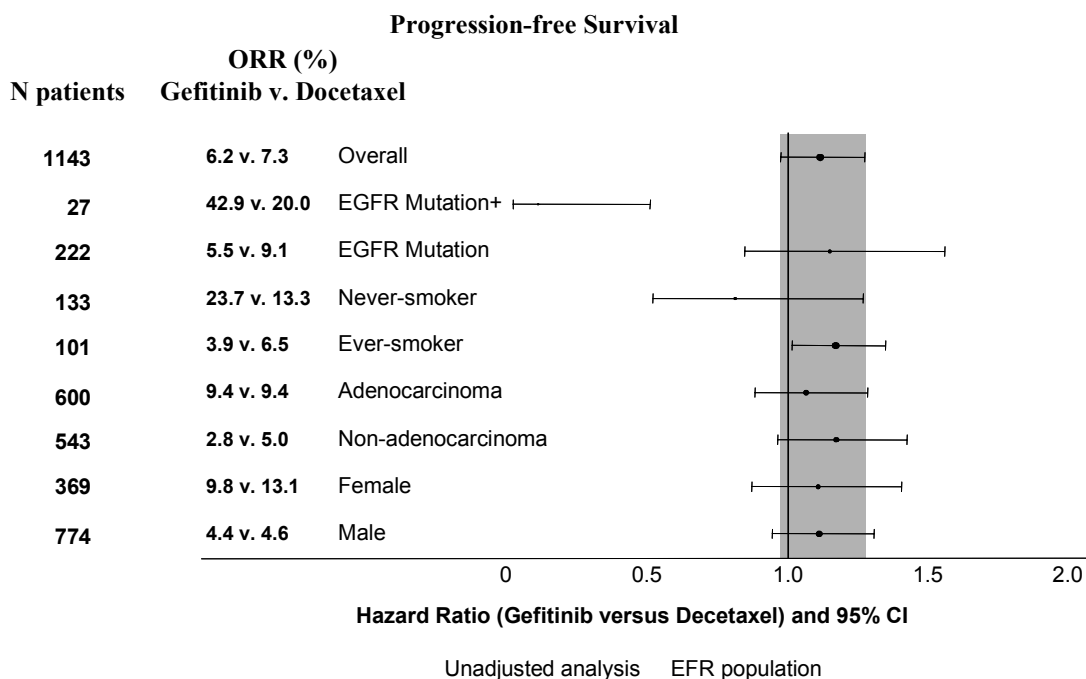
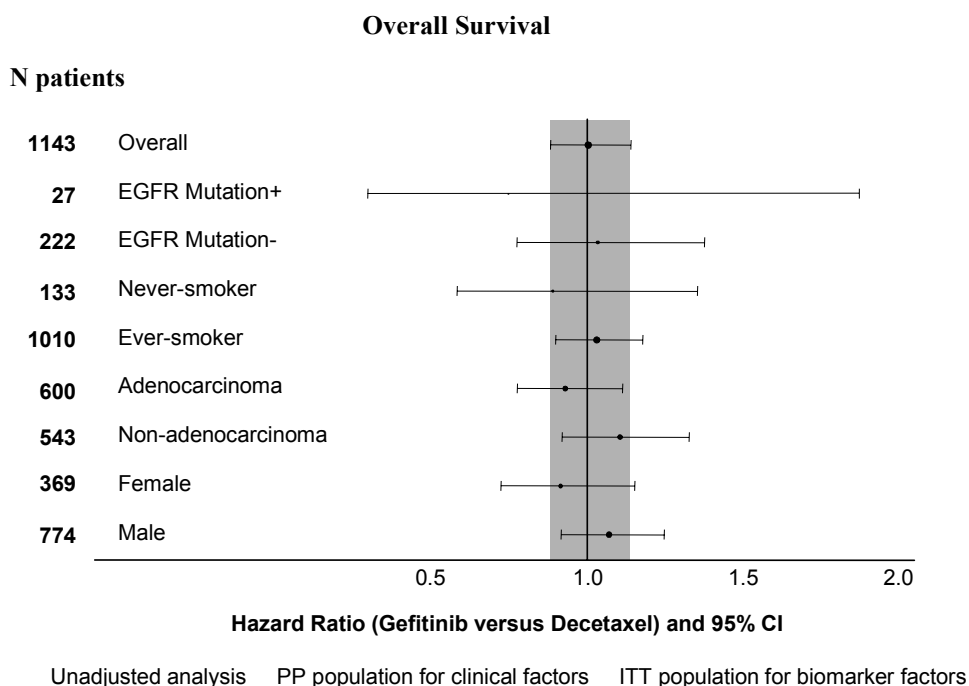
<sup>b</sup> “m” staat voor medianen in maanden. Aantallen tussen rechte haakjes zijn 96 % betrouwbaarheidsintervallen voor totale overleving HR in de totale populatie, of anders 95 % betrouwbaarheidsintervallen voor HR.

<sup>c</sup> Betrouwbaarheidsinterval geheel beneden de grens van niet-inferioriteit van 1,154

N Aantal gerandomiseerde patiënten.

HR Hazardratio (hazardratio's <1 zijn in het voordeel van IRESSA)

Figuren 1 en 2 vertonen uitkomsten in subgroepen van niet-Aziatische patiënten in de INTEREST-studie (N patients = Aantal gerandomiseerde patiënten)



De gerandomiseerde fase III ISEL-studie, werd uitgevoerd bij patiënten met gevorderd NSCLC die 1 of 2 voorafgaande chemotherapiebehandelingen hadden gehad en die ongevoelig waren voor de meest recente behandeling die zij hadden gehad of daar overgevoelig voor waren. Gefitinib met de best mogelijke zorg werd vergeleken met placebo met best mogelijke zorg. In de totale populatie verlengde IRESSA de overleving in de totale populatie niet. Overlevingsuitkomsten verschilden door mate van roken en ras (zie Tabel 5).

Tabel 5 Werkzaamheid van gefitinib versus placebo in de ISEL-studie

Populatie	N	Objectieve respons en 95 % CI voor het verschil tussen behandelingen <sup>a</sup>	Tijd tot falen van de behandeling <sup>ab</sup>	Primair eindpunt totale overleving <sup>abc</sup>
Totale populatie	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-mutatie positief	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-mutatie negatief	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
Nooit gerookt	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
Roker	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
Aziaten <sup>d</sup>	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
Niet-Aziaten	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

<sup>a</sup> De getoonde waarden gelden voor IRESSA versus placebo.

<sup>b</sup> “m” staat voor medianen in maanden. Aantallen tussen rechte aanhalingstekens zijn 95 % betrouwbaarheidsintervallen voor HR

<sup>c</sup> Gestratificeerde log-ranktest voor het totaal; anders cox-proportioneel hazardmodel

<sup>d</sup> Aziatisch ras exclusief patiënten van Indiase afkomst en refereert naar de raciale herkomst van een patiëntengroep en niet noodzakelijkerwijs naar hun geboorteplaats

N Aantal gerandomiseerde patiënten

NC Niet berekend voor totale overleving HR als het aantal gebeurtenissen te laag is

NR Niet bereikt

HR Hazardratio (hazardratio's <1 zijn in het voordeel van IRESSA)

#### EGFR-mutatiestatus en klinische kenmerken

Het is aangetoond dat klinische kenmerken als nooit gerookt, adenocarcinoomhistologie en vrouwelijk geslacht onafhankelijke voorspellingsfactoren zijn van positieve EGFR-mutatiestatus in een multivariate analyse van 786 blanke patiënten uit gefitinib-studies\* (zie Tabel 6). Aziatische patiënten hebben een hogere incidentie van EGFR-mutatie-positieve tumoren (zie Tabel 4 en 5).

Tabel 6 Samenvatting van multivariate logistische regressie-analyse om factoren te identificeren die onafhankelijke voorspelling doen voor de aanwezigheid van EGFR-mutaties bij 786 blanke patiënten\*

Factoren die de aanwezigheid van EGFR-mutatie voorspellen	de p-waarde	Kans op EGFR-mutatie	Positief voorspellende waarde (9,5 % van de totale populatie is EGFR-mutatie-positief (M+))
Rookstatus	<0,0001	6,5 keer hoger bij mensen die nooit gerookt hebben dan bij rokers	28/70 (40 %) van de mensen die nooit gerookt hebben zijn M+ 47/716 (7 %) van de rokers zijn M+
Histologie	<0,0001	4,4 keer hoger bij adenocarcinoom dan zonder adenocarcinoom	63/396 (16 %) van de patiënten met adenocarcinoom in de anamnese zijn M+ 12/390 (3 %) van de patiënten zonder adenocarcinoma in de anamnese zijn M+
Geslacht	0,0397	1,7 keer hoger bij vrouwen dan bij mannen	40/235 (17 %) van de vrouwen zijn M+ 35/551 (6 %) van de mannen zijn M+

\* uit de volgende studies: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie:

Na orale toediening is de absorptie gematigd langzaam en worden piekplasmaconcentraties gewoonlijk 3 tot 7 uur na toediening vastgesteld. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid bij kankerpatiënten bedraagt 59 %. Blootstelling aan gefitinib wordt niet significant veranderd door voedsel. In een studie met gezonde vrijwilligers bij wie de gastrische pH boven pH 5 werd gehouden, was de blootstelling aan gefitinib verminderd met 47 % waarschijnlijk als gevolg van verslechterde oplosbaarheid van gefitinib in de maag (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

### Distributie:

Gefitinib heeft een gemiddeld steady state distributievolume van 1400 l, dit duidt op een uitgebreide distributie naar de weefsels. Binding aan plasma-eiwit is ongeveer 90 %. Gefitinib bindt aan serumalbumine en het alfa-1-zuur glycoproteïne.

*In vitro* gegevens tonen aan dat gefitinib een substraat is voor het membraan transport eiwit Pgp.

### Metabolisme:

*In vitro* gegevens tonen aan dat CYP3A4 en CYP2D6 de belangrijkste P450 iso-enzymen zijn die betrokken zijn bij het oxidatieve metabolisme van gefitinib.

*In vitro* studies hebben aangetoond dat gefitinib een beperkt vermogen heeft om CYP2D6 te remmen. In dierstudies vertoont gefitinib geen enzym-inducerende effecten en geen significante remming (*in vitro*) van enig ander cytochroom P450 enzym.

Gefitinib wordt uitgebreid gemetaboliseerd bij de mens. Er zijn vijf metaboliëten volledig geïdentificeerd in excreten en acht metaboliëten in plasma. De belangrijkste geïdentificeerde metaboliëte was O-desmethyl gefitinib, deze remt de EGFR gestimuleerde celgroei 14-maal minder krachtig dan gefitinib en had geen remmend effect op de tumor celgroei in muizen. Daarom is het onwaarschijnlijk dat deze bijdraagt tot de klinische activiteit van gefitinib.

Het is *in vitro* aangetoond dat de vorming van O-desmethyl gefitinib via CYP2D6 plaatsvindt. De rol van CYP2D6 in de klaring van metaboliëten van gefitinib werd geëvalueerd in een klinische studie bij gezonde vrijwilligers, die voor CYP2D6 geynotypeerd werden. Bij trage metaboliëzers werden er geen meetbare

gehalten van O-desmethyl gefitinib geproduceerd. De mate van blootstelling aan gefitinib die bereikt wordt in de groepen van zowel de extensieve als de trage metaboliseerders is groot en overlapt elkaar, maar de gemiddelde blootstelling aan gefitinib was twee keer zo hoog in de groep van de trage metaboliseerders. De hogere gemiddelde blootstelling die bereikt kan worden bij individuen zonder actieve CYP2D6 kan klinisch relevant zijn, omdat bijwerkingen gerelateerd zijn aan dosis en blootstelling.

#### *Eliminatie:*

Gefitinib wordt voornamelijk in de vorm van metabolieten uitgescheiden via de feces. Renale uitscheiding van gefitinib en zijn metabolieten bedraagt minder dan 4 % van de toegediende dosis.

De totale plasmaklaring van gefitinib is ongeveer 500 ml/min en de gemiddelde eliminatie halfwaardetijd is 41 uur bij kankerpatiënten. Eenmaal daagse toediening van gefitinib resulteerde in een twee- tot achtvoudige accumulatie waarbij steady state blootstelling werd bereikt na 7 tot 10 doses. Op steady state, worden circulerende plasma concentraties normaliter gehandhaafd binnen een twee- tot drievoudig bereik gedurende een 24-uurs doseringsinterval.

#### *Speciale populaties:*

Uit analyses van farmacokinetische populatiegegevens van kankerpatiënten werden geen verbanden gevonden tussen de voorspelde steady state dalconcentraties en leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht, ras of creatinine-klaring van de patiënt (boven 20 ml/min).

#### *Leverinsufficiëntie:*

In een fase I open label studie met een enkelvoudige dosering van 250 mg gefitinib bij patiënten met een milde, matige of ernstige leverinsufficiëntie als gevolg van cirrose (volgens de Child-Pugh classificatie), was er een verhoging in blootstelling bij alle groepen in vergelijking met de gezonde controlegroep. Een gemiddelde 3,1-voudige toename in blootstelling aan gefitinib bij patiënten met matige en ernstige leverinsufficiëntie is aangetoond. Geen van de patiënten had kanker, ze hadden allemaal cirrose en sommigen hadden hepatitis. Deze toename in blootstelling kan klinisch relevant zijn, omdat nadelige ervaringen gerelateerd zijn aan dosis en blootstelling aan gefitinib.

Gefitinib werd onderzocht in een klinische studie uitgevoerd bij 41 patiënten met solide tumoren en normale leverfunctie, of matige of ernstige leverinsufficiëntie (geclassificeerd volgens Baseline Common Toxicity Criteria (CTC) graden voor AST, alkalische fosfatase en bilirubine) als gevolg van levermetastasen. Er werd aangetoond dat, na een dagelijkse toediening van 250 mg gefitinib, tijd tot steady state, totale plasmaklaring ( $C_{maxSS}$ ) en steady state blootstelling ( $AUC_{24SS}$ ) gelijk waren voor de groepen met een normale en matig gestoorde leverfunctie. Data van 4 patiënten met ernstige leverinsufficiëntie als gevolg van levermetastasen suggereerden dat de steady state blootstelling bij deze patiënten ook gelijk is aan die van patiënten met een normale leverfunctie.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Bijwerkingen die niet werden gezien in klinische studies, maar wel bij dieren, met waarden van blootstelling gelijk aan klinische waarden van blootstelling en met mogelijke relevantie tot klinisch gebruik waren de volgende:

- Epitheelatrofie van het hoornvlies en hoornvliesdoorschijnendheid
- Renale papillaire necrose
- Hepatocellulaire necrose en eosinofiele sinusoidale macrofaag-infiltratie

Data van *in vitro* studies gaven aan dat gefitinib het vermogen heeft om de repolarisatie van het hart te remmen (bijvoorbeeld QT interval). De klinische significantie van deze bevindingen is niet bekend.

Er werd een vermindering in vrouwelijke fertiliteit gezien bij de rat bij een dosis van 20 mg/kg/dag.

Gepubliceerde studies lieten zien dat genetisch gemodificeerde muizen, die expressie van EGFR misten, defecten in de ontwikkeling toonden, gerelateerd aan onvolgroeidheid van het epitheel in een range van organen waaronder de huid, het maagdarmkanaal en de longen. Wanneer gefitinib werd toegediend aan

ratten tijdens de organogenese, waren er geen effecten op de embryofoetale ontwikkeling bij de hoogste dosis (30 mg/kg/dag), maar bij konijnen werd een verminderd gewicht van de foetus gezien bij 20 mg/kg/dag en daarboven. In beide species waren er geen afwijkingen die door het middel waren geïnduceerd. Bij toediening aan de rat tijdens de gehele dracht en baring was er een vermindering in overleving van de nakomelingen bij een dosis van 20 mg/kg/dag.

Na orale toediening van C-14 gelabeld gefitinib aan zogende ratten waren 14 dagen na de baring de concentraties van radioactiviteit in de melk 11-19 maal hoger dan in het bloed.

Gefitinib vertoonde geen genotoxisch vermogen.

Een carcinogeniciteitsstudie van 2 jaar bij ratten resulteerde in een kleine maar statistisch significante verhoging van de incidentie van hepatocellulaire adenomen bij zowel mannelijke als vrouwelijke ratten en mesenterische lymfeknoop hemangiosarcomen bij vrouwelijke ratten bij de hoogste dosis (10 mg/kg/dag). De hepatocellulaire adenomen werden ook gezien in een carcinogeniciteitsstudie van 2 jaar bij muizen, die een kleine verhoging van de incidentie van deze bevinding liet zien bij mannelijke muizen bij de middelste dosis, en bij zowel mannelijke als vrouwelijke muizen bij de hoogste dosis. De effecten bereikten een statistische significantie bij de vrouwelijke muizen, maar niet bij de mannelijke. Bij de geen-effect waardes in zowel muizen als ratten was geen grens aan klinische blootstelling. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend.

De resultaten van een *in vitro* fototoxiciteitsstudie toonden aan dat gefitinib fototoxiciteit zou kunnen geven.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### *Tabletkern:*

Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose (E460)  
Natriumcroscarmellose  
Povidon (K29-32)(E1201)  
Natriumlaurylsulfaat  
Magnesiumstearaat

#### *Tabletomhulling:*

Hypromellose (E464)  
Macrogol 300  
Titaandioxide (E171)  
Geel ijzeroxide (E172)  
Rood ijzeroxide (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/Aluminiumfolie blister met 10 tabletten

3 blisters worden gecombineerd met een omslag van aluminiumfolielaminaat in een doosje.

Verpakkingsgrootte: 30 filmomhulde tabletten.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

AstraZeneca AB

S-151 85

Sodertälje

Zweden

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.