

15. marts 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Gefitinib "Stada", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

30817

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Gefitinib "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 250 mg gefitinib.

Hjælpestoffer som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 163,5 mg lactose (som monohydrat)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Brune, runde, bikonvekse, coatede tabletter (med en diameter på cirka 11 mm), mærkede med G9FB 250 på den ene side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Gefitinib "Stada" som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt avanceret eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) med aktiverede EGFR-TK-mutationer (se pkt. 4.4).

**4.2 Dosering og administrering**

Behandling med Gefitinib "Stada" skal initieres og superviseres af en læge med erfaring inden for cancerbehandling.

Dosering

Den anbefalede dosering af Gefitinib "Stada" er én tablet a 250 mg én gang dagligt. Hvis en dosis glemmes, skal den tages, så snart patienten husker det. Hvis der er mindre end 12 timer til den næste dosis, skal patienten ikke tage den glemte dosis. Patienterne skal ikke tage en dobbeltdosis (to doser på samme tid) som erstatning for den glemte dosis.

*Pædiatrisk population*

Gefitinib "Stada" sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Det er ikke relevant at bruge gefitinib på indikationen NSCLC i den pædiatriske population.

*Nedsat leverfunktion*

Patienter med moderat til svær nedsat leverfunktion (Child-Pugh B eller C) som følge af cirrose har forøgede plasmakoncentrationer af gefitinib. Disse patienter skal monitoreres tæt for bivirkninger. Plasmakoncentrationerne var ikke forhøjede hos patienter med forhøjet aspartataminotransferase (ASAT), basisk fosfatase eller bilirubin på grund af levermetastaser (se pkt. 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion med kreatininclearance > 20 ml/min. Der findes kun begrænsede data for patienter med kreatininclearance ≤ 20 ml/min, og derfor anbefales det, at der udvises forsigtighed over for disse patienter (se pkt. 5.2).

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig på grund af patienternes alder (se pkt. 5.2).

*Patienter med ringe CYP2D6-aktivitet*

Der anbefales ingen specifik dosisjustering hos patienter med ringe CYP2D6-aktivitet (poor metabolisers), men disse patienter bør monitoreres tæt for bivirkninger (se pkt. 5.2).

*Dosisjustering på grund af toksicitet*

Patienter, der tåler bivirkningerne diarré eller hudreaktioner dårligt, kan håndteres ved at foretage et kort behandlingsophør (op til 14 dage), hvorefter behandling med doseringen på 250 mg genoptages (se pkt. 4.8). Gefitinib-behandlingen skal ophøre, og en alternativ behandling bør overvejes til de patienter, der ikke tåler behandlingen efter det korte behandlingsophør.

Administration

Tabletten tages oralt sammen med eller uden mad på cirka det samme tidspunkt hver dag. Tabletten kan synkes hel sammen med vand. Hvis tabletten ikke kan synkes hel, kan den gives som opslæmning i vand (uden kulsyre). Der må ikke anvendes andre væsker. Uden at knuse tabletten, puttes den i et halvt glas drikkevand. Glasset skal svinges forsigtigt rundt af og til, indtil tabletten er opslæmmet (det kan tage op til 20 minutter). Opslæmningen skal drikkes umiddelbart herefter (dvs. inden for 60 minutter). Glasset skal renses med et halvt glas vand, som også skal drikkes. Dispersionen kan også administreres gennem en naso-gastrisk sonde eller gastrostomi-sonde.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Amning (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Når det overvejes at anvende Gefitinib "Stada" til behandling af lokalt fremskredent eller metastatisk NSCLC, er det vigtigt, at EGFR-mutation i tumorvævet forsøges vurderet hos alle patienter. Hvis en tumorprøve ikke kan vurderes, kan der anvendes cirkulerende tumor-DNA (ctDNA) fra en blodprøve (plasma).

Kun robuste, pålidelige, sensitive test(s) med påvist anvendelighed til bestemmelse af EGFR-mutationsstatus af tumorer eller ctDNA bør anvendes for at undgå falsk negative eller falsk positive bestemmelser (se pkt. 5.1).

*Interstitiel lungesygdom (ILS)*

ILS, der kan optræde akut, har været observeret hos 1,3 % af patienterne, der har fået gefitinib og har i nogle tilfælde været dødelig (se pkt. 4.8). Såfremt patienter oplever forværring af respiratoriske symptomer såsom dyspnø, hoste og feber, skal Gefitinib "Stada"-behandlingen afbrydes, og en øjeblikkelig undersøgelse initieres. Hvis interstitiel lungesygdom bekræftes, bør Gefitinib "Stada"-behandlingen stoppes, og patienten behandles på behørig vis.

I et japansk farmakoepidemiologisk studie hos 3.159 NSCLC-patienter, der blev fulgt i 12 uger, mens de fik gefitinib eller kemoterapi, fandt man følgende risikofaktorer for at udvikle ILS (uanset om patienterne blev behandlet med gefitinib eller kemoterapi): Rygning, dårlig performance status (PS ≥ 2), reduceret normalt lungevæv (≤ 50 %) dokumenteret ved CT-scanning, nylig diagnosticeret NSCLC (< 6 måneder), tidligere ILS, ældre (≥ 55 år gammel) og samtidig hjertesygdom. Der sås en forøget relativ risiko for ILS hos patienter behandlet med gefitinib i forhold til kemoterapi i løbet af de første 4 ugers behandling (justeret OR 3,8; 95 % CI 1,9 til 7,7); derefter var den relative risiko lavere (justeret OR 2,5; 95 % CI 1,1 til 5,8). Risikoen for dødelighed blandt patienter, der udviklede ILS, efter behandling med gefitinib eller kemoterapi, var højere hos patienter med følgende 4 risikofaktorer: Rygning, reduceret normalt lungevæv (≤ 50 %) dokumenteret ved CT-scanning, tidligere ILS, ældre patienter (≥ 65 år gammel) og udtalte områder med pleural adhærence (≥ 50 %).

*Levertoksicitet og nedsat leverfunktion*

Unormale værdier ved leverfunktionsundersøgelser (inklusive øget alaninaminotransferase, aspartataminotransferase, bilirubin) blev observeret og blev registreret som hepatitis med frekvensen "ikke almindelig" (se pkt. 4.8). Der har været isolerede rapporter af leversvigt, som i nogle tilfælde var letal. Derfor anbefales periodisk kontrol af leverfunktionen. Gefitinib bør anvendes med forsigtighed ved lette til moderate ændringer i leverfunktionen. Det bør overvejes at afbryde behandlingen, hvis ændringerne er alvorlige.

Nedsat leverfunktion, på grund af cirrose, er vist at medføre øgede plasmakoncentrationer af gefitinib (se pkt. 5.2).

*Interaktioner med andre lægemidler*

Substanser, der inducerer CYP3A4-aktiviteten, kan forårsage en øget metabolisering af gefitinib og dermed reducere gefitinibs plasmakoncentration. Derfor kan samtidig administration af CYP3A4- induktorer (f.eks. phenytoin, carbamazepin, rifampicin, barbiturater eller planteformuleringer indeholdende perikon/hypericum perforatum) reducere behandlingseffekten og bør derfor undgås (se pkt. 4.5).

Hos individuelle patienter med ringe metabolisme via CYP2D6 kan behandling med en potent CYP3A4-hæmmer medføre øgede plasmaniveauer af gefitinib. Ved påbegyndelse af behandling med en CYP3A4-hæmmer skal patienterne monitoreres tæt for bivirkninger relateret til gefitinib (se pkt. 4.5).

Hos nogle patienter, som tager warfarin sammen med gefitinib, er der rapporteret forøget International Normaliseret Ratio (INR) og/eller blødningstilfælde (se pkt. 4.5). Patienter, der tager warfarin og gefitinib samtidig, bør monitoreres regelmæssigt for ændringer i protrombintiden (PT) eller INR.

Lægemidler, som forårsager vedvarende forhøjet gastrisk pH, såsom protonpumpe­hæmmere og h2-antagonister kan reducere biotilgængeligheden og plasmakoncentrationen af gefitinib, og kan derfor reducere effekten. Antacida, som administreres tidsmæssigt tæt på gefitinib, kan have samme effekt (se pkt. 4.5 og 5.2).

Data fra et klinisk fase-II-forsøg, hvor gefitinib og vinorelbin blev givet samtidig, indikerer, at gefitinib kan forværre den neutropene effekt af vinorelbin.

*Lactose*

Gefitinib "Stada" indeholder lactose. Patienter med sjældne arvelige problemer relateret til galactoseintolerans, total lactase mangel eller glucose-galactose malabsorption bør ikke tage denne medicin.

*Natrium*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

*Yderligere forholdsregler ved brug*

Patienter skal rådes til straks at søge lægehjælp, såfremt de oplever svær eller vedvarende diarré, kvalme, opkastning eller appetitløshed, da dette indirekte kan føre til dehydrering. Disse symptomer bør behandles som klinisk indiceret (se pkt. 4.8).

Patienter med tegn og symptomer, der tyder på keratitis, såsom akut eller tiltagende øjeninflammation, tåreflåd, fotosensibilitet, uskarpt syn, øjensmerter og/eller røde øjne, skal omgående henvises til en øjenspecialist.

Ved diagnosticering af keratitis ulcerosa bør behandlingen med gefitinib afbrydes, og hvis symptomerne ikke forsvinder, eller hvis de vender tilbage ved genoptagen behandling med gefitinib, bør permanent seponering overvejes.

I et fase-I/II-studie, som undersøgte brug af gefitinib og stråling hos pædiatriske patienter med nyligt diagnosticeret hjernestammegliom eller ufuldstændig frastødning af supratentorielt malignt gliom, 4 blev der rapporteret fire tilfælde (ét fatalt) af blødning i centralnervesystemet (CNS) ud af 45 indrullerede patienter. Yderligere et tilfælde af blødning i centralnervesystemet er rapporteret hos et barn med et ependymom fra et forsøg med gefitinib alene. Der er ikke fastlagt nogen forøget risiko for cerebral blødning hos voksne patienter med NSCLC, som får gefitinib.

Gastrointestinal perforation er blevet rapporteret hos patienter, der tager gefitinib. I de fleste tilfælde er det i forbindelse med andre kendte risikofaktorer, f.eks. samtidig behandling med andre medikamenter såsom steroider eller NSAID, anamnese med gastrointestinal ulceration, alder, rygning, metastaser på perforationsstedet i tarmen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Metaboliseringen af gefitinib sker via cytokrom P450-isoenzymerne CYP3A4 (overvejende) og CYP2D6.

*Aktive substanser der kan øge gefitinibs plasmakoncentration*

*In vitro*-studier har vist, at gefitinib er et substrat for p-glycoprotein (Pgp). Ud fra tilgængelige data er der ikke tegn på, at disse *in vitro*-resultater har nogen kliniske konsekvenser.

Substanser, der hæmmer CYP3A4, kan nedsætte gefitinibs clearance. Samtidig administration af potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol, posaconazol, voriconazol, proteasehæmmere, clarithromycin, telithromycin) kan forøge gefitinibs plasmakoncentration. Forøgelsen kan være klinisk relevant, idet bivirkninger er relaterede til dosis og eksponering. Forøgelsen kan være højere hos individuelle patienter med ringe metabolisme via CYP2D6. Behandling med itraconazol (en potent CYP3A4-hæmmer) forud for gefitinib resulterede i en gennemsnitlig AUC-forøgelse på 80 % hos raske frivillige. I situationer med samtidig behandling med en potent CYP3A4-hæmmer skal patienten monitoreres tæt for bivirkninger forårsaget af gefitinib.

Der findes ingen data for samtidig behandling med CYP2D6-hæmmere, men potente hæmmere af dette enzym kan forårsage en ca. dobbelt forøgelse af gefitinibs plasmakoncentration hos patienter med normal metabolisme via CYP2D6 (se pkt. 5.2). Patienterne skal monitoreres tæt for bivirkninger, hvis der påbegyndes en samtidig behandling med en potent CYP2D6-hæmmer.

*Aktive substanser der kan reducere gefitinibs plasmakoncentration*

Substanser, der inducerer CYP3A4-aktivitet, kan forøge metaboliseringen og nedsætte gefitinibs plasmakoncentration og derved reducere gefitinibs effekt. Samtidig behandling med lægemidler, der inducerer CYP3A4 (f.eks. phenytoin, carbamazepin, rifampicin, barbiturater eller perikon/hypericum perforatum), bør undgås. Behandling med rifampicin (en potent CYP3A4-inducer) forud for gefitinib reducerede den gennemsnitlige AUC for gefitinib med 83 % hos raske frivillige (se pkt. 4.4).

Substanser, der forårsager signifikant vedvarende forhøjet gastrisk pH kan reducere gefitinibs plasmakoncentration og derved reducere effekten af gefitinib. Høje doser af korttidsvirkende antacida kan have den samme effekt, hvis de tages tidsmæssig tæt på administration af gefitinib. Samtidig administration af gefitinib og ranitidin i en dosis, der forårsagede vedvarende forhøjet gastrisk pH ≥ 5, resulterede i en gennemsnitlig reducering af gefitinibs AUC på 47 % hos raske frivillige (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Aktive substanser, hvis plasmakoncentration kan ændres gefitinib*

*In vitro*-studier har vist, at gefitinib potentielt hæmmer CYP2D6 i et begrænset omfang. I et klinisk forsøg hos patienter blev gefitinib givet sammen med metoprolol (et CYP2D6-substrat). Dette resulterede i en 35 % forøget metoprolol-eksponering. En sådan forøgelse kan potentielt være relevant for CYP2D6-substrater med et snævert terapeutisk vindue. Når brug af CYP2D6-substrater overvejes samtidig med gefitinib, bør det overvejes at ændre dosis af CYP2D6-substratet, specielt for præparater med et snævert terapeutisk vindue.

Gefitinib hæmmer transportproteinet BCRP *in vitro*, men den kliniske relevans heraf er ukendt.

*Andre potentielle interaktioner*

Der er rapporteret INR-forøgelse og/eller blødningstilfælde hos nogle patienter, som tager warfarin samtidig (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Kvinder i den fertile alder skal tilrådes ikke at blive gravide under behandlingen.

Graviditet

Der er ingen data for anvendelse af gefitinib hos gravide kvinder. Forsøg i dyr har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko hos mennesker er ikke kendt. Gefitinib "Stada" må derfor ikke anvendes under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt.

Amning

Det vides ikke, om gefitinib udskilles i modermælk. Gefitinib og metabolitter heraf akkumuleres i mælken hos diende rotter (se pkt. 5.3). Gefitinib er kontraindiceret under ammeperioden, og derfor skal amning ophøre under gefitinib-behandling (se pkt. 4.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Asteni er rapporteret under behandling med gefitinib. Patienter, der oplever dette symptom, bør derfor være forsigtige, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Samlet resumé af sikkerhedsprofilen

I det samlede datasæt fra de kliniske fase III-forsøg ISEL, INTEREST og IPASS (2462 gefitinib-behandlede patienter) er de hyppigst rapporterede bivirkninger, der forekommer hos mere end 20 % af patienterne, diarré og hudreaktioner (omfattende hududslæt, akne, tør hud og kløe). Bivirkningerne forekommer normalt inden for den første måned af behandlingen og er generelt reversible. Cirka 8 % af patienterne havde en alvorlig bivirkning (common toxicity criteria, (CTC), grad 3 eller 4).

Omkring 3 % af patienterne stoppede behandlingen på grund af en bivirkning.

Interstitiel lungesygdom (ILS) er forekommet hos 1,3 % af patienterne, ofte i alvorlig grad (CTC grad 3-4). Tilfælde med fatale udfald har været rapporteret.

Bivirkninger i tabelform

Sikkerhedsprofilen, som fremgår af Tabel 1, er baseret på det kliniske udviklingsprogram med gefitinib og postmarketing-erfaringer. Bivirkningerne er opdelt efter frekvenser i Tabel 1. Hvor det er muligt, er frekvenserne baseret på forekomsten af sammenlignelige bivirkningsrapporter ud fra et samlet datasæt fra fase III-studierne ISEL, INTEREST og IPASS (2.462 gefitinib-behandlede patienter).

Frekvenser for forekomsten af bivirkninger er defineret som: Meget almindelige (≥ 1/10); almindelige (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelige (≥ 1/1.000 til < 1/100); sjældne (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); meget sjældne (< 1/10.000), ikke kendte (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkningerne er inden for hver frekvensgruppe opstillet i rækkefølge med aftagende alvorlighed.

**Tabel 1. Bivirkninger**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Bivirkninger efter systemorganklasse og frekvens** | | |
| Metabolisme og ernæring | Meget almindelig | Anoreksi, let eller moderat (CTC-grad 1 eller 2) |
| Øjne | Almindelig | Konjunktivit, øjenlågsbetændelse og tørre øjne\*, hovedsageligt lette (CTC-grad 1). |
| Ikke Almindelig | Hornhindeerosion, reversibel og til tider i forbindelse med abnorm øjenvippevækst. |
| Keratitis (0,12 %) |
| Vaskulære sygdomme | Almindelig | Blødning, så som epistaxis og hæmaturi. |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Almindelig | Interstitiel lungesygdom (1,3 %), ofte svær (CTC grad 3-4). Fatale tilfælde har været rapporteret. |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig | Diarré, hovedsageligt let eller moderat (CTC grad 1 eller 2). |
| Opkastning, hovedsageligt let eller moderat  (CTC grad 1 eller 2). |
| Kvalme, hovedsageligt let (CTC grad 1). |
| Stomatit, overvejende let (CTC grad 1). |
| Almindelig | Dehydrering, som følge af diarré, kvalme, opkastning eller anoreksi. |
| Tør mund\*, hovedsageligt let (CTC grad 1). |
| Ikke almindelig | Pankreatit, |
| Gastrointestinal perforation. |
| Lever og galdeveje | Meget almindelig | Forøgelse af alaninaminotransferase, hovedsageligt let til moderat. |
| Almindelig | Forøgelse af aspartataminotransferase, hovedsagligt let til moderat. |
| Forøgelse af total bilirubin, hovedsagligt let til moderat. |
| Ikke almindelig | Hepatitis\*\* |
| Hud og subkutane væv | Meget almindelig | Hudreaktioner, hovedsageligt let eller moderat (CTC grad 1 eller 2) pustuløst udslæt, til tider kløende med tør hud, inklusive hudfissurer, på erytematøs basis. |
| Almindelig | Neglelidelser |
| Alopeci |
| Allergiske reaktioner (1,1 %), inklusive angioødem og urticaria |
| Ikke almindelig | Palmoplantar erytrodysæstesi-syndrom |
| Sjælden | Bulløse tilstande, inklusive toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme. |
| Kutan vaskulitis |
| Nyrer og urinveje | Almindelig | Asymptomatisk stigning i kreatinin i blodprøver |
| Proteinuri |
| Cystitis |
| Sjælden | Hæmoragisk cystitis |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget almindelig | Asteni, hovedsageligt let (CTC grad 1). |
| Almindelig | Feber |

Frekvensen af bivirkninger, der er relateret til unormale laboratorieværdier, er baseret på patienter med en ændring fra baseline på to eller flere CTC-grader i de relevante laboratorieparametre.

\* Denne bivirkning forekommer i forbindelse med andre tørre tilstande (fortrinsvis hudreaktioner) i forbindelse med gefitinib.

\*\* Inkluderer isolerede rapporter om leversvigt, som i nogle tilfælde havde letalt udfald.

*Interstitiel lungesygdom (ILS)*

I INTEREST-studiet var forekomsten af ILS-bivirkninger 1,4 % (10 patienter) i gefitinib-gruppen *versus* 1,1 % (8 patienter) i docetaxel-gruppen. Et ILS-tilfælde var fatalt, og dette forekom hos en patient, der fik gefitinib.

I ISEL-studiet var forekomsten af bivirkninger af ILS-typen i hele populationen ca. 1 % i begge behandlingsarme. Flertallet af de rapporterede ILS-bivirkninger var fra patienter af asiatisk oprindelse. Forekomsten af ILS blandt de asiatiske patienter, der fik enten gefitinib eller placebo, var henholdsvis ca. 3 % og 4 %. En ILS-bivirkning var fatal, og den forekom hos en patient, der fik placebo.

I et overvågningsstudie efter markedsføringen med 3.350 patienter i Japan, var den rapporterede frekvens af bivirkninger af ILS-typen hos patienter, der fik gefitinib, 5,8 %. Andelen af ILS-bivirkninger med fatalt udfald var 38,6 %.

I et åbent, klinisk fase III-forsøg (IPASS) med 1.217 patienter, blev gefitinib sammenlignet med kemoterapi med to lægemidler, carboplatin og paclitaxel, som førstelinjebehandling hos udvalgte patienter med avanceret NSCLC i Asien. Incidensen af ILS-bivirkninger var mere end 2,6 % i armen med patienter, der var i gefitinib-behandling versus 1,4 % i armen med patienter, der var i carboplatin/paclitaxel-behandling.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er ingen specifik behandling i tilfælde af overdosering af gefitinib. Dog er et begrænset antal patienter i kliniske fase I-forsøg blevet behandlet med daglige doser på op til 1.000 mg. Der blev observeret en øget frekvens og sværhedsgrad af nogle af bivirkningerne, hovedsageligt diarré og hududslæt. Bivirkninger, der er associeret med overdosering, skal behandles symptomatisk; specielt svær diarré bør behandles i henhold til klinisk praksis. I et forsøg blev et begrænset antal patienter behandlet ugentligt med doser fra 1.500 mg til 3.500 mg. I dette forsøg øgedes gefitinib eksponeringen ikke med større doser, og bivirkningerne var for det meste lette til moderate i sværhedsgrad og i overensstemmelse med gefitinibs sikkerhedsprofil.

**4.10 Udlevering**

BEGR - kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmere. ATC-kode: L 01 EB 01.

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Den epidermale vækstfaktor (EGF) og dens receptor (EGFR [HER1; ErbB1]) er blevet identificeret som de vigtigste faktorer under cellevækst og proliferation for normale celler og cancerceller. GFRaktiverede mutationer i cancerceller er en vigtig, understøttende faktor ved tumorcellevækst, blokering af apoptose, forøgelse af produktionen af angiogene faktorer og facilitering af metastaseprocesser.

Gefitinib er en selektiv lav-molekylær hæmmer af EGFR-tyrosinkinasen og er en effektiv behandling af patienter med tumorer med aktiverede mutationer af EGFR-tyrosinkinase­domæner uanset behandlingslinje. Der er ikke påvist nogen relevant klinisk aktivitet hos patienter med kendt EGFRmutationsnegative tumorer.

De almindelige EGFR-aktiverende mutationer (Exon-19-deletioner; L858R) har robuste responsdata, der understøtter sensitiviteten for gefitinib; for eksempel en HR (95 % CI) for progressionsfri overlevelse på 0,489 (0,336-0,710) for gefitinib versus dublet-kemoterapi [WJTOG3405]. Gefitinib-responsdata er mere sparsomme hos patienter, hvis tumorer indeholder mindre almindelige mutationer; de tilgængelige data tyder på, at G719X, L861Q og S7681 er sensibiliserende mutationer; og T790M alene eller exon 20-insertioner alene er resistensmekanismer.

*Resistens*

De fleste NSCLC-tumorer med sensibiliserende EGFR-kinasemutationer kan med tiden udvikle resistens over for gefitinib-behandling mediantiden til sygdomsprogression er 1 år. I ca. 60 % af tilfældene er resistens associeret med en sekundær T790M-mutation, for hvilke T790M-målrettede EGFR TKI'er kan overvejes som næste behandlingsmulighed. Andre potentielle resistensmekanismer, som er rapporteret efter behandling med EGFR-signalblokerende midler, omfatter: bypass-signalering såsom amplifikation af HER2- og MET-genet samt PIK3CA-mutationer. Fænotypisk skift til småcellet lungecancer er rapporteret i 5-10 % af tilfældene.

*Cirkulerende tumor-DNA (ctDNA)*

I IFUM-studiet blev mutationsstatus vurderet i tumor- og ctDNA-prøver indsamlet fra plasma under anvendelse af Therascreen EGFR-RGQ-PCR-sættet (Qiagen). Hos 652 ud af 1.060 screenede patienter var både ctDNA- og tumorprøverne vurderbare. Den objektive responsrate (ORR) hos de patienter, som var tumor- og ctDNA-mutationspositive, var 77 % (95 % CI: 66 % til 86 %) og 60 % (95 % CI: 44 % til 74 %) hos dem, som kun var tumormutationspositive.

**Tabel 2. Sammenfatning af baseline-mutationsstatus for tumor- og ctDNA-prøver for alle screenede patienter, hvor begge prøver var evaluerbare**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Mål | Definition | IFUM-rate  % (CI) | IFUM  N |
| Sensitivitet | Andel af tumor M+, der er M+ i ctDNA | 65,7 (55,8, 74,7) | 105 |
| Specificitet | Andel af tumor M-, der er M- i ctDNA) | 99,8 (99,0, 100,0) | 547 |

Disse data er i overensstemmelse med den planlagte eksploratoriske japanske subgruppeanalyse i IPASS (Goto 2012). I dette studie blev der anvendt ctDNA fra serum, ikke plasma, til EGFR-mutationsanalyse under anvendelse af EGFR-mutationstestsættet (DxS) (N= 86). I dette studie var sensibiliteten 43,1 % og specificiteten 100 %.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Førstelinjebehandling*

Det randomiserede fase III-førstelinjeforsøg IPASS blev gennemført med patienter fra Asien1, som havde avanceret NSCLC (i stadie IIIB eller IV) med adenocarcinom-histologi og var tidligere lette rygere (rygeophør > 15 år siden og cigaretforbrug < 10 pakkeår), eller som aldrig havde røget (se tabel 3).

1Kina, Hong Kong, Indonesien, Japan, Malaysia, Filippinerne, Singapore, Taiwan og Thailand

**Tabel 3. Virkningen af gefitinib versus carboplatin/paclitaxel fra IPASS-studiet**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Population** | **N** | **Objektive responsrater og 95 % CI for forskel mellem behandlingernea** | **Primært endepunkt Progressionsfri overlevelseab** | **Total overlevelseab** |
| Total | 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 0,90  [0,79; 1,02]  18,8 m *vs.* 17,4 m  p = 0,1087 |
| EGFR-mutation  Positiv | 261 | 71,2 % vs. 47,3 %  [12,0 % vs. 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-mutation  Negativ | 176 | 1,1 % vs. 23,5 %  [-32,5 %; -13,3 %] | HR 2,85  [2,05; 3,98]  1,5 m *vs.* 5,5 m  p < 0,0001 | HR 1,18  [0,86; 1,63]  11,2 m *vs.* 12,7 m |
| EGFR-mutation  Ukendt | 780 | 43,3 % vs. 29,2 %  [7,3 %; 20,6 %] | HR 0,68  [0,58 til 0,81]  6,6 m *vs.* 5,8 m  p < 0,0001 | HR 0,82  [0,70 til 0,96]  18,9 m *vs*. 17,2 m |

a Værdier for gefitinib versus carboplatin/paclitaxel.

b "m" er medianer angivet i måneder. Tal i kvadratiske parenteser er 95 % konfidensinterval (CI) for HR.

N Antal randomiserede patienter.

HR Hazard ratio (hazard ratio <1 favoriserer gefitinib)

Resultater vedrørende livskvalitet varierede afhængig af status for EGFR-mutationen. Hos patienter med positivt testresultat for EGFR-mutation var der signifikant flere gefitinib-behandlede patienter, som oplevede en forbedring i livskvalitet og symptomer på lungecancer i forhold til dem, der blev behandlet med carboplatin/paclitaxel (se tabel 4).

**Tabel 4. Resultatet for livskvalitet for gefitinib versus carboplatin/paclitaxel fra IPASSstudiet**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Population** | **N** | **FACT-L QoL-forbedringshyppigheda**  **%** | **LCS symptom-forbedringsratea**  **%** |
| Total | 1151 | (48,0 % vs. 40,8 %)  p = 0,0148 | (51,5 % vs. 48,5 %)  p = 0,3037 |
| EGFR mutation positive | 259 | (70,2 % vs. 44,5 %)  p < 0,0001 | (75,6 % vs. 53,9 %)  p = 0,0003 |
| EGFR mutation negative | 169 | (14,6 % vs. 36,3 %)  p = 0,0021 | (20,2 % vs. 47,5 %)  p = 0,0002 |

Trial outcome index-resultater understøttede FACT-L- og LCS-resultaterne.

a Værdier for gefitinib versus carboplatin/paclitaxel.

N Antal patienter, der kan evalueres ved livskvalitetsanalyser.

QoL Livskvalitet (Quality of life)

FACT-L Functional assessment of cancer therapy-lung

LCS Lungecancer subskala

IPASS-forsøget viste, at gefitinib var carboplatin/paclitaxel overlegen i forhold til PFS, ORR, QoL og mht. symptomlindring, uden at der var nogen signifikant forskel på den samlede overlevelse hos behandlingsnaive patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk NSCLC, hvis tumorer indeholdt aktiverende mutationer af EGFR-tyrosinkinase.

*Tidligere behandlede patienter*

Det randomiserede fase III-forsøg INTEREST blev gennemført hos patienter med lokal-avanceret eller metastatisk NSCLC, der tidligere har fået platinbaseret kemoterapi. Hos den totale population blev der ikke observeret nogen statistisk signifikant forskel mellem gefitinib og docetaxel (75 mg/m2), målt som total overlevelse, progressionsfri overlevelse eller objektiv responsrate (se tabel 5).

**Tabel 5. Data for virkning af gefitinib versus docetaxel fra INTEREST-studiet**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Population** | **N** | **Objektive respons rater og 95 % CI for forskel mellem**  **behandlingernea** | **Progressionsfri overlevelseab** | **Primært endepunkt**  **total overlevelseab** |
| Total | 1466 | 9,1 % vs. 7,6 %  [-1,5 %, 4,5 %] | HR 1,04  [0,93, 1,18]  2,2 m vs. 2,7 m  p = 0,4658 | HR 1,020  [0,905, 1,150]c  7,6 m vs. 8,0 m  p = 0,7332 |
| EGFR-mutation  Positiv | 44 | 42,1 % vs. 21,1 %  [-8,2 %, 46,0 %] | HR 0,16  [0,05, 0,49]  7,0 m vs. 4,1 m  p = 0,0012 | HR 0,83  [0,41, 1,67]  14,2 m vs. 16,6 m  p = 0,6043 |
| EGFR-mutationsnegativ | 253 | 6,6 % vs. 9,8 %  [-10,5 %, 4,4 %] | HR 1,24  [0,94, 1,64]  1,7 m vs. 2,6 m  p = 0,1353 | HR 1,02  [0,78, 1,33]  6,4 m vs. 6,0 m  p = 0,9131 |
| Asiaterec | 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 |
| Ikke-asiatere | 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 Værdierne er for gefitinib versus carboplatin/paclitaxel.

b "m" er medianer i måneder. Tal i de kvadratiske parenteser er 96 % konfidensinterval (CI) for total overlevelses-HR i den totale population, ellers 95 % konfidensinterval for HR.

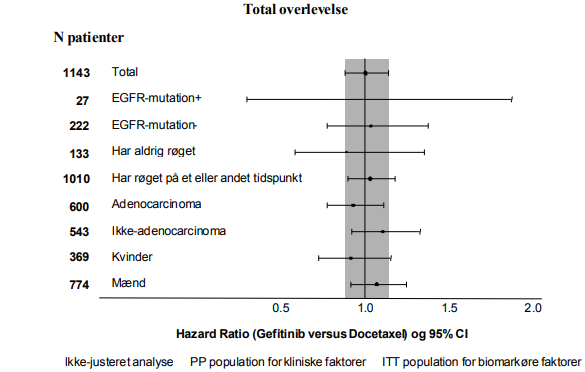
c Konfidensinterval udelukkende under non-inferioritet-margen på 1,154.

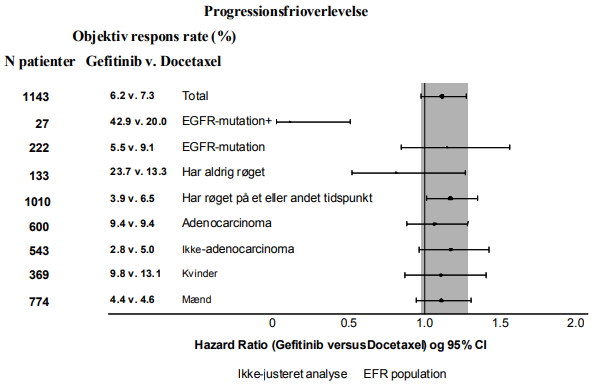
N Antal randomiserede patienter.

HR Hazard ratio (hazard ratio <1 favoriserer gefitinib)

**Figur 1 og 2 Data for virkning i undergrupper af ikke-asiatiske patienter i INTEREST-studiet**

**(N patienter = antal randomiserede patienter)**





Det randomiserede fase III-forsøg ISEL blev gennemført med patienter med avanceret NSCLC, som tidligere havde modtaget 1 eller 2 gange kemoterapiregimer, og som var refraktære eller intolerante over for det sidste modtagne regime. Gefitinib plus den bedste understøttende behandling blev sammenlignet med placebo plus den bedste understøttende behandling. Gefitinib forlængede ikke overlevelsen hos den totale population. Resultaterne for overlevelse varierede efter rygningsprofil og etnisk oprindelse (se tabel 6).

**Tabel 6. Data for virkning af gefitinib versus placebo fra ISEL-studiet**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Population** | **N** | **Objektive respons rater og 95 % CI for forskel mellem behandlingernea** | **Tid til**  **Behandlingsstandsningab** | **Primært endepunkt**  **total overlevelseabc** |
| Total | 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-mutation positiv | 26 | 37,5 % vs. 0 %  [-15,1 %, 61,4 %] | HR 0,79  [0,20, 3,12]  10,8 m vs. 3,8 m  p = 0,7382 | HR NC  NR vs. 4,3 m |
| EGFR-mutation negativ | 189 | 2,6 % vs. 0 %  [-5,6 %, 7,3 %] | HR 1.10  [0,78, 1,56]  2,0 m vs. 2,6 m  p = 0,5771 | HR 1,16  [0,79, 1,72]  3,7 m vs. 5,9 m  p = 0,4449 |
| Personer som aldrig har røget | 375 | 18,1 % vs. 0 %  [12,3 %, 24,0 %] | HR 0,55  [0,42, 0,72]  5,6 m vs. 2,6 m  p < 0,0001 | HR 0,67  [0,49, 0,92]  8,9 m vs. 6,1 m  p = 0,0124 |
| Personer som har røget på et eller andet tidspunkt | 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 |
| Asiatered | 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 |
| Ikke-asiatere | 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 Værdier for gefitinib versus placebo.

b "m" er medianer i måneder. Tal i de kvadratiske parenteser er 95 % konfidensinterval (CI) for HR.

c Stratificeret log-rank test for samlede resultater ellers er Cox Proportional Hazard Model anvendt.

d Asiatisk etnisk oprindelse ekskluderer patienter af indisk herkomst og refererer til racen af patientgruppen og ikke nødvendigvis deres fødested.

N Antal randomiserede patienter.

NC Ikke udregnet (not calculated) for HR ved total overlevelse, fordi antal tilfælde er for lavt.

NR Ikke opnået (not reached).

HR Hazard ratio (hazard ratio < 1 favoriserer gefitinib)

IFUM-studiet var et enkeltarmet multicenter-studie, der blev gennemført med kaukasiske patienter (n=106) med følsom NSCLC med aktiverede EGFR-mutationer for at bekræfte, at aktiviteten af gefitinib er ens i kaukasiske og asiatiske populationer. ORR var i henhold til investigators gennemgang 70 % og median-PFS var 9,7 måneder. Disse data svarer til dem, der blev rapporteret i IPASS-studiet.

*Status for EGFR-mutation og kliniske karakteristika*

I en multivariat analyse med 786 kaukasiske patienter fra gefitinib-studierne\* (se tabel 7) har kliniske karakteristika i form af aldrig at have røget, at have en adenocarcinom histologitype og at være kvinde vist sig at være uafhængige indikatorer for positiv EGFR mutation. Asiatiske patienter har en højere incidens af tumorer med positiv EGFR mutation.

**Tabel 7. Opsummering af multivariat logistisk regressionsanalyse for at identificere faktorer, som uafhængigt forudsiger tilstedeværelsen af EGFR-mutationer hos 786 kaukasiske patienter\***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Faktorer som forudsiger tilstedeværelse af EGFRmutation** | **p-værdi** | **Sandsynlighed for**  **EGFR-mutation** | **Positiv indikator (9,5 % af den totale population har positiv EGFR-mutation (M+))** |
| Rygestatus | < 0,0001 | 6,5 gange højere hos dem, der aldrig har røget end hos dem, der har røget på et tidspunkt | 28/70 (40 %) af de der aldrig har røget er M+  47/716 (7 %) af de der har røget på et  tidspunkt M+ |
| Histologi | <0,0001 | 4,4 gange højere hos dem med adenokarcinom end hos dem, der ikke har adenokarcinom | 63/396 (16 %) af patienterne med adenokarcinom histologitype er M+  12/390 (3 %) af patienterne der ikke har adenokarcinom histologitype er M+ |
| Køn | 0,0397 | 1,7 gange højere hos kvinder end hos mænd | 40/235 (17 %) af kvinderne er M+  35/551 (6 %) af mændene er M+ |

\* fra følgende studier: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral administration af gefitinib er absorptionen moderat langsom og den maksimale plasmakoncentration opnås typisk 3 til 7 timer efter administration. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed hos cancerpatienter er 59 %. Indtagelse af mad ændrer ikke eksponeringen for gefitinib signifikant. Gefitinibs eksponering reduceredes med 47 % i et studie med raske frivillige forsøgspersoner, hvor gastrisk pH var fastholdt over 5. Årsagen er sandsynligvis dårlig opløselighed af gefitinib i maven (se pkt. 4.4 og 4.5).

Fordeling

Gefitinib har et gennemsnitligt steady-state-volumen på 1400 l, hvilket tyder på, at der sker en omfattende distribution til væv. Plasma-proteinbindingen er ca. 90 %. Gefitinib bindes til serumalbumin og surt α-1- -glykoprotein.

*In vitro*-data indikerer, at gefitinib er et substrat for membrantransportproteinet Pg-p.

Biotransformation

*In vitro*-data indikerer, at CYP34A og CYP2D6 er de P450-isozymer, der overvejende er involveret i den oxidative metabolisering af gefitinib.

*In vitro*-studier har vist, at gefitinib har begrænset potentiale for at hæmme CYP2D6. Gefitinib udviser ingen enzym-induktionseffekter i dyreforsøg og ingen signifikant hæmning (*in vitro*) af nogen andre P450-enzymer.

Gefitinib metaboliseres i stort omfang hos mennesker. Der er identificeret 5 metabolitter i ekskret og 8 metabolitter i plasma. O-desmethyl-gefitinib er identificeret som hovedmetabolitten. Den er 14 gange mindre potent end gefitinib til at hæmme EGFR-stimuleret cellevækst, og har ingen hæmmende effekt på tumorcellevækst i mus. Derfor betragtes det som usandsynligt, at den bidrager til gefitinibs kliniske effekt.

*In vitro* har det vist sig, at dannelsen af O-desmethyl-gefitinib sker via CYP2D6. CYP2D6’s rolle i den metaboliske clearance af gefitinib er blevet evalueret i et klinisk forsøg med raske frivillige, der var genotypebestemt for CYP2D6. Hos personer med nedsat metabolisme blev der ikke dannet målbare mængder af O-desmethyl-gefitinib. Eksponeringsgraden af gefitinib var bred, og overlappede hos både dem, der havde en normal metabolisme og dem, der havde nedsat metabolisme, men den gennemsnitlige eksponering af gefitinib var 2 gange højere hos gruppen af personer med dårlig metabolisme. Den højere gennemsnitlige eksponering, som kan opnås hos personer uden CYP2D6-aktivitet, kan være klinisk relevant, idet bivirkninger er relateret til dosis og eksponering.

Elimination

Gefitinib udskilles primært som metabolitter via fæces, ved renal eliminering af gefitinib og metabolitter, som udgør mindre end 4 % af den administrerede dosis.

Gefitinibs totale plasmaclearance er omkring 500 ml/min og den gennemsnitlige terminale halveringstid er 41 timer hos cancerpatienter. Administration af gefitinib en gang dagligt resulterer i en 2 til 8 gange akkumulering, og steady-state-eksponering opnås efter 7 til 10 doser. Ved steady-state er den cirkulerende plasmakoncentration fastholdt, så Cmax typisk er 2-3 gange højere end Cmin inden for doseringsintervallet på 24 timer.

*Specielle populationer*

Analyser, der er baseret på farmakokinetiske populationsdata fra cancerpatienter, viste ingen sammenhæng mellem den forudsete steady-state-koncentration og patientens alder, vægt, køn, etnisk oprindelse eller kreatininclearance (over 20 ml/min).

*Hepatisk insufficiens*

I et åbent fase I-forsøg med en enkeltdosis 250 mg gefitinib til patienter med let, moderat eller svær hepatisk insufficiens på grund af cirrose (ifølge Child-Pugh klassifikationen) var der en forøget eksponering hos alle patientgrupper sammenlignet med den raske kontrolgruppe. Der blev observeret en gennemsnitlig 3,1-gange forøget eksponering af gefitinib hos patienter med moderat og svær hepatisk insufficiens. Ingen af patienterne led af cancer, alle led af cirrose, og nogle havde hepatitis. Eksponeringsforøgelsen kan være klinisk relevant, da uønskede hændelser er relaterede til dosis og eksponering af gefitinib.

Gefitinib er undersøgt i et klinisk forsøg, der blev udført på 41 patienter med solide tumorer og normal leverfunktion eller moderat eller svær nedsat leverfunktion (klassificeret i henhold til grader af baseline Common Toxicity Criteria for AST, basisk phosphatase og bilirubin) på grund af levermetastaser. Ved daglig administration af 250 mg gefitinib, blev det vist, at tiden til steady-state, total plasmaclearance (CmaxSS) og steady-state-eksponering (AUC24SS) var sammenlignelig for grupperne med normal og moderat nedsat leverfunktion. Data fra 4 patienter med svært nedsat leverfunktion på grund af levermetastaser, tyder på, at steady-state-eksponeringen hos disse patienter også er sammenlignelig med eksponeringen hos patienter med normal hepatisk funktion.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Bivirkninger, der ikke er observeret i kliniske forsøg, men i dyr, når de eksponeres for niveauer magen til de kliniske eksponeringsniveauer og med mulig relevans for klinisk brug, var som følger:

* corneaepitel atrofi og translucens af cornea
* nyrepapilnekrose
* hepatocellulær nekrose og eosinofil sinusoidal makrofag infiltration

Data fra prækliniske (*in vitro*) forsøg indikerer, at gefitinib potentielt kan hæmme den kardielle aktionspotentiale-repolariseringsproces (f.eks. QT-interval). Den kliniske erfaring har ikke vist en kausal sammenhæng mellem QT-forlængelse og gefitinib.

Der blev observeret en reduktion i fertiliteten i hunrotter ved en dosis på 20 mg/kg/dag.

Publicerede studier har vist, at genmodificerede mus, der mangler ekspression af EGFR, udviser udviklingsfejl relateret til umodent epitel i forskellige organer inklusive hud, den gastrointestinale kanal samt lunger. Da gefitinib blev administreret til rotter under organogenese, sås der ingen effekt på fosterudviklingen ved den højeste dosis (30 mg/kg/dag). Dog sås der en reduceret fostervægt hos kaniner ved dosering af 20 mg/kg/dag og derover. Der sås ingen lægemiddelinducerede misdannelser hos nogen af dyrearterne. Der sås en reduktion i overlevelsen hos unger af drægtige og fødende rotter ved administration af en dosis på 20 mg/kg/dag.

Efter oral administration af C-14-mærket gefitinib til diende rotter 14 dage *post partum* var koncentrationen af radioaktivitet i mælken 11 til 19 gange højere end i blodet.

Gefitinib udviste ikke genotoksisk potentiale.

Et 2-årigt carcinogenicitetsstudie i rotter resulterede i en lille, men signifikant øget forekomst af hepatocellulære adenomer i både han- og hunrotter. I hunrotter sås mesenterisk lymfeknudehæmangiosarkom kun ved den højeste dosis (10 mg/kg/dag). Hepatocellulære adenomer sås også i et 2-årigt carcinogenicitetsstudie med mus, som viste en let forøget forekomst i hanmus ved middel dosis og i både han- og hunmus ved den høje dosis. Effekten opnåede statistisk signifikans for hunmus, men ikke for hanmus. De fundne nul-effekt-niveauer i både mus og rotter var ikke højere end dem, der ses ved klinisk eksponering. Den kliniske relevans af disse fund er ukendt.

Resultaterne af et *in vitro*-fototoksicitetsforsøg viste, at gefitinib kan have fototoksisk potentiale.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Natriumlaurilsulfat

Lactosemonohydrat

Cellulose, mikrokrystallinsk

Povidon

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Polyvinylalkohol

Macrogol 300

Talcum

Jernoxid, rød (E172)

Jernoxid, gul (E172)

Jernoxid, sort (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

oPA/AI/PVC-Al perforeret eller uperforeret blisterpakning.

Pakningsstørrelser: 30 tabletter eller 30 × 1 tablet.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzeimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

STADA Nordic ApS

Marielundvej 46A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

59751

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

31. august 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

15. marts 2023