

IRESSA

M R F_f

AstraZeneca

Filmdragerad tablett 250 mg

(Bruna, runda, bikonvexa tabletter märkta med "IRESSA 250" på ena sidan och släta på den andra.)

Proteinkinashämmare

Aktiv substans:

Gefitinib

ATC-kod:

L01EB01

Läkemedel från AstraZeneca omfattas av Läkemedelsförsäkringen

.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 10 juli 2023

Indikationer

IRESSA är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaterad icke småcellig

lungcancer (NSCLC) med aktiverande mutationer av EGFR-TK (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Amning (se avsnitt Amning).

Dosering

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

Dosering

Den rekommenderade doseringen av IRESSA är en 250 mg tablett dagligen. Om en dos missas ska den tas så snart patienten upptäcker det. Om det är mindre än 12 timmar till nästa dos ska patienten inte ta den uteblivna dosen. Patienten ska inte ta en dubbel dos (två doser samtidigt) för att ersätta en missad dos.

Pediatrisk population

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

Nedsatt leverfunktion

Patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B eller C) på grund av cirros har ökade plasmanivåer av gefitinib. Dessa patienter ska följas upp noga med avseende på biverkning

ar. Plasmakoncentrationerna ökade inte hos patienter med förhöjt aspartattransaminas (ASAT), alkalisk fosfatas eller bilirubin på grund av levermetastaser (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt njurfunktion

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

Äldre

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

Långsamma CYP2D6-metaboliserare

Ingen speciell dosjustering rekommenderas för patienter med känd långsam CYP2D6-metabolisering men dessa patienter ska följas upp noggrant med avseende på biverkningar (se avsnitt Farmakokinetik).

Dosjustering med anledning av toxicitet

Patienter som har svårt att tolerera biverkningar i form av diarré eller hudreaktioner kan behandlas framgångsrikt efter ett kort behandlingsuppehåll (upp till 14 dagar) följt av återinsättande av 250 mg dosen (se avsnitt Biverkningar). För patienter som inte kan tolerera behandling efter ett terapiuppehåll bör gefitinib-behandlingen avbrytas och en alternativ behandling övervägas.

Administreringssätt

Tabletterna kan tas oralt med eller utan föda, vid samma tid varje dag. Tabletterna kan sväljas hela med lite vatten eller, om intag av en hel tablett inte är möjlig, kan de tas som en dispersion i vatten (icke kolsyrat). Inga andra vätskor ska användas. Lägg tabletten, utan att krossa den, i ett halvt glas dricksvatten. Sväng glaset då och då tills tabletten är dispergerad (det kan ta upp till 20 minuter). Dispersionen ska drickas genast när den har bildats (inom 60 minuter). Skölj glaset med ett halvt glas vatten som också ska drickas upp. Dispersionen kan även administreras genom en nasogastrisk sond eller gastrostomi-sond.

Varningar och försiktighet

När IRESSA övervägs att användas som behandling mot lokalt avancerad eller metastaterad NSCLC, är det viktigt att försöka utvärdera EGFR-mutationsstatus av tumörvävnaden hos alla patienter. Om tumörprov inte går att utvärdera, kan cirkulerande tumör DNA (ctDNA) insamlad från ett blod (plasma)-prov användas.

Endast robusta, tillförlitliga och känsliga test(er) med demonstrerad tillämplighet för fastställning av EGFR-mutationsstatus hos tumör eller i ctDNA ska användas för att undvika falskt negativa eller falskt positiva resultat (se avsnitt Farmakodynamik).

Interstitiell lungsjukdom (ILD)

ILD, som kan ha ett akut tillslag, har observerats hos 1,3 % av patienter som fått gefitinib och några fall har haft dödlig utgång (se avsnitt Biverkningar). Om patienter upplever försämring av andningssymtom som andnöd, hosta och feber ska behandlingen

med IRESSA avbrytas och patienten omedelbart undersökas. Om ILD bekräftas ska behandlingen med IRESSA avbrytas och patienten behandlas adekvat.

I en japansk farmakoepidemiologisk fallkontroll-studie på 3 159 patienter med NSCLC som fick gefitinib eller kemoterapi och som följdes under 12 veckor identifierades följande riskfaktorer för utveckling av ILD (oberoende av om patienten fick IRESSA eller kemoterapi): rökning, sänkt funktionsklass ($PS \geq 2$), reducerad normal lunga bekräftad med datortomografi ($\leq 50\%$), nyligen diagnosticerad NSCLC (< 6 månader), redan existerande ILD, hög ålder (≥ 55 år) och samtidig hjärtsjukdom. En ökad risk för ILD med gefitinib i förhållande till kemoterapi observerades främst under de första 4 veckorna av behandlingen (justerat OR 3,8; 95 % KI 1,9 till 7,7); därefter var den relativa risken lägre (justerat OR 2,5; 95 % KI 1,1 till 5,8). Risken att dö för patienter som utvecklade ILD var högre med båda behandlingarna för patienter med följande riskfaktorer: rökning, reducerad normal lunga bekräftad med datortomografi ($\leq 50\%$), redan existerande ILD, hög ålder (≥ 65 år) och utbredda områden med adherent pleura ($\geq 50\%$).

Levertoxicitet och nedsatt leverfunktion

Avvikelse i leverfunktionstest (omfattande stegring av alaninaminotransferas, aspartataminotransferas, bilirubin) har observerats och visade sig i mindre vanliga fall som hepatit (se avsnitt Biverkningar). Det har förekommit isolerade rapporter om leversvikt, som i vissa fall ledde till fatal utgång. Regelbundna tester av leverfunktionen rekommenderas därför. Gefitinib ska användas med försiktighet vid milda till måttliga förändringar av leverfunktionen. Om förändringarna blir svåra ska avbrytande av behandlingen övervägas.

Nedsatt leverfunktion på grund av levercirros har visat sig leda till ökade plasmakoncentrationer av gefitinib (se avsnitt Farmakokinetik)

Läkemedelsinteraktioner

CYP3A4-inducerare kan öka metabolismen av gefitinib och minska plasmanivåerna av gefitinib. Samtidig administrering av CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, barbiturater och naturläkemedel innehållande johannesört - *Hypericum perforatum*) kan minska effekten av behandlingen och ska undvikas (se avsnitt Interaktioner).

Hos patienter som har genotyp för långsam metabolisering av CYP2D6 kan behandling med en potent CYP3A4-hämmare leda till ökade plasmanivåer av gefitinib. Vid initiering av behandling med en CYP3A4-hämmare bör patienten följas upp noggrant med avseende på gefitinib-biverkningar (se avsnitt Interaktioner).

Ökningar av International Normalised Ratio (INR) och/eller blödningar har rapporterats hos patienter som behandlas med warfarin tillsammans med gefitinib (se avsnitt Interaktioner). Patienter som behandlas med warfarin och gefitinib samtidigt ska kontrolleras regelbundet med avseende på förändringar i protrombintid (PT) eller INR.

Läkemedel som orsakar signifikant och varaktigt förhöjda pH-värden i magsäcken, som till exempel protonpumpshämmare och H₂-antagonister, kan reducera biotillgängligheten och plasmanivåerna av gefitinib och därmed minska effekten. Antacida som tas regelbundet och nära tiden för intag av gefitinib kan

förmodas ha liknande effekt (se avsnitt Interaktioner och Farmakokinetik).

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

Laktos

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

Natrium

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

Ytterligare försiktighetsmått vid användning

Patienter ska uppmanas att omedelbart uppsöka läkare om de upplever kraftig eller ihållande diarré, illamående, kräkningar eller anorexi, eftersom de indirekt kan leda till dehydrering.

Dessa symtom ska behandlas kliniskt adekvat (se avsnitt Biverkningar).

Patienter som visar tecken och symtom som tyder på keratit, såsom akut eller försämrad: ögoninflammation, tårflöde, ljuskänslighet, dimsyn, ögonsmärta och/eller röda ögon, ska omgående remitteras till oftalmolog.

Om diagnos på ulcerös keratit bekräftas, ska behandling med gefitinib avbrytas, och om symtomen inte försvinner eller om

symtomen återkommer vid återinförande av gefitinib ska permanent utsättande övervägas.

I en fas I-/II-studie där användning av gefitinib i kombination med strålning studerades hos barn-patienter med nyligen diagnostiserade hjärnstamsgliom eller ofullständigt avlägsnade supratentoriella maligna gliom, rapporterades fyra fall (ett med dödlig utgång) med blödningar i centrala nervsystemet (CNS) av 45 inkluderade patienter. I en studie med enbart gefitinib har ytterligare ett fall av CNS-blödning rapporterats hos ett barn med ependymom. En ökad risk för cerebral blödning hos vuxna patienter med NSCLC som får gefitinib har inte kunnat fastställas.

Gastrointestinal perforation har rapporterats hos patienter som tar gefitinib. I de flesta fall är detta associerat med andra kända riskfaktorer inklusive samtidiga läkemedel som steroider eller NSAID-läkemedel, bakomliggande historia av GI-ulceration, ålder, rökning eller tarmmetastaser på perforationsställena.

Interaktioner

Gefitinib metaboliseras via cytokrom P450-isoenzym CYP3A4 (huvudsakligen) och via CYP2D6.

Aktiva substanser som kan öka plasmakoncentrationen av gefitinib
In vitro studier har visat att gefitinib är ett substrat för p-glykoprotein (Pgp). Tillgängliga data visar inte på någon klinisk konsekvens av detta *in vitro*-fynd.

Substanser som inhiberar CYP3A4 kan minska clearance av gefitinib. Samtidig administrering med potenta hämmare av CYP3A4-aktiviteten (t.ex. ketokonazol, posakonazol, vorikonazol,

proteashämmare, klaritromycin, telitromycin) kan öka plasmakoncentrationerna av gefitinib. Ökningarna kan vara kliniskt relevanta eftersom biverkningar är relaterade till dos och exponering. Ökningen kan vara högre hos patienter som är långsamma CYP2D6-metaboliserare. Förbehandling med itrakonazol (en potent CYP3A4-hämmare) resulterade i en 80 %-ig ökning av medelvärdet för AUC för gefitinib hos friska frivilliga. I situationer när samtidig behandling med potenta CYP3A4-hämmare sker ska patienten följas upp noga med avseende på biverkningar av gefitinib.

Det finns inga data från samtidig behandling med hämmare av CYP2D6, men potenta hämmare av detta enzym kan tänkas orsaka 2-faldigt ökade plasmakoncentrationer av gefitinib hos snabba CYP2D6-metaboliserare (se avsnitt Farmakokinetik). Om samtidig behandling med en potent CYP2D6-hämmare inleds ska patienten följas upp noga med avseende på biverkningar.

Aktiva substanser som kan reducera plasmakoncentrationen av gefitinib

Substanser som inducerar CYP3A4-aktiviteten kan öka metabolismen och minska plasma-koncentrationen av gefitinib och därmed effekten av gefitinib. Samtidig behandling med läkemedel som inducerar CYP3A4 (t.ex. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, barbiturater eller johannesört, *Hypericum perforatum*), ska undvikas. Hos friska frivilliga som förbehandlades med rifampicin (en potent CYP3A4-inducerare) reducerades genomsnittlig AUC för gefitinib med 83 % (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Substanser som orsakar signifikant bestående höjning av gastriskt pH kan reducera plasma-koncentrationen av gefitinib och

därigenom reducera effekten av gefitinib. Höga doser kortverkande antacida kan ha liknande effekt om de tas regelbundet och nära tiden för administrering av gefitinib. Samtidig administrering av gefitinib med ranitidin vid doser som gav bestående höjning av gastriskt pH ≥ 5 resulterade i minskad genomsnittlig AUC hos friska frivilliga med 47 % (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Aktiva substanser vars plasmakoncentrationer kan förändras av gefitinib

In vitro-studier har visat att gefitinib har begränsad potential att hämma CYP2D6. I en klinisk studie på patienter administrerades gefitinib tillsammans med metoprolol (ett CYP2D6-substrat). Detta resulterade i en 35 %-ig ökning i exponeringen av metoprolol. En sådan ökning kan potentiellt vara relevant för CYP2D6-substrat med snäva terapeutiska index. När CYP2D6-substrat avses att ges i kombination med gefitinib, bör dosmodifiering av CYP2D6-substratet övervägas särskilt för substanser med snävt terapeutiskt fönster.

Gefitinib hämmar transportproteinet BCRP *in vitro*, men den kliniska relevansen av denna iakttagelse är inte känd.

Andra potentiella interaktioner

INR-höjningar och/eller blödningar har rapporterats hos några patienter som samtidigt behandlades med warfarin (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Graviditet

Det finns inga data från användningen av gefitinib hos gravida kvinnor.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Risken för människa är okänd. IRESSA ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Det är okänt om gefitinib utsöndras i bröstmjolk hos människa. Gefitinib och dess metaboliter ackumulerades i bröstmjolk hos råttor (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Gefitinib är kontraindicerat under amning varför amning ska avbrytas under behandling med gefitinib (se avsnitt Kontraindikationer).

Fertilitet

Fertila kvinnor måste avrådas från att bli gravida under behandlingen.

Trafik

Kraftlöshet har rapporterats i samband med behandling med IRESSA. Patienter som upplever detta symtom ska därför vara försiktiga med att köra bil eller använda maskiner.

Biverkningar

Övergripande sammanfattning av biverkningar

Sammanslagna data från ISEL, INTEREST och IPASS fas III-studierna (2 462 patienter behandlade med IRESSA) visar att de mest frekvent rapporterade biverkningarna som drabbar mer än 20 % av patienterna, är diarré och hudreaktioner (inklusive utslag, akne, torr hud och klåda). Biverkningarna uppträder vanligtvis inom den första behandlingsmånaden och är oftast reversibla. Ungefär 8 % av patienterna fick svåra biverkningar (common toxicity criteria, (CTC) grad 3 eller 4). Ungefär 3 % av patienterna avbröt behandlingen på grund av biverkning.

Interstitiell lungsjukdom (ILD) drabbade 1,3 % av patienterna och var ofta svår (CTC grad 3-4). Fall med dödlig utgång har rapporterats.

Biverkningar

Säkerhetsprofilen som presenteras i Tabell 1 baseras på det kliniska utvecklingsprogrammet för gefitinib och på erfarenhet efter godkännande av försäljning. Biverkningarna i Tabell 1 har delats in i frekvenskategorier, där så är möjligt baserat på incidensen av jämförbara biverkningsrapporter i en sammanslagen databas från de kliniska fas III-studierna ISEL, INTEREST och IPASS (2 462 patienter behandlade med IRESSA).

Frekvenser för biverkningar definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Biverkningar

Biverkningar efter organsystem och frekvens		
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Anorexi, lätt eller måttlig (CTC grad 1 eller 2)
		Konjunktivit, blefarit och torra ögon*,

Ögon	Vanliga	huvudsakligen lätt (CTC grad 1)
	Mindre vanliga	Korneaerosion, reversibel och ibland i kombination med inåtväxande ögonfransar
		Keratit (0,12 %)
Blodkärl	Vanliga	Blödning , såsom näsblod och blod i urinen
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Interstitiell lungsjukdom (1,3 %), ofta svår (CTC grad 3-4). Fall med dödlig utgång har rapporterats
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré, huvudsakligen lätt eller måttlig (CTC grad 1 eller 2)
		Kräkningar, huvudsakligen lätta eller måttliga (CTC grad 1 eller 2)
		Illamående, huvudsakligen lätt (CTC grad 1).
		Stomatit, huvudsakligen lätt (CTC grad 1).

	Vanliga	Dehydrering, till följd av diarré, illamående, kräkningar eller anorexi. Muntorrhet *, huvudsakligen lätt (CTC grad 1).
	Mindre vanliga	Pankreatit.
		Gastrointestinal perforation.
Lever och gallvägar	Mycket vanliga	Huvudsakligen lätta till måttliga stegringar i alaninaminotransferas
	Vanliga	Huvudsakligen lätta till måttliga stegringar i aspartataminotransferas Huvudsakligen lätta till måttliga stegringar i totalt bilirubin
	Mindre vanliga	Hepatit**
	Mycket vanliga	Hudreaktioner huvudsakligen lätta till måttliga (CTC grad 1 eller 2) pustulära utslag, ibland klåda med torr hud, inklusive hudsprickor, på erytematös bas

Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Nagelproblem
		Håravfall
		Allergiska reaktioner (1,1%) inklusive angioödem och urtikaria
	Mindre vanliga	Palmar-plantar erytrodysestesi syndrom
	Sällsynta	Bullösa sjukdomar, inklusive toxisk epidermal nekrolys, Stevens Johnson syndrom och erythema multiforme
		Kutan vaskulit
Njurar och urinvägar	Vanliga	Asymptomatiska höjningar av laboratorievärden för blod-kreatinin
		Proteinuri
		Cystit
	Sällsynta	Hemorragisk cystit
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Asteni, huvudsakligen lätt (CTC grad 1).
	Vanliga	Feber

Frekvensen av läkemedelsbiverkningar relaterade till onormala laboratorievärden baseras på patienter med en förändring från baslinje på två eller fler CTC-grader av de relevanta laboratorieparameterarna.

*Denna biverkning kan uppträda i samband med andra tillstånd av uttorkning (huvudsakligen hudreaktioner) som setts vid behandling med gefitinib.

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

Interstitiell lungsjukdom (ILD)

I INTEREST-studien var incidensen av fall av ILD-typ 1,4 %, 10 patienter, i gefitinib-gruppen jämfört med 1,1 %, 8 patienter, i docetaxel-gruppen. Ett fall av IDL-typ hade dödlig utgång och detta drabbade en patient som fick gefitinib.

I ISEL-studien var incidensen av fall av ILD-typ i hela populationen ca 1 % i båda behandlings-armarna. Majoriteten av de rapporterade fallen gällde patienter med asiatisk etnicitet och ILD-incidensen för patienter med asiatisk etnicitet som fick gefitinib och placebo var ungefär 3 % respektive 4 %. Ett fall av IDL-typ var dödligt och det inträffade i placebogruppen.

I en uppföljningsstudie efter godkännandet i Japan (3 350 patienter) var frekvensen av biverkningar av ILD-typ hos patienter som fått gefitinib 5,8 %, varav 38,6 % med dödlig utgång.

I en öppen fas III-studie (IPASS) på 1 217 patienter där man jämförde IRESSA med carboplatin/paclitaxel dubbel kemoterapi som första linjens behandling av utvalda patienter med avancerad NSCLC i Asien, var incidensen av biverkningar av ILD-typ 2,6 % för behandling med IRESSA mot 1,4 % för behandling med carboplatin/paclitaxel.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdosering

Det finns ingen specifik behandling tillgänglig om överdosering av gefitinib skulle inträffa. I kliniska fas I-studier behandlades emellertid ett begränsat antal patienter med dagliga doser upp till 1 000 mg. Ökad frekvens och ökad svårighetsgrad av några biverkningar observerades, huvudsakligen när det gällde diarré och hudutslag. Biverkningar som orsakas av överdosering bör behandlas symtomatiskt, i synnerhet ska svår diarré behandlas såsom kliniskt indicerat. I en studie behandlades ett begränsat antal patienter varje vecka med doser från 1 500 mg till 3 500 mg. I denna studie ökade inte IRESSA-exponeringen vid en ökning av dosen, biverkningarna hade i de flesta fall en lätt till måttlig svårighetsgrad och var konsistenta med den kända säkerhetsprofilen för IRESSA.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

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

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

De vanliga EGFR-aktiverande mutationerna (exon 19-deletion; L858R) har robusta responsdata som stödjer känsligheten för gefitinib; till exempel var HR (95 % KI) för progressionsfri överlevnad med gefitinib 0,489 (0,366; 0,710) jämfört med duplettkemoterapi (WJTOG3405). Responsdatan för gefitinib hos patienter med mindre vanliga mutationer är mer begränsad; den tillgängliga datan indikerar att G719X, L861Q och S7681 är sensibiliserande och att T790M eller exon 20-insertioner enskild är resistenta mekanismer.

Resistens

De flesta NSCLC-tumörer med sensibiliserande EGFR-kinasmutationer utvecklar i slutänden resistens mot behandling med IRESSA, med en mediantid på 1 år fram till sjukdomsprogression. I ungefär 60 % av fallen är resistensen associerad med en sekundär T790M-mutation för vilken T790M-riktade EGFR-TKI:er kan betraktas som ett alternativ vid

nästa behandlingslinje. Andra potentiella resistensmekanismer som har rapporterats efter behandling med EGFR-signalblockerande medel innefattar: bypass-signalering såsom HER2- och MET-genamplifiering och PIK3CA-mutationer. En förändring av fenotypen till småcellig lungcancer har också rapporterats i 5 till 10 % av fallen.

Cirkulerande tumör-DNA (ctDNA)

I IFUM-studien var mutationsstatus utvärderad i tumör och ctDNA-prov insamlade från plasma med Therascreen EGFR RGQ PCR kit (Qiagen). Både ctDNA- och tumörprov var utvärderbara för 652 patienter utav 1 060 screenade. Den objektiva svarsfrekvensen var 77 % (95 % KI: 66 %-86 %) hos patienter som var mutationspositiva i både tumör samt ctDNA och den var 60 % (95 % KI: 44 %-74 %) hos patienter som var mutationspositiva endast i tumör.

Tabell 2 Sammanställning av baslinjemutationsstatus för tumör- och ctDNA-prov hos alla screenade patienter vars båda prov var utvärderbara

Mått	Definition	IFUM frekvens % (CI)	IFUM N
Känslighet	Andelen M+ tumör som är M+ med ctDNA	65,7 (55,8; 74,7)	105
Specifitet	Andelen M- tumör som är M- med ctDNA	99,8 (99,0; 100,0)	547

Dessa data är enhetliga med den förplanerade explorativa japanska subgrupp analysen i IPASS (Goto 2012). I denna studie

användes ctDNA härledd från serum och inte plasma för EGFR-mutationsanalys med EGFR mutationstestkit (DxS) (N=86). I denna studie var känsligheten 43,1 % och specificiteten var 100 %.

Klinisk effekt och säkerhet

Första linjens behandling

Den randomiserade fas III-IPASS-studien utfördes på behandlingsnaiva patienter i Asien¹ med avancerad (stadium IIIB eller IV) NSCLC med adenocarcinom-histologi som var före detta lätta rökare (slutade röka för ≥ 15 år sedan och rökte ≤ 10 förpackningar per år) eller aldrig hade rökt (se Tabell 3).

¹Kina, Hongkong, Indonesien, Japan, Malaysia, Filippinerna, Singapore, Taiwan och Thailand.

Tabell 3 Effektnesultat för gefitinib jämfört med carboplatin/paclitaxel från IPASS-studien

Population	N	Objektiv svarsfrekvens och 95 % KI för skillnaden mellan behand-lingar ^a	Primärt effektmått Progressions fri överlevnad ^{ab}	Total överlevnad ^{ab}
			HR 0,74 [0,65; 0,85] 5,7 m vs 5,8 m	HR 0,90 [0,79; 1,02] 18,8 m vs 17,4 m

Population	N	Objektiv svarsfrekven s och 95 % KI för skillnaden mellan behand-linga r ^a	Primärt effektmått Progressions fri överlevnad ^{ab}	Total överlevnad ^{ab}
Hela populationen	1 217	43,0 % vs 32,2 % [5,3 %, 16,1 %]	p<0,0001	P=0,1087
EGFR- mutationspo sitiva	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- mutationsne gativa	176	1,1 % vs 23,5 % [-35,5 %, -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-mutati onsstatus okänd	780	43,3 % vs 29,2 % [7,3 %; 20,6 %]	HR 0,68 [0,58 till 0,81] 6,6 m vs 5,8 m p<0,0001	HR 0,82 [0,70 till 0,96] 18,9 m vs 17,2 m

^a Presenterade värden är för IRESSA jämfört med carboplatin/paclitaxel.

Population	N	Objektiv svarsfrekven s och 95 % KI för skillnaden mellan behand-linga r ^a	Primärt effektmått Progressions fri överlevnad ^{ab}	Total överlevnad ^{ab}
^b "m" är medianvärdet i månader. Siffror inom hakparanteser är 95 % konfidensintervall för HR N Antal randomiserade patienter HR Riskkvot (riskkvoter < 1 till fördel för IRESSA)				

Utfallet i livskvalitet varierade beroende på EGFR-mutationsstatus. Hos EGFR-mutationspositiva patienter var det signifikant fler IRESSA-behandlade patienter som upplevde förbättring av livskvalitet och lungcancersymtom jämfört med carboplatin/paclitaxel (se Tabell 4).

Tabell 4 Utfall i livskvalitet för gefitinib jämfört med carboplatin/paclitaxel från IPASS-studien

Population	N	FACT-L QoL förbättringsfrek vens ^a %	LCS symtomförb ättringsfrekvens ^a %
Hela populationen	1 151	(48,0 % vs 40,8 %) p=0,0148	(51,5 % vs 48,5 %) p=0,3037

EGFR-mutationspositiva	259	(70,2 % vs 44,5 %) p<0,0001	(75,6 % vs 53,9 %) p=0,0003
EGFR-mutationsnegativa	169	(14,6 % vs 36,3 %) p=0,0021	(20,2 % vs 47,5 %) p=0,0002

Trial outcome index-resultaten styrkte FACT-L- och LCS-resultaten

^a Presenterade värden är för IRESSA jämfört med carboplatin/paclitaxel.

N Antal patienter möjliga att utvärdera med livskvalitetsanalyser

QoL Livskvalitet

FACT-L Functional assessment of cancer therapy-lung

LCS Lung cancer subscale

I IPASS-studien uppvisade IRESSA överlägsenhet med avseende på progressionsfri överlevnad, objektiv svarsfrekvens, QoL och symtomlindring utan någon signifikant skillnad i total överlevnad jämfört med karboplatin/paclitaxel hos tidigare obehandlade patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC, i vilkas tumörer det fanns aktiverande mutationer i EGFR-tyrosinkinase.

Tidigare behandlade patienter

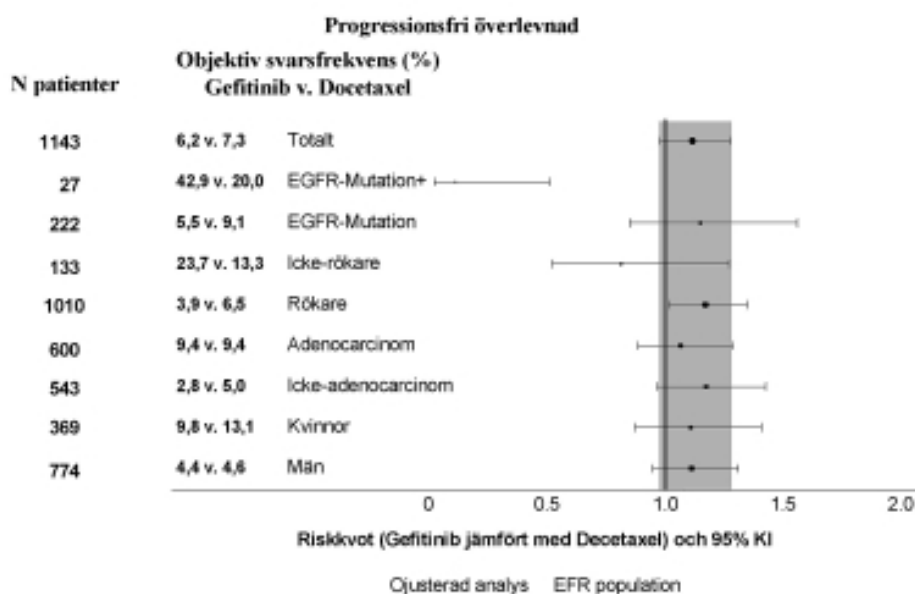
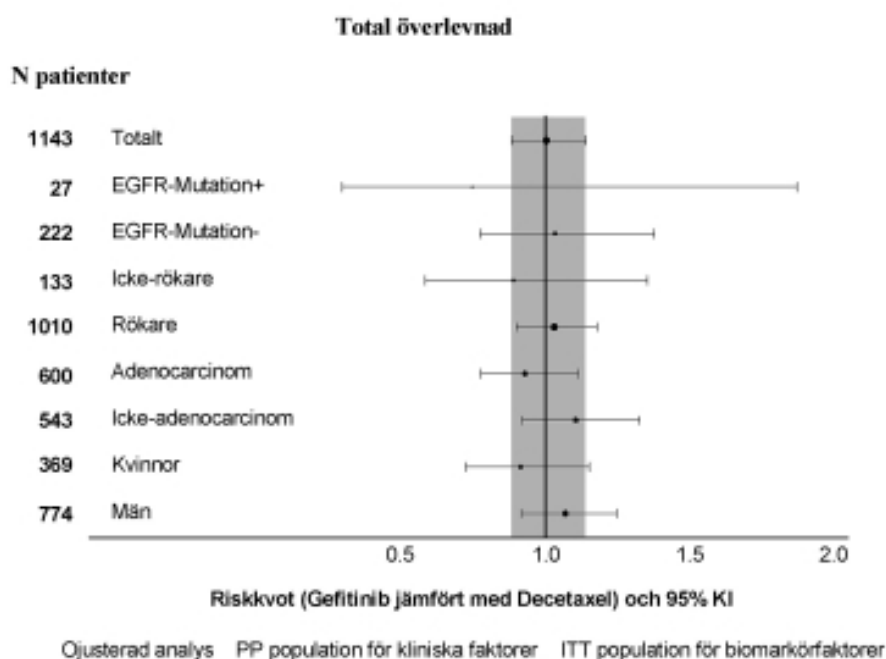
Den randomiserade fas III INTEREST-studien utfördes på patienter med lokalt avancerad eller metastaserande NSCLC som tidigare hade fått platinabaserad kemoterapi. I hela populationen observerades ingen statistiskt signifikant skillnad mellan gefitinib och docetaxel (75 mg/m²) för total överlevnad, progressionsfri överlevnad och objektiv svarsfrekvens (se Tabell 5).

Tabell 5 Effektförhållande för gefitinib jämfört med docetaxel från INTEREST-studien

Population	N	Objektiv svarsfrekven s och 95 %CI för skillnaden mellan behandlingar a	Progressions fri överlevnad ^{ab}	Primärt effektmått Total överlevnad ^{ab}
Hela populationen	1 466	9,1 % vs 7,6 % [-1,5 %, 4,5 %]	HR 1,04 [0,93; 1,18] 2,2 m vs 2,7 m p=0,4658	HR 1,020 [0,905; 1,150] ^c 7,6 m vs 8,0 m p=0,7332
EGFR-mutati ons-positiva	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-mutati ons- negativa	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
			HR 0,83 [0,64; 1,08] 2,9 m vs 2,8 m	HR 1,04 [0,80; 1,35] 10,4 m vs 12,2 m

Population	N	Objektiv svarsfrekven s och 95 %CI för skillnaden mellan behandlingar a	Progressions fri överlevnad ^{ab}	Primärt effektmått Total överlevnad ^{ab}
Asiater ^c	323	19,7 % vs 8,7 % [3,1 %, 19,2 %]	p=0,1746	p=0,7711
Icke-Asiater	1143	6,2 % vs 7,3 % [-4,3 %, 2,0 %]	HR 1,12 [0,98; 1,28] 2,0 m vs 2,7 m p=0,1041	HR 1,01 [0,89; 1,14] 6,9 m vs 6,9 m p=0,9259
^a Presenterade värden är för IRESSA jämfört med docetaxel. ^b "m" är medianvärdet i månader. Siffror inom hakparenteser är 96 % konfidensintervall för total överlevnad HR i hela populationen, annars 95 % konfidensintervall för HR ^c Hela konfidensintervallet är under fördefinierad non-inferiority gräns på 1,154 N Antal randomiserade patienter HR Riskkvot (riskkvoter < 1 till fördel för IRESSA)				

Figur 1 och 2 Effektutfall i subgrupper av icke-asiatiska patienter i INTEREST studien
(N patienter=antalet randomiserade patienter)



Den randomiserade fas III ISEL-studien utfördes på patienter med avancerad NSCLC som fått en eller två kemoterapibehandlingar tidigare och som var behandlingsresistenta eller intoleranta mot den senaste behandlingen. Gefitinib och BSC (Best Supportive

Care) jämfördes med placebo och BSC. IRESSA förlängde inte överlevnaden i hela populationen. Utfallet i överlevnad varierade beroende på rökstatus och etnicitet (se Tabell 6).

Tabell 6 Effektutfall för gefitinib jämfört med placebo från ISEL-studien

Population	N	Objektiv svarsfrekven s och 95 % CI för skillnaden mellan behand-linga r^a	Tid till behandlingss vikt ab	Primärt effektmått Total överlevnad^{ab} c
Hela populationen	1 692	8,0 % vs 1,3 % [4,7 %, 8,8 %]	HR 0,82 [0,73; 0,92] 3,0 m vs 2,6 m p=0,0006	HR 0,89 [0,77; 1,02] 5,6 m vs 5,1 m p=0,0871
EGFR-mutati onspositiva	26	37,5 % vs 0 % [-15,1 %, 61,4 %]	HR 0,79 [0,20; 3,12] 10,8 m vs 3,8 m p=0,7832	HR NC NR vs 4,3 m
EGFR-mutati onsnegativa	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
			HR 0,55	HR 0,67

Population	N	Objektiv svarsfrekven s och 95 % CI för skillnaden mellan behand-linga r ^a	Tid till behandlingss vikt ab	Primärt effektmått Total överlevnad ^{ab} c
Icke-rökare	375	18,1 % vs 0 % [12,3 %, 24,0 %]	[0,42; 0,72] 5,6 m vs 2,8 m p=<0,0001	[0,49; 0,92] 8,9 m vs 6,1 m p=0,0124
Rökare	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
Asiater ^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
Icke-asiater	1350	6,8 % vs 1,0 % [3,5 %, 7,9 %]	HR 0,86 [0,76; 0,98] 2,9 m vs 2,7 m p=0,0197	HR 0,92 [0,80; 1,07] 5,2 m vs 5,1 m p=0,2942

^a Presenterade värden är för IRESSA jämfört med placebo.

^b "m" är medianvärdet i månader. Siffror inom hakparanteser är 95 % konfidensintervall för HR

Population	N	Objektiv svarsfrekvens och 95 % CI för skillnaden mellan behand-linga r ^a	Tid till behandlingss vikt ab	Primärt effektmått Total överlevnad ^{ab} c
^c Stratifierad log-rank test för hela populationen; annars cox proportionella riskmodell ^d Asiatiskt etnicitet exkluderar patienter av indiskt ursprung och refererar till ras hos en patientgrupp och inte nödvändigtvis deras födelseort N Antal randomiserade patienter NC Inte beräknad för Total överlevnad HR, eftersom antalet händelser är för få NR Inte uppnådd HR Riskkvot (riskkvoter < 1 till fördel för IRESSA)				

IFUM studien är en singel-arm, multicenterstudie utförd på kaukasiska patienter (n=106) med aktiverande EGFR mutation vid icke småcellig lungcancer för att konfirmera att gefitinibs aktivitet är lika hos kaukasiska och asiatiska populationer. Enligt prövarens bedömning var den objektiva svarsfrekvensen (ORR) 70 % och den progressionsfria överlevnaden (PFS) var 9,7 månader. Dessa data överensstämmer med de som rapporterades i IPASS studien.

EGFR-mutationsstatus och kliniska karakteristika

Kliniska karakteristika som icke-rökare, adenocarcinom-histologi och kvinnligt kön har visat sig vara oberoende prediktorer för positiv EGFR-mutationsstatus i en multivariatanalys av 786

kaukasiska patienter från gefitinibstudier* (se Tabell 7). Asiatiska patienter har också högre förekomst av EGFR-mutationspositiva tumörer.

*Tabell 7 Sammanfattning av multivariatlogistisk regressionsanalys för att identifiera faktorer som oberoende kan indikera förekomst av EGFR-mutationer hos 786 kaukasiska patienter**

Faktorer som kan indikera förekomst av EGFR-mutation	p-värde	Odds för EGFR-mutation	Positivt prediktivt värde (9,5 % av hela populationen är EGFR mutationspositiv (M+))
Rökstatus	<0,0001	6,5 gånger högre hos icke-rökare än de som röker	28/70 (40 %) av icke-rökare är M+ 47/716 (7 %) av rökare är M+
Histologi	<0,0001	4,4 gånger högre i adenocarcinom än i icke-adenocarcinom	63/396 (16 %) av patienterna med adenocarcinom histologi är M+ 12/390 (3 %) av patienterna med icke-adenocarcinom histologi är M+

Faktorer som kan indikera förekomst av EGFR-mutation	p-värde	Odds för EGFR-mutation	Positivt prediktivt värde (9,5 % av hela populationen är EGFR mutationspositiv (M+))
Kön	0,0397	1,7 gånger högre hos kvinnor än män	40/235 (17 %) av kvinnorna är M+ 35/551 (6 %) av männen är M+

* från följande studier: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

Farmakokinetik

Absorption

Vid oral administrering av gefitinib är absorptionen måttligt långsam och maximal plasmakoncentration nås normalt 3 till 7 timmar efter administrering. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten är 59 % hos cancerpatienter. Exponeringen för gefitinib påverkas inte signifikant av föda. I en studie på friska frivilliga där gastriskt pH var högre än 5 reducerades gefitinibexponeringen med 47 %, troligen beroende på försämrad löslighet av gefitinib i magsäcken (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner).

Distribution

Genomsnittlig distributionsvolym för gefitinib vid steady state är 1400 liter, vilket tyder på en utbredd distribution till vävnad. Plasmaproteinbindningsgraden är ungefär 90 %. Gefitinib binds till serumalbumin och surt alfa-1-glycoprotein.

In vitro data indikerar att gefitinib är ett substrat för membrantransportörproteinet Pgp.

Metabolism

In vitro data visar att CYP3A4 och CYP2D6 är de huvudsakliga P450 isoenzymerna i den oxidativa metabolismen av gefitinib.

In vitro-studier har visat att gefitinib har begränsad potential att hämma CYP2D6. I djurstudier visade gefitinib inte någon enzyminducerande effekt och ingen signifikant hämning (*in vitro*) av andra cytokrom P450-enzym.

Gefitinib metaboliseras i hög grad hos människa. Fem metaboliter har identifierats fullständigt i exkret och åtta i plasma. Identifierad huvudmetabolit var O-desmetylgefitinib, vilken är 14 gånger mindre potent än gefitinib med avseende på hämning av EGFR-stimulerad celltillväxt och den har ingen hämmande effekt på tumörcelltillväxt hos möss. Det anses därför osannolikt att den bidrar till den kliniska aktiviteten av gefitinib.

Bildandet av O-desmetylgefitinib har visats, *in vitro*, ske via CYP2D6. CYP2D6's roll i metabolisk clearance av gefitinib har bedömts i en klinisk studie på friska frivilliga som kartlagts genetiskt med avseende på CYP2D6-status. Hos långsamma metaboliserare producerades inga mätbara nivåer av

O-desmetylgefitinib. Nivåerna av exponering för gefitinib som uppnåddes i gruppen med snabba resp. långsamma metaboliserare visade stor och överlappande spridning, men den genomsnittliga exponeringen för gefitinib var 2-faldigt högre i gruppen med långsamma metaboliserare. Den högre genomsnittliga exponeringen hos individer utan aktivt CYP2D6 kan vara kliniskt relevant eftersom biverkningar är relaterade till dos och exponering.

Eliminering

Gefitinib utsöndras huvudsakligen som metaboliter i faeces och utsöndring via njurarna av gefitinib och metaboliter utgör mindre än 4 % av administrerad dos.

Total plasmaclearance är ungefär 500 ml/min och den genomsnittliga terminala halveringstiden är 41 timmar hos cancerpatienter. Administrering av gefitinib en gång dagligen resulterar i en 2- till 8-faldig ackumulering och steady state uppnås efter 7 till 10 doser. Vid steady state är plasmakoncentrationen vanligen bibehållen inom en 2- till 3-faldig variation över 24-timmarsdosintervallet.

Speciella patientgrupper

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

Prekliniska uppgifter

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

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

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

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

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

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

Gefitinib visade ingen genotoxisk potential.

En karcinogenicitetsstudie som pågick under två år på råttor resulterade i en liten men statistiskt signifikant ökad incidens av hepatocellulära adenom hos både han- och honråttor och mesenteriska hemangiosarkom i lymfkörtlarna hos honråttor endast efter den högsta dosen (10 mg/kg/dygn). Hepatocellulära adenom sågs också i en två-årig karcinogenicitetsstudie på möss där man observerade en liten ökad incidens hos hanmöss som doserats med en medeldos, samt hos både han- och honmöss vid den högsta dosen. Effekterna var statistiskt signifikanta för honmöss men inte för hanmöss. Vid icke-effektnivåer hos både möss och råttor var det ingen marginal till den kliniska exponeringen. Den kliniska relevansen av dessa fynd är inte känd.

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje tablett innehåller 250 mg gefitinib.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje tablett innehåller 163,5 mg laktos (som monohydrat)

Varje tablett innehåller 3,86 mg natrium

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Kroskarmellosnatrium
Povidon (K29-32) (E1201)
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

Tabletthölje

Hypromellos (E464)
Makrogol 300
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Gefitinib

Miljörisk: Användning av gefitinib har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Gefitinib är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Gefitinib har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

$$\text{PEC/PNEC} = 0.000076 \mu\text{g/L} / 3.2 \mu\text{g/L} = 0.00002$$
$$\text{PEC/PNEC} \leq 0.1$$

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is based on the following data and calculated using the equation outlined in the fass.se guidance (Ref 1):

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)$$

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\begin{aligned} \text{PEC} &= 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 0.555 \cdot (100 - 0) \\ &= 0.000076 \mu\text{g/L} \end{aligned}$$

A (kg/year) = total amount of API sold in Sweden in 2022, data from IQVIA.

$$= 0.555 \text{ kg}$$

R (%) = removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)
= 0 (default)

P = number of inhabitants in Sweden

$$= 10 \cdot 10^6$$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day
= 200 (ECHA default)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow
= 10 (ECHA default)

Note: The factor 10^9 converts the quantity used from kg to μg .

Metabolism and excretion

Gefitinib is extensively metabolised, with 3 sites of biotransformation. The metabolites are unlikely to contribute to the

clinical activity of Gefitinib. Excretion is predominantly via the faeces with renal elimination of drug and metabolites accounting for less than 4% of the administered dose (Ref 2).

Ecotoxicity data

Study	Method	Result	Ref
Activated sludge respiration inhibition test	OECD 209	3h EC50 >100mg/L 3h NOEC = 100mg/L	3
Toxicity to green algae <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	OECD 201	72h EC50(biomass) = 1.02mg/L 72h EC50 (growth) > 2.2mg/L NOEC (growth) = 0.23mg/L NOEC (biomass) = 0.23mg/L	4
Acute toxicity to <i>Daphnia magna</i>	OECD 202	48h EC50 3.1mg/L 48h NOEC <0.47mg/L	5
Chronic toxicity to <i>Daphnia magna</i>	OECD 211	NOEC (reproduction) = 1.7mg/L NOEC (length) = 0.52mg/L	6

Study	Method	Result	Ref
		EC50 (reproduction) > 1.7mg/L LOEC = 1.7mg/L	
Acute toxicity to rainbow trout <i>Oncorhynchus mykiss</i>	OECD 203	96h LC50 > limit of solubility 96h NOEC = limit of solubility (Mean measured concentration = 7.6mg/L)	7
Fish Early-Life Stage Toxicity with fathead minnow <i>Pimephales promelas</i>	OECD 210	(hatch, survival, length & dry weight) 32d NOEC = 0.032mg/L 32d LOEC = 0.10mg/L	8
Sediment toxicity test with <i>Chironomus riparius</i>	OECD 218	28d NOEC = 13mg/kg (dry weight) 28d LOEC = 42mg/kg (dry weight) 28d EC50 = 61mg/kg (dry weight)	9

PNEC (Predicted No Effect Concentration)

Long-term tests have been undertaken for species from three trophic levels, based on internationally accepted guidelines. The most sensitive species of these is the fathead minnow. Therefore, the PNEC is based on results from the assessment of the fathead minnow (*Pimephales promelas*) fish early-life stage study, reporting a NOEC of 0.032mg/L (equivalent to 32 µg/L) and an assessment factor of 10 is applied, in accordance with ECHA guidance (Ref. 10).

$$\text{PNEC} = 32 \text{ µg/L} / 10 = 3.2 \text{ µg/L}$$

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$$\text{PEC/PNEC} = 0.000076\text{µg/L} / 3.2 \text{ µg/L} = 0.00002$$

$$\text{PEC/PNEC} = 0.00002$$

As the PEC/PNEC ratio is ≤ 0.1 , the following phrase is assigned: “Use of Gefitinib has been considered to result in insignificant environmental risk”.

In Swedish: “Användning av Gefitinib har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan” under the heading “Miljörisk”.

Environmental Fate Data

Study	Method	Result	Ref
Determination of ready biodegradability	OECD 301F	Degradation after 28 days <5% Not readily biodegradable	11

Study	Method	Result	Ref
Adsorption/desorption to sewage sludge	OPPTS 835.1110	$K_{d(ads)} = 1852$ $K_{d(des)} = 5290$	12
Aerobic transformation in aquatic sediment systems	OECD 308	Water HOC $DT_{50} = 1.9$ Water LOC $DT_{50} = 2.9$ Total system HOC $DT_{50} = 3.9$ Total system LOC DT_{50} not calculable	13 & 14
Hydrolysis as a function of pH	OECD 111	<10% hydrolysis after 5 days at pH 4, 7 & 9.	15

HOC = high organic carbon

LOC = low organic carbon

Biodegradation

Gefitinib is not readily biodegradable based on the findings in an OECD 301F study (<5% biodegradation after 28 days). Results reported for the OECD 111 study demonstrate <10% hydrolysis at 50°C and at environmentally relevant pHs over 5 days, indicating that Gefitinib is hydrolytically stable.

The fate of Gefitinib was investigated in two natural aquatic sediment systems in an OECD 308 study. Radiolabelled test substance was dosed into the overlying water and the subsequent

dissipation from the water phase and partitioning and/or degradation in the sediment phase was observed over a 99-day test period. In this test two different sediments were used, one with high organic content and one with low organic content.

Gefitinib rapidly dissipated from the aqueous phase into sediment phase. In the HOC system, total radioactivity in the water accounted for $\leq 0.5\%$ applied radioactivity (AR) in aquatic sediment at each sampling interval. For the LOC system, radioactivity in the water layer represented about 2% AR at 50 days and 0.4% AR at 99 days. The dissipation half-lives of Gefitinib from the water phase are reported as 1.9 and 2.9 days in HOC and LOC systems, respectively.

In the sediment phase, Gefitinib largely became incorporated into the non-extractable fraction. The sediments were sequentially extracted with ethanol, Tetrahydrofuran (THF) and soluene.

In the HOC test vessels, by Day 7, 84% of the Applied Radioactivity (AR) was associated with the sediment phase. At Day 14, 50 and 99, $>90\%$ of the AR was associated with the sediment. Specific analysis of the ethanol and THF extractions showed that Gefitinib largely remained unchanged. No degradation products accounting for $>10\%$ of the AR were observed. The non-extractable residues (NER) and radioactivity extracted with soluene are not considered bioavailable. Chromatographic analysis of the soluene extract from both system sediments indicated that the applied ^{14}C remained as parent compound. There was no evidence of any degradation products in this fraction.

In the LOC test vessels very strong adsorption into the sediment was observed. The ethanol and THF extractions recovered < 2% of the AR with the majority (> 90% at Days 50 and 99) of the radioactivity associated with the non-bioavailable fraction (NER + solubene extracts).

The DT_{50} for the HOC total system was reported as 3.9 days.

However, the report notes a high level of uncertainty associated with this value. As extracts from the LOC system accounted for $\leq 2.3\%$ AR, analysis was considered unnecessary. Due to this, DT_{50} value for LOC total system was not calculable.

No significant mineralization or volatile components were detected throughout the study.

The DT_{50} for the HOC total system is less than 32 days, however >15% Gefitinib was remaining as parent compound at the end of the study. The half-life reported for the HOC total system is largely due to adsorption into the sediment phase where the residue is expected not to be bioavailable and no evidence of degradation was observed.

Therefore the phrase: 'Gefitinib is potentially persistent' has been assigned.

In Swedish: "Gefitinib är potentiellt persistent" under the heading "Nedbrytning".

Physical Chemistry Data

Study	Method	Result	Ref
n-octanol-water partition coefficient	OECD 107	$\text{Log}_{10} P_{ow} = 4.15$, at $20.5 \pm 1^\circ\text{C}$ at pH 9.	16
Water solubility	OECD 105	$1.94 \times 10^{-3} \text{ g/L}$ at $20^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$	17
Dissociation constant	-	$\text{pKa} (H_A) = 7.24$ $\text{pKa} (H_B) = 5.42$	18

Bioaccumulation

Gefitinib is an ionisable (basic) compound with dissociation pKa values of 5.42 and 7.24. The octanol/water partition coefficient of Gefitinib was assessed according to the OECD guideline 107 (Ref. 16) at a pH one unit above the dissociation constant to ensure it existed only as the free base form.

For the assessment of the bioaccumulation potential of ionisable compounds, the predicted distribution coefficient, Dow, may be calculated using the equation below to calculate the Log Dow at pH 7:

$$Dow = Kow / (1 + 10^{(\text{abs}(\text{pH} - \text{pKa}))}) \text{ or } \text{Log Dow} = \text{Log Kow} - \text{Log}(1 + 10^{(\text{abs}(\text{pH} - \text{pKa}))})$$

Where $\text{Log}_{10} P_{ow} = 4.15$ at pH 9;

$$\text{Log Dow (pH 7)} = 4.15 - \text{Log}(1 + 10^{(\text{abs}(7 - 9))}) = 2.15$$

As the calculated Log Dow at pH 7 < 4, the following statement is assigned: 'Gefitinib has low potential for bioaccumulation' is assigned.

In Swedish: “Gefitinib har låg potential att bioackumuleras” under the heading “Bioackumulering”.

References

1. Fass.se (2012). Environmental classification of pharmaceuticals at www.fass.se: Guidance for pharmaceutical companies
https://www.fass.se/pdf/Environmental_classification_of_pharmace
2. Investigator’s Brochure ZD1839, gefitinib, IRESSA™
D7913000000 Edition 21, 26 March 2021 Doc ID-003925292
3. ZD1839: Effect on the respiration rate of activated sludge. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL6940/B. November 2000. Doc ID-002796462
4. ZD1839: Toxicity to the green alga *Selenastrum capricornutum*. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL6939/B. November 2000. Doc ID-002796463
5. ZD1839: Acute toxicity to *Daphnia magna*. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL6938/B November 2000. Doc ID-002796468
6. ZD1839: Chronic toxicity to *Daphnia magna*. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL6942/B May 2001. Doc ID-002796465

7. ZD1839: Acute toxicity to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL6937/B.
November 2000 Doc ID-002796471
8. Gefitinib: Determination of effects on the Early-life stage of the fathead minnow (*Pimephales promelas*). Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL8437/B
April 2007. Doc ID-002724084
9. [¹⁴C] Gefitinib: Effects in sediment on emergence of the midge, *Chironomous riparius*. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL8514/B. November 2007. Doc ID-002724087
10. ECHA, European Chemicals Agency. May 2008. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.10: Characterisation of dose [concentration]-response for environment
http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requi
11. ZD1839: Determination of 28 day ready biodegradability. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL6941/B. November 2000. Doc ID-002796458
12. Gefitinib: Adsorption and desorption to sewage sludge. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL8453/B. April 2007. Doc ID-002724086
13. Iressa (gefitinib): Aerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems (Day 14 Interim Report). Huntingdon Life Sciences

March 2008. Brixham Report Number BL8583/B. Doc ID-002724085

14. Gefitinib: Aerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems (extended incubation). Huntingdon Life Sciences October 2008. Brixham Report number BL8655/B. Doc ID-002725834
15. ZD1839: Hydrolysis as a function of pH. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL7014/B. January 2001. Doc ID-002796457
16. ZD1839: Determination of n-octanol-water partition coefficient. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL7013/B. January 2001. Doc ID-002796439
17. ZD1839: Water solubility. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL7012/B. January 2001. Doc ID-002796429
18. S.1.3 General Properties. Gefitinib. GEL Version ID: ONC.000-347-081.3.0. AstraZeneca. March 2008. Doc ID-002666599

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

4 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerade tabletter (tablett).

Tabletterna är bruna, runda, bikonvexa märkta med "IRESSA 250" på ena sidan och släta på den andra

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 250 mg Bruna, runda, bikonvexa tabletter märkta med "IRESSA 250" på ena sidan och släta på den andra.
30 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:
Filmdragerad tablett 250 mg