

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IRESSA 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Το κάθε δισκίο περιέχει 250 mg γεφιτινίμπης.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Κάθε δισκίο περιέχει 163,5 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Κάθε δισκίο περιέχει 3,86 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκίο).

Τα δισκία είναι καφετί, στρογγυλά, αμφίκυρτα, εγχάρακτα με την ένδειξη “IRESSA 250” από τη μία πλευρά και επίπεδα από την άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το IRESSA ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) με ενεργοποιούμενες μεταλλάξεις του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα με δράση κινάσης τυροσίνης [EGFR-TK] (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με IRESSA πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό με πείρα στην χρήση αντικαρκινικών θεραπειών.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δοσολογία IRESSA είναι ένα δισκίο 250 mg μία φορά την ημέρα. Αν η δόση παραλειφθεί, πρέπει να ληφθεί μόλις το θυμηθεί ο ασθενής. Αν μεσολαβούν λιγότερες από 12 ώρες μέχρι την επόμενη δόση, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει τη δόση που παραλείφθηκε. Οι ασθενείς δεν πρέπει να πάρουν διπλή δόση (δύο δόσεις ταυτόχρονα) για να αναπληρώσουν τη δόση που ξεχάσθηκε.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IRESSA σε παιδιά και εφήβους ηλικίας μικρότερης από 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση της γεφιτινίμπης στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη του ΜΜΚΠ.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B ή C) εξαιτίας κίρρωσης, έχουν αυξημένες συγκεντρώσεις γεφιτινίμπης στο πλάσμα. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά για το ενδεχόμενο ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα

δεν αυξήθηκαν σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ασπαρτικής τρανσαμινάσης (AST), αλκαλικής φωσφατάσης ή χολερυθρίνης, εξαιτίας ηπατικών μεταστάσεων (βλέπε παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία με κάθαρση κρεατινίνης > 20 ml/min. Υπάρχουν μόνο περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης ≤ 20 ml/min και στους ασθενείς αυτούς απαιτείται προσοχή (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης με βάση την ηλικία των ασθενών (βλέπε παράγραφο 5.2).

Άτομα με πτωχό μεταβολισμό του CYP2D6

Δεν συνιστάται ιδιαίτερη ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με γνωστό γονότυπο πτωχού μεταβολισμού του CYP2D6 αλλά οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ρύθμιση της δοσολογίας εξαιτίας τοξικότητας

Οι ασθενείς με διάρροια, η οποία δεν είναι ανεκτή ή με δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, μπορεί να αντιμετωπισθούν επιτυχώς αν παρασχεθεί σύντομη (μέχρι 14 ημέρες) διακοπή της θεραπείας και στη συνέχεια επανέναρξη της χορήγησης της δόσης των 250 mg (βλέπε παράγραφο 4.8). Για ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν τη θεραπεία μετά τη διακοπή της θεραπείας, η αγωγή με γεφιτινίμη πρέπει να διακοπεί και να εξετασθεί το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικής θεραπείας.

Τρόπος χορήγησης

Το δισκίο μπορεί να ληφθεί από το στόμα με ή χωρίς τροφή περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρας. Το δισκίο μπορεί να καταποθεί ολόκληρο με λίγο νερό ή, αν δεν είναι εφικτή η χορήγηση ολόκληρων δισκίων, τα δισκία μπορεί να χορηγηθούν διασπειρόμενα σε νερό (χωρίς ανθρακικό). Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν άλλα υγρά. Χωρίς να σπάσει το δισκίο πρέπει να ριχτεί σε μισό ποτήρι νερό. Το ποτήρι θα πρέπει να αναδεύεται κάθε τόσο μέχρι να διασπαρεί το δισκίο (γι' αυτό μπορεί να χρειασθούν μέχρι 20 λεπτά). Το διασπαρμένο δισκίο πρέπει να το πιείτε αμέσως μετά την ολοκλήρωση της διασποράς (δηλ. εντός 60 λεπτών). Το ποτήρι πρέπει να ξεπλυθεί με μισό ποτήρι νερό, το οποίο πρέπει επίσης να πει ο ασθενής. Το διασπαρμένο δισκίο μπορεί επίσης να χορηγηθεί με ρινογαστρικό σωλήνα ή σωλήνα γαστροστομίας.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Θηλασμός (βλέπε παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης του IRESSA ως θεραπεία για τον τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ, είναι σημαντικό να επιχειρείται εξέταση ιστοτεμαχίου του όγκου αναφορικά με τη μετάλλαξη του EGFR για όλους τους ασθενείς. Εάν ένα δείγμα του όγκου δεν είναι αξιολογήσιμο, τότε μπορεί να χρησιμοποιηθεί κυκλοφορούν DNA του όγκου (ctDNA) που λαμβάνεται από δείγμα αίματος (πλάσματος).

Πρέπει να χρησιμοποιείται(ούνται) μόνον θεμελιωμένη(ες), αξιόπιστη(ες) και ευαίσθητη(ες) μέθοδος(οι) ανάλυσης με αποδεδειγμένη χρησιμότητα για τον προσδιορισμό της κατάστασης μετάλλαξης του EGFR στον όγκο ή στο ctDNA, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα ψευδώς αρνητικών ή ψευδώς θετικών προσδιορισμών (βλ. παράγραφο 5.1).

Διάμεση Πνευμονοπάθεια (ILD)

Διάμεση Πνευμονοπάθεια (ILD), η οποία μπορεί να είναι οξεία κατά την έναρξη, έχει παρατηρηθεί στο 1,3 % των ασθενών που ελάμβαναν γεφιτινίμη και σε ορισμένες περιπτώσεις ήταν θανατηφόρα

(βλέπε παράγραφο 4.8). Αν οι ασθενείς παρουσιάσουν επιδείνωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων όπως δύσπνοια, βήχα και πυρετό, το IRESSA πρέπει να διακοπεί και ο ασθενής πρέπει να εξεταστεί αμέσως. Αν επιβεβαιωθεί η ύπαρξη ILD, το IRESSA πρέπει να διακοπεί και ο ασθενής να αντιμετωπιστεί καταλλήλως.

Σε μία Ιαπωνική φαρμακοεπιδημιολογική μελέτη ελέγχου περιστατικών σε 3.159 ασθενείς με MMΚΠ οι οποίοι έλαβαν γεφιτινίμη ή χημειοθεραπεία, και οι οποίοι ήταν σε παρακολούθηση για μέχρι 12 εβδομάδες, προσδιορίστηκαν οι παρακάτω παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ILD (ανεξάρτητα από το εάν ο ασθενής έλαβε IRESSA ή χημειοθεραπεία): κάπνισμα, μειωμένη λειτουργική ικανότητα ($PS \geq 2$), απόδειξη μειωμένου φυσιολογικού πνεύμονα στην αξονική τομογραφία ($\leq 50\%$), πρόσφατη διάγνωση MMΚΠ (< 6 μήνες), προϋπάρχουσα ILD, προχωρημένη ηλικία (≥ 55 ετών) και συνυπάρχουσα καρδιοπάθεια. Παρατηρήθηκε κυρίως αυξημένος κίνδυνος ILD στη γεφιτινίμη σε σχέση με τη χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 εβδομάδων της θεραπείας (προσαρμογή OR 3.8, 95% CI 1.9 έως 7.7), στη συνέχεια ο σχετικός κίνδυνος ήταν μικρότερος (προσαρμογή OR 2.5, 95% CI 1.1 έως 5.8). Ο κίνδυνος θνησιμότητας μεταξύ των ασθενών που ανέπτυξαν ILD λαμβάνοντας IRESSA ή χημειοθεραπεία ήταν υψηλότερος για τους ασθενείς με τους παρακάτω παράγοντες κινδύνου: κάπνισμα, απόδειξη μειωμένου μεγέθους πνεύμονα στην αξονική τομογραφία ($\leq 50\%$), προϋπάρχουσα ILD, προχωρημένη ηλικία (≥ 65 ετών) και εκτεταμένες περιοχές που να εφάπτονται με τον υπεζωκότα ($\geq 50\%$).

Ηπατοτοξικότητα και ηπατική δυσλειτουργία

Παρατηρήθηκαν ανωμαλίες στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένων αυξήσεων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης, της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, της χολερυθρίνης), όχι συχνά εμφανιζόμενες ως ηπατίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.8). Υπήρξαν μεμονωμένες αναφορές ηπατικής ανεπάρκειας οι οποίες σε ορισμένες περιπτώσεις είχαν θανατηφόρα έκβαση. Επομένως, συνιστάται ο περιοδικός έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας. Εν τη παρουσία ήπιων έως μέτριων αλλαγών στην ηπατική λειτουργία, η γεφιτινίμη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Αν οι αλλαγές είναι σοβαρές, πρέπει να εξετασθεί η διακοπή της θεραπείας.

Η ηπατική δυσλειτουργία λόγω κίρρωσης αποδείχθηκε ότι οδηγεί σε αυξημένες συγκεντρώσεις της γεφιτινίμης στο πλάσμα (βλέπε παράγραφο 5.2).

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Οι επαγωγείς του CYP3A4 μπορεί να αυξήσουν τον μεταβολισμό της γεφιτινίμης και να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της γεφιτινίμης στο πλάσμα. Επομένως, η συγχορήγηση επαγωγέων του CYP3A4 (π.χ. φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, βαρβιτουρικά ή φυτικά σκευάσματα που περιέχουν St John's wort / *Hypericum perforatum*) μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Σε μεμονωμένους ασθενείς με γονότυπο πτωχού μεταβολισμού του CYP2D6, η θεραπεία με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα πλάσματος της γεφιτινίμης. Στην έναρξη της θεραπείας με έναν αναστολέα CYP3A4, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες επιδράσεις της γεφιτινίμης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη σε συνδυασμό με γεφιτινίμη έχουν αναφερθεί αυξήσεις της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR-International Normalised Ratio) και/ή αιμορραγικά επεισόδια (βλέπε παράγραφο 4.5). Οι ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη και γεφιτινίμη ταυτόχρονα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για αλλαγές στο χρόνο προθρομβίνης ((PT) ή το INR.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν σημαντική παρατεταμένη αύξηση στο pH του στομάχου, όπως οι αναστολείς αντλίας πρωτονίου και οι H_2 -ανταγωνιστές μπορεί να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα και τις συγκεντρώσεις της γεφιτινίμης στο πλάσμα και επομένως να μειώσουν την αποτελεσματικότητα. Τα αντιόξινα εάν λαμβάνονται τακτικά κοντά στον χρόνο χορήγησης της γεφιτινίμης μπορεί να έχουν παρόμοια επίδραση (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.2).

Δεδομένα από κλινικές δοκιμές φάσης II, όπου χρησιμοποιήθηκαν ταυτόχρονα γεφιτινίμη και

βινορελμπίνη, υποδεικνύουν ότι η γεφιτινίμη μπορεί να επιδεινώνει την ουδετεροπενική δράση της βινορελμπίνης.

Λακτόζη

Το IRESSA περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης – γαλακτόζης, δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Νάτριο

Το IRESSA περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νατρίου ανά δισκίο, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Επιπλέον προφυλάξεις για τη χρήση

Πρέπει να συσταθεί στους ασθενείς να ζητούν αμέσως την συμβουλή του ιατρού αν παρουσιάσουν σοβαρή ή εμμένουσα διάρροια, ναυτία, έμετο ή ανορεξία καθώς μπορεί να οδηγήσουν εμμέσως σε αφυδάτωση. Τα συμπτώματα αυτά πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ασθενείς που παρουσιάζουν σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά κερατίτιδας όπως οξεία ή επιδεινούμενη: φλεγμονή του οφθαλμού, δακρύρροια, φωτοευαισθησία, θامπή όραση, πόνος του οφθαλμού και/ή εξέρυθρους οφθαλμούς, πρέπει να παραπέμπονται άμεσα σε οφθαλμίατρο.

Εάν επιβεβαιωθεί διάγνωση έλκους κερατοειδούς, η θεραπεία με τη γεφιτινίμη πρέπει να διακοπεί και εφόσον δεν παρέλθουν τα συμπτώματα, ή εφόσον τα συμπτώματα επανέλθουν με την επανέναρξη της γεφιτινίμης, πρέπει να εξετασθεί η περίπτωση μόνιμης διακοπής.

Σε μία δοκιμή φάσης I/II, στην οποία μελετήθηκε η χρήση της γεφιτινίμης και της ακτινοθεραπείας σε παιδιατρικούς ασθενείς με πρόσφατα διαγεγλωσμένο γλοιώμα του εγκεφαλικού στελέχους ή ατελή εκτομή του υπερσκληνιδίου κακοήθους γλοιώματος, αναφέρθηκαν 4 περιστατικά (1 με θανατηφόρα έκβαση) με αιμορραγίες του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) από τους 45 ασθενείς που εισήχθησαν στη δοκιμή. Ένα ακόμα περιστατικό αιμορραγίας στο ΚΝΣ αναφέρθηκε σε παιδί με επενδύωμα σε δοκιμή μονοθεραπείας με τη γεφιτινίμη. Δεν έχει τεκμηριωθεί αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλικής αιμορραγίας σε ενήλικες ασθενείς με ΜΜΚΠ που λαμβάνουν γεφιτινίμη.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν γεφιτινίμη έχει αναφερθεί γαστρεντερική διάτρηση. Στις περισσότερες περιπτώσεις αυτό σχετίζεται με άλλους άγνωστους παράγοντες κινδύνου, όπου συμπεριλαμβάνονται ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή όπως με στεροειδή ή ΜΣΑΦ, υποκείμενο ιστορικό γαστρεντερικής εξέλκωσης, ηλικία, κάπνισμα ή εντερικές μεταστάσεις στις περιοχές της διάτρησης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο μεταβολισμός της γεφιτινίμης γίνεται μέσω του ισοενζύμου CYP3A4 του κύτοχρώματος P450 (κυρίως) και μέσω του CYP2D6.

Δραστικές ουσίες που μπορεί να αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της γεφιτινίμης στο πλάσμα

Σε *in vitro* μελέτες έχει δειχθεί ότι η γεφιτινίμη είναι ένα υπόστρωμα της p-γλυκοπρωτεΐνης (Pgp). Τα διαθέσιμα στοιχεία δεν υποδεικνύουν οποιεσδήποτε κλινικές επιπτώσεις για αυτό το *in vitro* εύρημα.

Ουσίες που αναστέλλουν το CYP3A4 μπορεί να μειώσουν την κάθαρση της γεφιτινίμης. Η συγχρόνηση με ισχυρούς αναστολείς της δράσης του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη, αναστολείς πρωτεασών, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της γεφιτινίμης στο πλάσμα. Η αύξηση μπορεί να είναι κλινικά σημαντική δεδομένου ότι οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις σχετίζονται με τη δόση και την έκθεση. Η αύξηση μπορεί να είναι εντονότερη σε μεμονωμένους ασθενείς με γονότυπο πτωχού μεταβολισμού του CYP2D6. Η προθεραπεία με ιτρακοναζόλη (ισχυρό αναστολέα του CYP3A4) οδήγησε σε αύξηση κατά 80% της μέσης AUC της γεφιτινίμης σε υγιείς εθελοντές. Σε περίπτωση ταυτόχρονης θεραπείας με ισχυρούς

αναστολείς του CYP3A4, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται αυστηρά για ανεπιθύμητες αντιδράσεις στη γεφιτινίμη.

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς του CYP2D6 αλλά οι ισχυροί αναστολείς του ενζύμου αυτού μπορεί να προκαλέσουν αύξηση των συγκεντρώσεων της γεφιτινίμης στο πλάσμα σε άτομα με ισχυρό μεταβολισμό του CYP2D6, κατά περίπου 2 φορές (βλέπε παράγραφο 5.2). Αν ξεκινήσει η ταυτόχρονη θεραπεία με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP2D6, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται αυστηρά για ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Δραστικές ουσίες, που μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της γεφιτινίμης στο πλάσμα
Ουσίες που επάγουν τη δράση του CYP3A4 μπορεί να αυξάνουν το μεταβολισμό και να μειώνουν τις συγκεντρώσεις της γεφιτινίμης στο πλάσμα και, με τον τρόπο αυτό, να μειώνουν την αποτελεσματικότητα της γεφιτινίμης. Συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία επάγουν το CYP3A4 (π.χ. φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, βαρβιτουρικά ή St John's wort/*Hypericum perforatum*), πρέπει να αποφεύγονται. Η προθεραπεία με ριφαμπικίνη (ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4) σε υγιείς εθελοντές μείωσε τη μέση AUC της γεφιτινίμης κατά 83% (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ουσίες που προκαλούν σημαντική διατηρούμενη αύξηση του pH του στομάχου, μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της γεφιτινίμης στο πλάσμα και, επομένως, να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της γεφιτινίμης. Υψηλές δόσεις αντιόξινων βραχείας δράσης, μπορεί να ασκήσουν παρόμοια δράση, αν λαμβάνονται τακτικά, περίπου κατά την ώρα της χορήγησης της γεφιτινίμης. Η ταυτόχρονη χορήγηση της γεφιτινίμης με την ρανιτιδίνη σε δόση, που προκάλεσε διατηρούμενες αυξήσεις του pH του στομάχου κατά ≥ 5 οδήγησε σε μειωμένη μέση AUC της γεφιτινίμης κατά 47% σε υγιείς εθελοντές (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Δραστικές ουσίες, των οποίων η συγκέντρωση στο πλάσμα μπορεί να μεταβληθεί από τη γεφιτινίμη
In vitro μελέτες έδειξαν ότι η γεφιτινίμη έχει περιορισμένη δυνατότητα αναστολής του CYP2D6. Σε κλινική δοκιμή σε ασθενείς, η γεφιτινίμη συγχωρηγήθηκε με μετοπρολόλη (υπόστρωμα του CYP2D6). Αυτό οδήγησε σε αύξηση κατά 35% της έκθεσης στη μετοπρολόλη. Η αύξηση αυτή ενδεχομένως να είναι σημαντική για τα υποστρώματα του CYP2D6 με στενό θεραπευτικό δείκτη. Όταν εξετάζεται η ταυτόχρονη χρήση των υποστρωμάτων του CYP2D6 με τη γεφιτινίμη, πρέπει να εξετασθεί η αλλαγή της δόσης του υποστρώματος του CYP2D6, ιδιαίτερα για προϊόντα με στενό θεραπευτικό δείκτη.

Η γεφιτινίμη αναστέλλει την πρωτεΐνη μεταφορέα BCRP *in vitro*, αλλά η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη.

Άλλες δυνατές αλληλεπιδράσεις

Σε ορισμένους ασθενείς που ελάμβαναν ταυτόχρονα βαρφαρίνη αναφέρθηκαν αυξήσεις του INR και/ή αιμορραγικές εκδηλώσεις (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να συστήνεται να μην μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν στοιχεία από τη χρήση της γεφιτινίμης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το IRESSA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η γεφτινίμη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Η γεφτινίμη και οι μεταβολίτες της γεφτινίμης συσσωρεύονται στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων (βλέπε παράγραφο 5.3). Η γεφτινίμη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού και επομένως ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη λήψη της θεραπείας με γεφτινίμη (βλέπε παράγραφο 4.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη γεφτινίμη, έχει αναφερθεί εξασθένιση. Για τον λόγο αυτόν, οι ασθενείς που παρουσιάζουν το σύμπτωμα αυτό πρέπει να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή χρήση μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Στην αθροιστική βάση δεδομένων των κλινικών δοκιμών φάσης III ISEL, INTEREST και IPASS (2.462 ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με IRESSA) οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο (ADRs) οι οποίες παρατηρήθηκαν σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 20% των ασθενών, ήταν διάρροια και δερματικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένων των εξής: εξάνθημα, ακμή, ξηροδερμία και κνησμός). Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο συνήθως παρατηρούνται εντός του πρώτου μήνα θεραπείας και είναι γενικά αναστρέψιμες. Περίπου το 8% των ασθενών είχαν σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση στο φάρμακο (Κοινά Κριτήρια Τοξικότητας, common toxicity criteria (CTC) βαθμού 3 ή 4). Περίπου το 3% των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία εξαιτίας μιας ανεπιθύμητης αντίδρασης στο φάρμακο.

Διάμεση Πνευμονοπάθεια (ILD) παρατηρήθηκε στο 1,3% των ασθενών, και ήταν συχνά σοβαρής μορφής (βαθμού CTC 3-4). Έχουν αναφερθεί περιστατικά με θανατηφόρες εκβάσεις.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε μορφή πίνακα

Το προφίλ ασφαλείας που παρουσιάζεται στον Πίνακα 1 βασίζεται στο κλινικό πρόγραμμα ανάπτυξης της γεφτινίμης καθώς και σε εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταξινομούνται σε κατηγορίες συχνότητας στον Πίνακα 1 όπου αυτό είναι δυνατόν με βάση τη συχνότητα των συγκρίσιμων αναφορών ανεπιθύμητων ενεργειών σε αθροιστικό σύνολο δεδομένων από τις κλινικές δοκιμές φάσης III ISEL, INTEREST και IPASS (2.462 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το IRESSA).

Οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζεται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις ανά σύστημα / κατηγορία οργάνων και συχνότητα		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Ανορεξία, ήπια ή μέτρια (βαθμού 1 ή 2 κατά CTC)
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Επιπεφυκίτιδα, βλεφαρίτιδα και ξηροφθαλμία*, κυρίως ήπια (βαθμού 1 κατά CTC)

	Όχι συχνές	Διάβρωση του κερατοειδούς, αναστρέψιμη και ενίοτε συσχετιζόμενη με ανώμαλη αύξηση των βλεφαρίδων Κερατίτιδα (0,12%)	
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Αιμορραγία όπως επίσταξη και αιματουρία	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές	Διάμεση πνευμονοπάθεια (1,3%), συχνά σοβαρή (βαθμού 3-4 κατά CTC). Έχουν αναφερθεί περιστατικά με θανατηφόρα έκβαση	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Πολύ συχνές	Διάρροια, κυρίως ήπια ή μέτρια (βαθμού CTC 1 ή 2)	
		Έμετος, κυρίως ήπιος ή μέτριος (βαθμού 1 ή 2 κατά CTC)	
		Ναυτία, κυρίως ήπια (βαθμού 1 κατά CTC)	
		Στοματίτιδα, κυρίως ήπια (βαθμού 1 κατά CTC)	
	Συχνές	Αφυδάτωση, δευτεροπαθής της διάρροιας, ναυτίας, εμέτου ή ανορεξίας	
		Ξηροστομία*, κυρίως ήπια (βαθμού 1 κατά CTC)	
Όχι συχνές	Παγκρεατίτιδα Γαστρεντερική διάτρηση		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ συχνές	Αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης κυρίως ήπια έως μέτρια	
	Συχνές	Αυξήσεις της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, κυρίως ήπια έως μέτρια	
		Αυξήσεις της ολικής χολερυθρίνης, κυρίως ήπια έως μέτρια	
Όχι συχνές	Ηπατίτιδα**		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Δερματικές αντιδράσεις, κυρίως ήπιες ή μέτριες (βαθμού CTC 1 ή 2) φλυκταινώδες εξάνθημα, ενίοτε με κνησμό και ξηροδερμία, συμπεριλαμβανομένων ρωγμών δέρματος, σε ερυθρηματώδη βάση	
		Συχνές	Διαταραχή των ονύχων
			Αλωπεκία
	Σπάνιες	Αλλεργικές αντιδράσεις (1.1%), συμπεριλαμβανομένου του αγγειοοιδήματος και της κνίδωσης	
		Πομφολυγώδεις καταστάσεις όπου συμπεριλαμβάνονται τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens Johnson και πολύμορφο ερύθημα	
Δερματική αγγειίτιδα			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων	Συχνές	Ασυμπτωματικές εργαστηριακές αυξήσεις της κρεατινίνης αίματος	

οδών		Πρωτεϊνουρία
		Κυστίτιδα
	Σπάνιες	Αιμορραγική κυστίτιδα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Εξασθένιση, κυρίως ήπια (βαθμού CTC 1)
	Συχνές	Πυρεξία

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων φαρμάκου που σχετίζεται με τις μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές αφορούν ασθενείς με μεταβολή από τις αρχικές τιμές κατά 2 ή περισσότερους βαθμούς CTC στις σχετικές εργαστηριακές παραμέτρους.

* Αυτή η ανεπιθύμητη αντίδραση μπορεί να παρατηρηθεί σε συσχέτιση με άλλες καταστάσεις ξηρότητας (κυρίως δερματικές αντιδράσεις) που παρατηρούνται με τη γεφιτινίμη.

** Αυτό περιλαμβάνει μεμονωμένες αναφορές ηπατικής ανεπάρκειας οι οποίες σε ορισμένες περιπτώσεις είχαν θανατηφόρα έκβαση.

Διάμεση Πνευμονοπάθεια (ILD)

Στην δοκιμή INTEREST, η συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων του τύπου της ILD ήταν 1.4% (10 ασθενείς) στην ομάδα της γεφιτινίμης έναντι 1.1% (8 ασθενείς) στην ομάδα της ντοσεταξέλης. Μία ενέργεια τύπου ILD ήταν θανατηφόρα και παρατηρήθηκε σε ασθενή που ελάμβανε γεφιτινίμη.

Στην δοκιμή ISEL, η συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων τύπου ILD στον συνολικό πληθυσμό ήταν περίπου 1% και στα δύο θεραπευτικά σκέλη. Οι περισσότερες από τις αντιδράσεις του τύπου της ILD που αναφέρθηκαν ήταν από ασθενείς Ασιατικής καταγωγής και η συχνότητα εμφάνισης της ILD στους ασθενείς Ασιατικής καταγωγής που ελάμβαναν θεραπεία με γεφιτινίμη και εικονικό φάρμακο ήταν περίπου 3% και 4%, αντιστοίχως. Μία αντίδραση του τύπου ILD ήταν θανατηφόρα και αυτή παρατηρήθηκε σε έναν ασθενή που ελάμβανε εικονικό φάρμακο.

Σε μία μελέτη παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά στην Ιαπωνία (3.350 ασθενείς), το αναφερόμενο ποσοστό αντιδράσεων τύπου ILD στους ασθενείς που ελάμβαναν γεφιτινίμη ήταν 5,8%. Το ποσοστό των συμβάντων τύπου ILD με θανάσιμη έκβαση ήταν 38,6%.

Σε μια ανοιχτή κλινική δοκιμή φάσης III (IPASS) σε 1217 ασθενείς, όπου συγκρινόταν το IRESSA με τη διπλή χημειοθεραπεία carboplatin/paclitaxel ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε επιλεγμένους ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ στην Ασία, η επίπτωση των συμβάντων τύπου ILD ήταν 2.6% στο σκέλος θεραπείας με το IRESSA έναντι του 1.4% στο σκέλος θεραπείας με carboplatin/paclitaxel.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία σε περίπτωση υπερδοσολογίας με γεφιτινίμη. Ωστόσο, σε κλινικές δοκιμές φάσης I, περιορισμένος αριθμός ασθενών υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ημερήσιες δόσεις μέχρι 1.000 mg. Παρατηρήθηκε αύξηση στη συχνότητα και στη σοβαρότητα ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, κυρίως της διάρροιας και του δερματικού εξανθήματος. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με την υπερδοσολογία πρέπει να αντιμετωπίζονται συμπτωματικά, ιδιαίτερα η σοβαρή διάρροια πρέπει να αντιμετωπίζεται όπως κλινικά ενδείκνυται. Σε μία μελέτη, σε περιορισμένο αριθμό ασθενών χορηγήθηκε εβδομαδιαία θεραπεία με δόσεις από 1500 mg έως 3500 mg. Σε αυτή τη μελέτη η έκθεση στο IRESSA δεν αυξήθηκε με την αυξανόμενη δόση, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριες σοβαρότητας και ήταν σε συμφωνία με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του IRESSA.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01XE02

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ο επιδερμικός αυξητικός παράγων (epidermal growth factor, EGF) και ο υποδοχέας του (EGFR [HER1; ErbB1]) έχουν προσδιορισθεί ως οι κύριοι παράγοντες που κατευθύνουν την διαδικασία της αύξησης και πολλαπλασιασμού των φυσιολογικών και καρκινικών κυττάρων. Οι ενεργοποιούμενες μεταλλάξεις του EGFR σε ένα καρκινικό κύτταρο αποτελούν σημαντικό παράγοντα στην προαγωγή της αύξησης των κυττάρων του όγκου, αναστέλλοντας την απόπτωση, αυξάνοντας την παραγωγή παραγόντων αγγειογένεσης και διευκολύνοντας τις διαδικασίες της μετάστασης.

Η γεφιτινίμη είναι ένας εκλεκτικός μικρός μοριακός αναστολέας του EGFR που έχει δράση κινάσης τυροσίνης και αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία για ασθενείς με όγκους με ενεργοποιημένες μεταλλάξεις στην περιοχή της κινάσης τυροσίνης του EGFR ανεξαρτήτως της γραμμής θεραπείας. Δεν έχει δειχθεί κλινικά σχετική δράση σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν όγκους αρνητικούς ως προς την μετάλλαξη EGFR.

Οι συχνά ενεργοποιούμενες μεταλλάξεις του EGFR (διαγραφές στο Εξώνιο 19: L858R) διαθέτουν εύρωστα δεδομένα ανταπόκρισης που υποστηρίζουν την ευαισθησία στη γεφιτινίμη για παράδειγμα, αναλογία κινδύνου (HR) για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη (95% CI) της τάξης του 0,489 (0,336, 0,710) για τη γεφιτινίμη έναντι της διπλής χημειοθεραπείας [WJTOG3405]. Τα δεδομένα ανταπόκρισης στη γεφιτινίμη είναι πιο περιορισμένα σε ασθενείς των οποίων οι όγκοι εκφράζουν τις λιγότερο συχνές μεταλλάξεις τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι G719X, L861Q και S7681 αποτελούν μεταλλάξεις ευαισθητοποίησης και ότι η παρουσία μετάλλαξης T790M μόνο ή προσθηκών στο εξώνιο 20 μόνο, αποτελούν μηχανισμούς αντίστασης.

Ανθεκτικότητα

Οι περισσότεροι MMKP όγκοι με μεταλλάξεις ευαισθητοποίησης της κινάσης του EGFR τελικά αναπτύσσουν ανθεκτικότητα στη θεραπεία με IRESSA, με διάμεσο χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου 1 χρόνου. Σε περίπου 60% των περιπτώσεων, η ανθεκτικότητα συνδέεται με μία δευτερεύουσα μετάλλαξη T790M, για την οποία οι αναστολείς της κινάσης τυροσίνης του EGFR (EGFR TKIs) με στόχο τη μετάλλαξη T790M μπορεί να θεωρηθούν ως η επιλογή επόμενης γραμμής θεραπείας. Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί ανθεκτικότητας που έχουν αναφερθεί μετά τη θεραπεία με παράγοντες αναστολής της σηματοδότησης EGFR περιλαμβάνουν: παράκαμψη σηματοδότησης, όπως η ενίσχυση του HER2 και MET γονιδίου και μεταλλάξεις PIK3CA. Έχει αναφερθεί επίσης φαινοτυπική αλλαγή στον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα στο 5-10% των περιπτώσεων.

Κυκλοφορούν DNA του Όγκου (ctDNA)

Στην δοκιμή IFUM, η κατάσταση της μετάλλαξης προσδιορίστηκε σε δείγματα όγκου και σε δείγματα ctDNA προερχόμενα από πλάσμα, χρησιμοποιώντας το kit Therascreen EGFR RGQ PCR (Qiagen). Τόσο τα δείγματα ctDNA όσο και τα δείγματα όγκου ήταν αξιολογήσιμα για 652 ασθενείς από τους 1060 που εκτιμήθηκαν. Το ποσοστό αντικειμενικής απόκρισης (ORR) των ασθενών εκείνων που ήταν θετικοί στη μετάλλαξη και στον όγκο και στο ctDNA ήταν 77% (95% CI: 66% έως 86%) και των ασθενών που ήταν θετικοί μόνο στη μετάλλαξη στον όγκο 60% (95% CI: 44% έως 74%).

Πίνακας 2: Περίληψη αρχικής κατάστασης μετάλλαξης δειγμάτων όγκου και ctDNA σε όλους τους ασθενείς που αξιολογήθηκαν σε αμφότερα τα δείγματα

Παράμετρος	Ορισμός	Ποσοστό % IFUM (CI)	IFUM N
Ευαισθησία	Αναλογία όγκων M+ που είναι M+ βάσει ctDNA	65,7 (55,8, 74,7)	105

Εξειδίκευση	Αναλογία όγκων M- που είναι M- βάσει ctDNA	99,8 (99,0, 100,0)	547
-------------	--	--------------------	-----

Τα δεδομένα αυτά συνάδουν με την προγραμματισμένη εκ των προτέρων διερευνητική ανάλυση υποομάδων της Ιαπωνίας της IPASS (Goto 2012). Στη συγκεκριμένη μελέτη για την ανάλυση μετάλλαξης EGFR χρησιμοποιήθηκε ctDNA προερχόμενο από τον ορό και όχι από το πλάσμα, χρησιμοποιώντας το κιτ ελέγχου μετάλλαξης EGFR Mutation Test Kit (DxS) (N= 86). Στη συγκεκριμένη μελέτη, η ευαισθησία ήταν 43,1%, η εξειδίκευση ήταν 100%.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Θεραπεία πρώτης γραμμής

Η τυχαιοποιημένη μελέτη IPASS φάσης III πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς στην Ασία¹ με προχωρημένο (βαθμού ΠΙΒ ή IV) ΜΜΚΠ της ιστολογίας του αδενοκαρκινώματος και οι οποίοι ήταν πρώην περιστασιακοί καπνιστές (σταμάτησαν το κάπνισμα ≥ 15 χρόνια πριν και κάπνιζαν ≤ 10 πακέτα - έτη) ή δεν κάπνιζαν (βλέπε Πίνακα 3).

¹Κίνα, Χόνγκ Κόνγκ, Ινδονησία, Ιαπωνία, Μαλαισία, Φιλιππίνες, Σιγκαπούρη, Ταϊβάν και Ταυλάνδη.

Πίνακας 3 Εκβάσεις αποτελεσματικότητας για τη γεφιτινίμη έναντι carboplatin/paclitaxel από τη μελέτη IPASS

Πληθυσμός	N	Ποσοστό αντικειμενικής απόκρισης και 95% ΔΕ για τη διαφορά μεταξύ θεραπειών ^a	Πρωτεύον τελικό σημείο Επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) ^{a, β}	Συνολική Επιβίωση ^{αβ}
Συνολικά	1217	43.0 % έναντι 32.2 % [5.3 %, 16.1 %]	HR 0.74 [0.65, 0.85] 5.7m έναντι 5.8 m p<0.0001	HR 0.90 [0.79, 1.02] 18.8 m έναντι 17.4 m p=0.1087
EGFR μετάλλαξη θετικό	261	71.2 % έναντι 47.3 % [12.0 %, 34.9 %]	HR 0.48 [0.36, 0.64] 9.5m έναντι 6.3 m p<0.0001	HR 1.00 [0.76, 1.33] 21.6 m έναντι 21.9 m
EGFR μετάλλαξη αρνητικό	176	1.1 % έναντι 23.5 % [-32.5 %, -13,3 %]	HR 2.85 [2.05, 3.98] 1.5m έναντι 5.5 m p<0.0001	HR 1.18 [0.86, 1.63] 11.2 m έναντι 12.7 m
EGFR μετάλλαξη άγνωστο	780	43.3 % έναντι 29.2 % [7.3 %, 20.6 %]	HR 0.68 [0.58 έως 0.81] 6.6 m έναντι 5.8 m p<0.0001	HR 0.82 [0.70 έως 0.96] 18.9 m έναντι 17.2 m

^a Οι τιμές που εμφανίζονται αφορούν το IRESSA έναντι carboplatin/paclitaxel.

^β Το “m” συνιστά διάμεσες τιμές σε μήνες. Οι αριθμοί σε τετράγωνα αγκύλες είναι διαστήματα εμπιστοσύνης 95 % για HR

N Αριθμός ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν.

HR Αναλογία κινδύνου (αναλογίες κινδύνου <1 ευνοούν το IRESSA)

Οι εκβάσεις της ποιότητας ζωής διέφεραν ανάλογα με την κατάσταση της μετάλλαξης του EGFR. Στους ασθενείς που ήταν θετικοί στη μετάλλαξη EGFR, σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που θεραπεύτηκαν με IRESSA εμφάνισαν βελτίωση στην ποιότητα ζωής και στα συμπτώματα του

καρκίνου του πνεύμονα έναντι του carboplatin/paclitaxel (βλέπε Πίνακα 4).

Πίνακας 4 Οι εκβάσεις της ποιότητας ζωής για τη γεφτινίμπη έναντι του carboplatin/paclitaxel από τη μελέτη IPASS

Πληθυσμός	N	Ποσοστό βελτίωσης ποιότητας ζωής FACT-L ^a %	Ποσοστό βελτίωσης συμπτωμάτων LCS ^a %
Συνολικά	1151	(48.0 % έναντι 40.8 %) p=0.0148	(51.5 % έναντι 48.5 %) p=0.3037
EGFR μετάλλαξη θετικό	259	(70.2 % έναντι 44.5 %) p<0.0001	(75.6 % έναντι 53.9 %) p=0.0003
EGFR μετάλλαξη αρνητικό	169	(14.6 % έναντι 36.3 %) p=0.0021	(20.2 % έναντι 47.5 %) p=0.0002

Τα αποτελέσματα του δείκτη έκβασης μελέτης ήταν υποστηρικτικά των αποτελεσμάτων FACT-L και LCS

^a Οι τιμές που εμφανίζονται αφορούν το IRESSA έναντι carboplatin/paclitaxel.

N Αριθμός ασθενών που αξιολογείται για τις αναλύσεις ποιότητας ζωής

QoL Ποιότητα ζωής

FACT-L Λειτουργική εκτίμηση της αντικαρκινικής θεραπείας-Πνεύμονας

LCS Υποκλίμακα καρκίνου του πνεύμονα

Στη δοκιμή IPASS, το IRESSA παρουσίασε ανωτερότητα όσον αφορά στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS), το ποσοστό αντικειμενικής απόκρισης (ORR), την ποιότητα ζωής (QoL) και την ανακούφιση από τα συμπτώματα χωρίς σημαντική διαφορά στη συνολική επιβίωση συγκριτικά με το carboplatin/paclitaxel σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ, στους όγκους των οποίων υπήρχαν ενεργοποιούμενες μεταλλάξεις της κινάσης τυροσίνης του EGFR.

Προθεραπευμένοι ασθενείς

Η τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III INTEREST πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ οι οποίοι στο παρελθόν είχαν λάβει χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα. Στον συνολικό πληθυσμό, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ γεφτινίμπης και docetaxel (75 mg/m²) για την συνολική επιβίωση, επιβίωση χωρίς εξέλιξη και αντικειμενική συχνότητα απόκρισης (βλέπε πίνακα 5).

Πίνακας 5 Εκβάσεις αποτελεσματικότητας για τη γεφτινίμπη έναντι της ντοσεταξέλης από τη μελέτη INTEREST

Πληθυσμός	N	Αντικειμενική συχνότητας απόκρισης και 95 % ΔΕ για τη διαφορά μεταξύ θεραπειών ^a	Επιβίωση χωρίς εξέλιξη ^{aβ}	Πρωτεύον τελικό σημείο συνολικής επιβίωσης ^{aβ}
Συνολικά	1466	9.1 % έναντι 7.6 % [-1.5 %, 4.5 %]	HR 1.04 [0.93, 1.18] 2.2m έναντι 2.7 m p=0.4658	HR 1.020 [0.905, 1.150] ^γ 7.6m έναντι 8.0 m p=0.7332
EGFR μετάλλαξη θετικό	44	42.1 % έναντι 21.1 % [-8.2 %, 46.0 %]	HR 0.16 [0.05, 0.49] 7.0m έναντι 4.1 m p=0.0012	HR 0.83 [0.41, 1.67] 14.2m έναντι 16.6 m p=0.6043

Πληθυσμός	N	Αντικειμενική συχνότητα απόκρισης και 95 % ΔΕ για τη διαφορά μεταξύ θεραπειών ^α	Επιβίωση χωρίς εξέλιξη ^{αβ}	Πρωτεύον τελικό σημείο συνολικής επιβίωσης ^{αβ}
EGFR μετάλλαξη αρνητικό	253	6.6 % έναντι 9.8 % [-10.5 %, 4.4 %]	HR 1.24 [0.94, 1.64] 1.7m έναντι 2.6 m p=0.1353	HR 1.02 [0.78, 1.33] 6.4m έναντι 6.0 m p=0.9131
Ασιάτες ^γ	323	19.7 % έναντι 8.7 % [3.1 %, 19.2 %]	HR 0.83 [0.64, 1.08] 2.9m έναντι 2.8 m p=0.1746	HR 1.04 [0.80, 1.35] 10.4m έναντι 12.2 m p=0.7711
Μη Ασιάτες	1143	6.2 % έναντι 7.3 % [-4.3 %, 2.0 %]	HR 1.12 [0.98, 1.28] 2.0m έναντι 2.7 m p=0.1041	HR 1.01 [0.89, 1.14] 6.9m έναντι 6.9 m p=0.9259

^α Οι τιμές που εμφανίζονται αφορούν το IRESSA έναντι docetaxel.

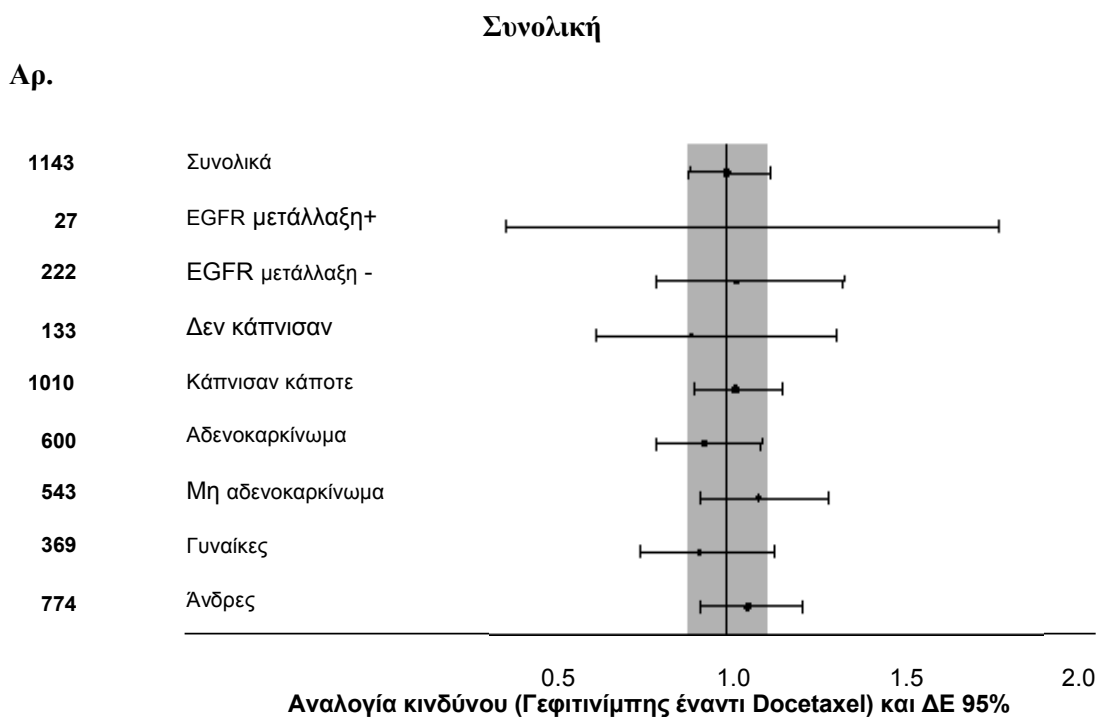
^β Το “m” συνιστά διάμεσες τιμές σε μήνες. Οι αριθμοί σε τετράγωνα αγκύλες είναι διαστήματα εμπιστοσύνης 96% για τη συνολική επιβίωση HR στο συνολικό πληθυσμό, ή διαφορετικά είναι διαστήματα εμπιστοσύνης 95% για HR

^γ Διάστημα εμπιστοσύνης συνολικά κάτω από το περιθώριο μη κατωτερότητας του 1.154

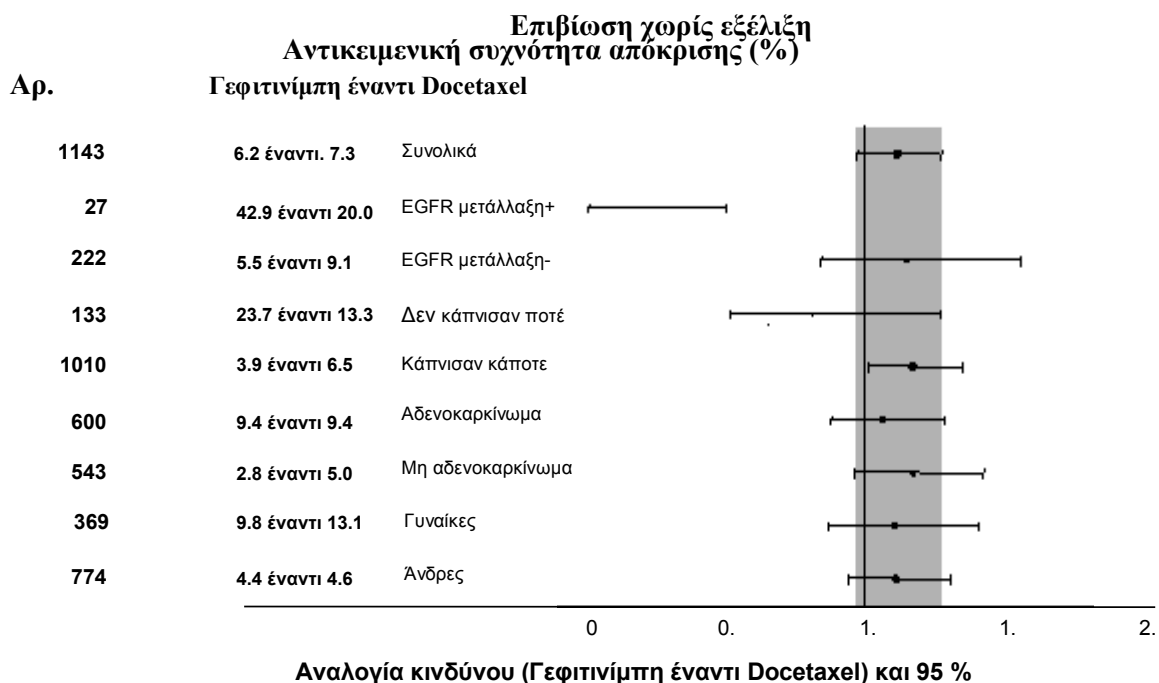
N Αριθμός ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν

HR Αναλογία κινδύνου (αναλογίες κινδύνου <1 ευνοούν το IRESSA)

Εικόνες 1 και 2 Εκβάσεις αποτελεσματικότητας σε υποομάδες μη Ασιατών ασθενών στη μελέτη INTEREST (Αρ. ασθενών = Αριθμός ασθενών που τυχαιοποιήθηκε)



Μη προσαρμοσμένη ανάλυση PP πληθυσμός για κλινικούς παράγοντες ITT πληθυσμός για παράγοντες βιοδείκτη



Μη προσαρμοσμένη ανάλυση EFR

Η τυχαιοποιημένη μελέτη ISEL φάσης III, πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με προχωρημένο MMΚΠ που είχαν λάβει 1 ή 2 προηγούμενα σχήματα χημειοθεραπείας και ήταν ανθεκτικοί ή εμφάνιζαν δυσανεξία στο πιο πρόσφατο δοσολογικό τους σχήμα. Η γεφιτινίμη συν βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο συν βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα. Το IRESSA δεν παρέτεινε την επιβίωση στον συνολικό πληθυσμό. Οι εκβάσεις επιβίωσης διέφεραν κατά την κατάσταση καπνίσματος και την εθνικότητα (βλέπε Πίνακα 6).

Πίνακας 6 Εκβάσεις αποτελεσματικότητας για τη γεφιτινίμη έναντι εικονικού φαρμάκου από τη μελέτη ISEL

Πληθυσμός	N	Αντικειμενική συχνότητα απόκρισης και 95 % ΔΕ για τη διαφορά μεταξύ θεραπειών ^α	Χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας ^{αβ}	Πρωτεύον τελικό σημείο συνολικής επιβίωσης ^{αβγ}
Συνολικά	1692	8.0 % έναντι 1.3 % [4.7 %, 8.8 %]	HR 0.82 [0.73, 0.92] 3.0m έναντι 2.6 m p=0.0006	HR 0.89 [0.77, 1.02] 5.6m έναντι 5.1 m p=0.0871
EGFR μετάλλαξη θετικό	26	37.5 % έναντι 0 % [-15.1 %, 61.4 %]	HR 0.79 [0.20, 3.12] 10.8m έναντι 3.8 m p=0.7382	HR NC NR έναντι 4.3 m
EGFR μετάλλαξη αρνητικό	189	2.6 % έναντι 0 % [-5.6 %, 7.3 %]	HR 1.10 [0.78, 1.56] 2.0m έναντι 2.6 m p=0.5771	HR 1.16 [0.79, 1.72] 3.7m έναντι 5.9 m p=0.4449
Δεν κάπνισαν ποτέ	375	18.1 % έναντι 0 % [12.3 %, 24.0 %]	HR 0.55 [0.42, 0.72] 5.6m έναντι 2.8 m p<0.0001	HR 0.67 [0.49, 0.92] 8.9m έναντι 6.1 m p=0.0124
Κάπνισαν κάποτε	1317	5.3 % έναντι 1.6 % [1.4 %, 5.7 %]	HR 0.89 [0.78, 1.01] 2.7m έναντι 2.6 m p=0.0707	HR 0.92 [0.79, 1.06] 5.0m έναντι 4.9 m p=0.2420
Ασιάτες ^δ	342	12.4 % έναντι 2.1 % [4.0 %, 15.8 %]	HR 0.69 [0.52, 0.91] 4.4m έναντι 2.2 m p=0.0084	HR 0.66 [0.48, 0.91] 9.5m έναντι 5.5 m p=0.0100
Μη Ασιάτες	1350	6.8 % έναντι 1.0 % [3.5 %, 7.9 %]	HR 0.86 [0.76, 0.98] 2.9m έναντι 2.7 m p=0.0197	HR 0.92 [0.80, 1.07] 5.2m έναντι 5.1 m p=0.2942

- ^α Οι τιμές που εμφανίζονται αφορούν το IRESSA έναντι εικονικού φαρμάκου.
^β Το “m” συνιστά διάμεσες τιμές σε μήνες. Οι αριθμοί σε τετράγωνα αγκύλες είναι διαστήματα εμπιστοσύνης 95 % για HR
^γ Στρωματοποιημένο τεστ Log-rank για το σύνολο, διαφορετικά μοντέλο αναλογικών κινδύνων Cox
^δ Από την ασιατική εθνικότητα εξαιρούνται οι ασθενείς Ινδικής καταγωγής και αναφέρεται σε φυλετικές εθνικότητες μιας ομάδας ασθενών και όχι απαραίτητως στον τόπο γέννησης
N Αριθμός ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν.
NC Δεν έχει υπολογιστεί – για OS HR ως αριθμός συμβάντων είναι πολύ μικρός
NR Δεν επετεύχθη
HR Αναλογία κινδύνου (αναλογίες κινδύνου <1 ευνοούν το IRESSA)

Η μελέτη IFUM ήταν ενός-σκέλους, πολυκεντρική μελέτη που διεξήχθη σε Καυκάσιους ασθενείς (n=106) με MMΚΠ, θετικούς στην ενεργοποιημένη μετάλλαξη του EGFR, για να επιβεβαιώσει ότι η δράση της γεφτινίμπης είναι παρόμοια σε Καυκάσιους και Ασιατικούς πληθυσμούς. Το ORR σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή ήταν 70% και η διάμεση PFS ήταν 9,7 μήνες. Τα στοιχεία αυτά είναι παρόμοια με εκείνα που αναφέρθηκαν στη μελέτη IPASS.

Κατάσταση μετάλλαξης EGFR και κλινικά χαρακτηριστικά

Τα κλινικά χαρακτηριστικά αυτών που δεν κάπνισαν ποτέ, της ιστολογίας του αδενοκαρκινώματος και του γυναικείου φύλου έχουν δείχτει να είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες της θετικής κατάστασης μετάλλαξης EGFR σε μια πολυμεταβλητή ανάλυση 786 Καυκασίων ασθενών από μελέτες της γεφτινίμπης* (βλέπε Πίνακα 7). Οι ασθενείς Ασιατικής καταγωγής έχουν επίσης υψηλότερη επίπτωση όγκων θετικών στις μεταλλάξεις του EGFR.

Πίνακας 7 Περίληψη της πολυμεταβλητής λογιστικής ανάλυσης παλινδρόμησης για τον εντοπισμό των παραγόντων που προέβλεψαν ανεξάρτητα την παρουσία μεταστάσεων EGFR σε 786 Καυκάσιους ασθενείς*

Παράγοντες που προβλέπουν την παρουσία μεταλλάξεων EGFR	τιμή p	Πιθανότητες μετάλλαξης EGFR	Θετική τιμή πρόβλεψης (9.5 % του συνολικού πληθυσμού είναι θετικοί στη μετάλλαξη του EGFR - M+)
Κατάσταση καπνίσματος	<0.0001	6.5 φορές υψηλότερο στους ασθενείς που δεν κάπνισαν ποτέ σε σχέση με αυτούς που κάπνισαν κάποτε	28/70 (40 %) των ασθενών που δεν κάπνισαν ποτέ είναι M+ 47/716 (7 %) των ασθενών που κάπνισαν κάποτε είναι M+
Ιστολογία	<0.0001	4.4 φορές υψηλότερο στο αδενοκαρκίνωμα σε σχέση με το μη αδενοκαρκίνωμα	63/396 (16 %) των ασθενών με ιστολογία αδενοκαρκινώματος είναι M+ 12/390 (3 %) των ασθενών με ιστολογία μη αδενοκαρκινώματος είναι M+
Φύλο	0.0397	1.7 φορές υψηλότερο στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες	40/235 (17 %) των γυναικών είναι M+ 35/551 (6 %) των ανδρών είναι M+

*από τις ακόλουθες μελέτες: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση της γεφτινίμπης, η απορρόφηση είναι σχετικά βραδεία και οι μέγιστες συγκεντρώσεις της γεφτινίμπης στο πλάσμα συνήθως παρατηρούνται 3 έως 7 ώρες μετά τη χορήγηση. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 59 % σε ασθενείς με καρκίνο. Η έκθεση στη γεφτινίμπη δεν αλλάζει σημαντικά από τη λήψη τροφής. Σε μία δοκιμή σε υγιείς εθελοντές όπου το pH του στομάχου διατηρήθηκε άνω του pH 5, η έκθεση στη γεφτινίμπη μειώθηκε κατά 47%, πιθανόν εξαιτίας της επηρεασμένης διαλυτότητας της γεφτινίμπης στο στομάχι (βλέπε παραγράφους 4.4 και

4.5).

Κατανομή

Η γεφτινίμπη διαθέτει μέσο όγκο κατανομής στο πλάσμα σε σταθερή-κατάσταση 1400 L, κάτι που υποδεικνύει εκτεταμένη κατανομή στους ιστούς. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 90 %. Η γεφτινίμπη συνδέεται με τη λευκοματίνη ορού και την άλφα 1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη.

In vitro δεδομένα δείχνουν ότι η γεφτινίμπη είναι ένα υπόστρωμα για την μεταφορική πρωτεΐνη της μεμβράνης Pg-p.

Βιομετασχηματισμός

Από *in vitro* δεδομένα υποδεικνύεται ότι το CYP3A4 και το CYP 2D6 είναι τα κύρια ισοένζυμα του P450 που εμπλέκονται στον οξειδωτικό μεταβολισμό της γεφτινίμπης.

In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι η γεφτινίμπη έχει περιορισμένη δυνατότητα αναστολής του CYP2D6.

Η γεφτινίμπη δείχνει ότι δεν διαθέτει δράση επαγωγής ενζύμων σε μελέτες σε ζώα και καμία σημαντική αναστολή (*in vitro*) οποιουδήποτε από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450.

Η γεφτινίμπη μεταβολίζεται εκτεταμένα στον άνθρωπο. Πέντε μεταβολίτες έχουν προσδιορισθεί πλήρως σε επιχρίσματα κοπράνων και οκτώ μεταβολίτες στο πλάσμα. Ο κύριος μεταβολίτης που ταυτοποιήθηκε ήταν η Ο-δεσμέθυλο γεφτινίμπη, η οποία ήταν 14 φορές λιγότερο ισχυρή από τη γεφτινίμπη στην αναστολή της διεγερόμενης από τον EGFR κυτταρικής αύξησης και δεν ασκούσε καμία ανασταλτική δράση στην αύξηση των καρκινικών κυττάρων σε ποντικούς. Επομένως δεν θεωρείται πιθανόν να συνεργεί στην κλινική δράση της γεφτινίμπης.

In vitro έχει αποδειχθεί ότι ο σχηματισμός της Ο-δεσμέθυλο γεφτινίμπης πραγματοποιείται μέσω του CYP2D6. Ο ρόλος του CYP2D6 στην μεταβολική κάθαρση της γεφτινίμπης έχει εκτιμηθεί σε κλινική δοκιμή σε υγιείς εθελοντές για τους οποίους είχε προσδιορισθεί ο γονότυπος για καθεστώς CYP2D6. Σε άτομα με πτωχό μεταβολισμό, δεν προσδιορίστηκαν μετρήσιμα επίπεδα της Ο-δεσμέθυλο γεφτινίμπης. Τα επίπεδα έκθεσης στη γεφτινίμπη τα οποία επιτεύχθηκαν και σε άτομα με εκτεταμένο αλλά και με πτωχό μεταβολισμό ήταν ευρεία και αλληλοεπικαλύπτονταν αλλά η μέση έκθεση στη γεφτινίμπη ήταν διπλάσια στην ομάδα των ασθενών με τον πτωχό μεταβολισμό. Οι υψηλότερες μέσες εκθέσεις οι οποίες μπορούσαν να επιτευχθούν στα άτομα χωρίς ενεργό CYP2D6 μπορεί να είναι κλινικά σημαντικές δεδομένου ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με τη δόση και την έκθεση.

Αποβολή

Η γεφτινίμπη απεκκρίνεται κυρίως στη μορφή μεταβολιτών διά των κοπράνων, ενώ η νεφρική απέκκριση της γεφτινίμπης και των μεταβολιτών του ευθύνονται για λιγότερο από το 4% της χορηγούμενης δόσης.

Η συνολική κάθαρση της γεφτινίμπης στο πλάσμα είναι περίπου 500 ml/min και η μέση τελική ημιπερίοδος ζωής στο πλάσμα είναι 41 ώρες σε ασθενείς με καρκίνο. Η χορήγηση της γεφτινίμπης μία φορά την ημέρα οδηγεί σε αύξηση της συσσώρευσης κατά 2- έως 8-φορές, με έκθεση σε σταθερή-κατάσταση που επιτυγχάνεται μετά από 7 έως 10 δόσεις. Σε σταθερή-κατάσταση, οι συγκεντρώσεις στην κυκλοφορία του πλάσματος συνήθως διατηρούνται και είναι 2 έως 3 φορές μεγαλύτερες σε δοσολογικό μεσοδιάστημα 24 ωρών.

Ειδικοί πληθυσμοί

Από αναλύσεις δεδομένων φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με καρκίνο, δεν προσδιορίστηκε καμία συσχέτιση μεταξύ της προβλεπόμενης ελάχιστης συγκεντρώσεως σε σταθερή-κατάσταση και της ηλικίας, του σωματικού βάρους, του φύλου, της εθνικότητας ή της κάθαρσης κρεατινίνης των

ασθενών (άνω των 20 ml/min).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μία ανοικτή μελέτη φάσης I, με χορήγηση εφάπαξ δόσης γεφιτινίμπης 250 mg σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία εξαιτίας της κίρρωσης (σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Child-Pugh), παρατηρήθηκε αύξηση στην έκθεση σε όλες τις ομάδες σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Στους ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία παρατηρήθηκε κατά μέσο όρο αύξηση στην έκθεση στη γεφιτινίμπη κατά 3,1 φορές. Κανείς από τους ασθενείς δεν είχε καρκίνο, όλοι είχαν κίρρωση και ορισμένοι είχαν ηπατίτιδα. Αυτή η αύξηση στην έκθεση μπορεί να είναι κλινικά σημαντική δεδομένου ότι οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις σχετίζονται με την δόση και την έκθεση στη γεφιτινίμπη.

Η γεφιτινίμπη εκτιμήθηκε σε κλινική δοκιμή η οποία διεξήχθη σε 41 ασθενείς με συμπαγείς όγκους και φυσιολογική ηπατική λειτουργία, ή μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (που κατατάσσεται σύμφωνα με τους βαθμούς CTC (Συνήθων Κριτηρίων Τοξικότητας) με βάση τις παραμέτρους AST, αλκαλική φωσφατάση και χολερυθρίνη) εξαιτίας ηπατικών μεταστάσεων. Αποδείχθηκε ότι μετά από ημερήσια χορήγηση 250 mg γεφιτινίμπης, ο χρόνος μέχρι την επίτευξη σταθερής-κατάστασης, η συνολική κάθαρση στο πλάσμα (C_{maxSS}) και η έκθεση σε σταθερή κατάσταση (AUC_{24SS}) ήταν παρόμοια για τις ομάδες με φυσιολογική ηπατική λειτουργία και μετρίως βεβαρημένη ηπατική λειτουργία. Δεδομένα από 4 ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία εξαιτίας ηπατικών μεταστάσεων δείχνουν ότι οι εκθέσεις σε σταθερή κατάσταση στους ασθενείς αυτούς είναι επίσης παρόμοιες με εκείνες σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα επίπεδα κλινικής έκθεσης και με πιθανή σημασία για την κλινική χρήση ήταν οι εξής:

- Ατροφία των επιθηλίων του κερατοειδούς και θολώσεις του κερατοειδούς
- Νέκρωση των νεφρικών τριχοειδών
- Ηπατοκυτταρική νέκρωση και διήθηση από ηωσινόφιλα, μακροφάγα, κολλοειδικά κύτταρα

Δεδομένα από μη-κλινικές (*in vitro*) μελέτες υποδεικνύουν ότι η γεφιτινίμπη έχει τη δυνατότητα αναστολής της διαδικασίας καρδιακής επαναπόλωσης του δυναμικού καρδιακής δράσης (π.χ. διάστημα QT). Η κλινική εμπειρία δεν έδειξε αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της παράτασης του διαστήματος QT και της γεφιτινίμπης.

Μείωση στη γονιμότητα των θηλυκών παρατηρήθηκε σε αρουραίους σε δόση 20 mg/kg/ημέρα.

Δημοσιευμένες μελέτες έδειξαν ότι σε γενετικά τροποποιημένα ποντίκια, στα οποία δεν υπάρχει έκφραση του EGFR, παρατηρούνται ελλείμματα στην ανάπτυξη, που σχετίζονται με την ανωριμότητα του επιθηλίου σε διάφορα όργανα, συμπεριλαμβανομένων του δέρματος, του γαστρεντερικού σωλήνα και των πνευμόνων. Όταν η γεφιτινίμπη χορηγήθηκε σε αρουραίους κατά την οργανογένεση, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου στην υψηλότερη δόση (30 mg/kg/ημέρα). Ωστόσο, σε κουνέλια, παρατηρήθηκε μείωση του βάρους του εμβρύου σε δόση 20 mg/kg/ημέρα και άνω. Δεν παρατηρήθηκαν δυσμορφίες που να σχετίζονται με την ουσία σε άλλα είδη ζώων. Όταν χορηγήθηκε σε αρουραίους καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης και του τοκετού, παρατηρήθηκε μείωση στην επιβίωση των νεογνών στη δόση των 20 mg/kg/ημέρα.

Μετά την από του στόματος χορήγηση ραδιοσημασμένου με C-14 γεφιτινίμπης σε αρουραίους κατά τη διάρκεια του θηλασμού, 14 ημέρες μετά τον τοκετό, οι συγκεντρώσεις της ραδιενέργειας στο γάλα ήταν 11-19 φορές μεγαλύτερες απ' ό,τι στην κυκλοφορία του αίματος.

Η γεφιτινίμπη δεν έδειξε γονοτοξική δυνατότητα.

Μία μελέτη καρκινογένεσης 2 ετών σε αρουραίους οδήγησε σε μικρή αλλά στατιστικά σημαντική

αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ηπατοκυτταρικών αδενωμάτων τόσο σε αρσενικούς όσο και σε θηλυκούς αρουραίους και σε μεσεντερικά αιμαγγειοσαρκώματα των λεμφαδένων σε θηλυκούς αρουραίους στην υψηλότερη δόση (10 mg/kg/ημέρα) μόνο. Τα ηπατοκυτταρικά αδενώματα παρατηρήθηκαν επίσης σε μία μελέτη καρκινογένεσης 2 ετών σε ποντικούς, όπου αποδείχθηκε μία μικρή αύξηση της συχνότητας εμφάνισης του ευρήματος αυτού σε αρσενικούς ποντικούς στη μέση δόση και τόσο στους αρσενικούς όσο και στους θηλυκούς ποντικούς στην υψηλότερη δόση. Τα ευρήματα έφθασαν σε στατιστική σημασία για τους θηλυκούς ποντικούς αλλά όχι για τους αρσενικούς. Σε επίπεδα όπου δεν παρατηρούνταν ενέργειες, τόσο σε ποντικούς όσο και σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκε περιθώριο κλινικής έκθεσης. Η κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών είναι άγνωστη.

Τα αποτελέσματα *in vitro* μελέτης φωτοτοξικότητας έδειξαν ότι η γεφιτινίμη μπορεί να έχει δυνατότητα φωτοτοξικότητας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου
Μονοϋδρική λακτόζη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Ποβιδόνη (K29-32) (E1201)
Νάτριο λαουρυλοθειικό
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη δισκίου
Υπρομελλόζη (E464)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 300
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172)
Ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διάτρητη κυψέλη από PVC/φύλλο αλουμινίου το οποίο περιέχει 10 δισκία ή μη διάτρητη κυψέλη από PVC/φύλλο αλουμινίου το οποίο περιέχει 10 δισκία.

Τρεις κυψέλες συνδυάζονται με επίστρωση φύλλου αλουμινίου σε ένα κουτί.

Μέγεθος συσκευασίας των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε φαρμακευτικό προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/526/01

EU/1/09/526/02

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24/06/2009

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23/04/2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

AstraZeneca UK Limited
Macclesfield,
Cheshire SK10 2NA
Ηνωμένο Βασίλειο

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Η ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (Βλέπε Παράρτημα I: Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IRESSA 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
γεφιτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 250 mg γεφιτινίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη και νάτριο, για περισσότερες πληροφορίες βλέπε το φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία, για να προστατευθεί από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/526/001

EU/1/09/526/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

iressa

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΒΛΙΣΤΕΡ/ΕΛΑΣΜΑΤΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΦΥΛΛΟ ΑΛΟΥΜΙΝΙΟΥ FLOW WRAP

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IRESSA 250 mg, δισκία
gefitinib

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

IRESSA 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία γεφιτινίμητη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το IRESSA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το IRESSA
3. Πώς να πάρετε το IRESSA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το IRESSA
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το IRESSA και ποια είναι η χρήση του

Το IRESSA περιέχει τη δραστική ουσία γεφιτινίμητη, η οποία εμποδίζει τη δράση μιας πρωτεΐνης, η οποία ονομάζεται «υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα» (EGFR). Η πρωτεΐνη αυτή εμπλέκεται στην αύξηση και εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων.

Το IRESSA χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Ο καρκίνος αυτού του είδους είναι η ασθένεια στην οποία κακοήθη (καρκινικά) κύτταρα σχηματίζονται στους ιστούς του πνεύμονα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το IRESSA

Μην πάρετε το IRESSA

- σε περίπτωση αλλεργίας στη γεφιτινίμητη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6, «Τι περιέχει το IRESSA»)
- αν θηλάζετε.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το IRESSA

- αν παρουσιάσατε ποτέ άλλα προβλήματα με τους πνεύμονές σας. Ορισμένα προβλήματα των πνευμόνων μπορεί να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το IRESSA.
- αν είχατε ποτέ πρόβλημα με το ήπαρ σας.

Παιδιά και έφηβοι

Το IRESSA δεν ενδείκνυται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και IRESSA

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- Φαινυτοΐνη ή καρβαμαζεπίνη (για την επιληψία)
- Ριφαμπικίνη (για τη φυματίωση)
- Ιτρακοναζόλη (για τις μυκητιασικές λοιμώξεις)
- Βαρβιτουρικά (ένα είδος φαρμάκου που χρησιμοποιείται για προβλήματα με τον ύπνο)
- Φυτικά σκευάσματα που περιέχουν St John's wort (*Hypericum perforatum*, χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη και το άγχος)
- Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, H₂-ανταγωνιστές και αντιόξινα (για έλκη, δυσπεψία, πύρωση και για τη μείωση των οξέων του στομάχου)
- Τα φάρμακα αυτά μπορεί να επηρεάζουν τον τρόπο δράσης του IRESSA.
- Βαρφαρίνη (ένα φάρμακο που καλείται «από του στόματος αντιπηκτικό» για την πρόληψη των θρόμβων αίματος). Αν παίρνετε ένα φάρμακο που περιέχει αυτή τη δραστική ουσία, ο γιατρός σας μπορεί να πρέπει να διεξάγει συχνότερα αιματολογικές εξετάσεις.

Αν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς ή αν δεν είστε βέβαιος, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το IRESSA.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Μιλήστε στον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο αν είστε έγκυος, μπορεί να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε.

Συνιστάται να αποφύγετε να μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το IRESSA επειδή το IRESSA θα μπορούσε να βλάψει το βρέφος σας.

Μην πάρετε το IRESSA αν θηλάζετε για την ασφάλεια του μωρού σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Εάν αισθάνεστε αδυναμία ενώ παίρνετε το φάρμακο αυτό, προσέξτε όταν οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα.

Το IRESSA περιέχει λακτόζη

Αν ο γιατρός σας σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε το φάρμακο.

Το IRESSA περιέχει νάτριο

Το IRESSA περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νατρίου ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το IRESSA

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

- Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο 250 mg την ημέρα.
- Να παίρνετε το δισκίο περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα.
- Μπορείτε να πάρετε το δισκίο με ή χωρίς τροφή.
- Μην παίρνετε αντιόξινα (για να μειωθεί το επίπεδο οξέων του στομάχου) 2 ώρες πριν ή 1 ώρα αφού πάρετε το IRESSA.

Αν έχετε δυσκολία στην κατάποση του δισκίου, διασπείρετέ το σε μισό ποτήρι νερό (χωρίς ανθρακικό). Μην χρησιμοποιείτε κανένα άλλο υγρό. Μην σπάτε το δισκίο. Ανακατέψτε το νερό μέχρι να διασπαρεί το δισκίο. Γι' αυτό μπορεί να απαιτηθούν μέχρι 20 λεπτά. Πιείτε το υγρό αμέσως. Για να βεβαιωθείτε ότι έχετε πιεί όλο το φάρμακο, ξεπλύνετε το ποτήρι πολύ καλά με μισό ποτήρι νερό και πιείτε το.

Αν πάρετε μεγαλύτερη δόση IRESSA από την κανονική

Αν πήρατε περισσότερα δισκία απ' ό,τι πρέπει, μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αμέσως.

Αν ξεχάσετε να πάρετε το IRESSA

Το τί γίνεται αν ξεχάσατε να πάρετε ένα δισκίο, εξαρτάται από το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μέχρι την επόμενη δόση σας.

- Αν απαιτούνται 12 ώρες ή περισσότερες μέχρι την επόμενη δόση: Πάρτε τη δόση που παραλείψατε μόλις το θυμηθείτε. Στη συνέχεια πάρτε την επόμενη δόση όπως συνήθως.
- Αν μένουν λιγότερες από 12 ώρες μέχρι την επόμενη δόση σας: Παραλείψτε το δισκίο που ξεχάσατε. Στη συνέχεια πάρτε το επόμενο δισκίο στην συνήθη σας ώρα.

Μην πάρετε διπλή δόση (δύο δισκία ταυτόχρονα) για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το φάρμακο αυτό μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες - μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:

- Αλλεργική αντίδραση (συχνή), ιδιαίτερα αν τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή του φάρυγγα, δυσκολία στην κατάποση, κνίδωση, κνιδωτικό εξάνθημα και δυσκολία στην αναπνοή.
- Σοβαρό λαχάνιασμα ή αιφνίδια επιδείνωση του λαχανιάσματος, πιθανώς με βήχα ή πυρετό. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι έχετε μία φλεγμονή των πνευμόνων που ονομάζεται "διάμεση πνευμονοπάθεια". Αυτό μπορεί να προσβάλλει περίπου 1 στους 100 ασθενείς που παίρνουν IRESSA και μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή.
- Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (σπάνιες) που προσβάλλουν μεγάλες περιοχές του σώματος. Τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν ερυθρότητα, πόνο, έλκη, φλύκταινες, και απολέπιση. Μπορεί επίσης να προσβληθούν τα χείλη, η μύτη, οι οφθαλμοί και τα γεννητικά όργανα.
- Αφυδάτωση (συχνή) η οποία προκαλείται από μακροχρόνια ή σοβαρή διάρροια, έμετο (αδιαθεσία), ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας), ή απώλεια της όρεξης.
- Οφθαλμικά προβλήματα (όχι συχνή), όπως πόνο, ερυθρότητα, δακρύρροια, φωτοευαισθησία, αλλαγές στην όραση ή ανώμαλη ανάπτυξη βλεφαρίδων. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι έχετε έλκος στην επιφάνεια του οφθαλμού (κερατοειδής).

Ενημερώστε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερο από 1 στα 10 άτομα

- Διάρροια
- Έμετος
- Ναυτία
- Δερματικές αντιδράσεις όπως ακμοειδές εξάνθημα, το οποίο ορισμένες φορές συνοδεύεται από κνησμό με ξηροδερμία και/ή σκασμένο δέρμα
- Απώλεια της όρεξης
- Αδυναμία
- Ερυθρότητα ή πόνο στο στόμα
- Αύξηση του ηπατικού ενζύμου που είναι γνωστό ως αμινοτρανσφεράση της αλανίνης στην εξέταση αίματος: αν είναι πολύ υψηλή, ο γιατρός μπορεί να σας πει να διακόψετε τη λήψη του IRESSA

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- Ξηροστομία

- Ξηρότητα, ερυθρότητα ή κνησμό στους οφθαλμούς
- Ερυθρότητα και πόνο στα βλέφαρα
- Προβλήματα των νυχιών
- Απώλεια τριχών
- Πυρετός
- Αιμορραγία (όπως είναι η ρινορραγία ή το αίμα στα ούρα)
- Πρωτεΐνη στα ούρα (φαίνεται στην εξέταση ούρων)
- Αύξηση της χολερυθρίνης και ενός άλλου ηπατικού ενζύμου, το οποίο είναι γνωστό ως ασπαρατική αμινοτρασφεράση στην εξέταση αίματος: αν είναι πολύ υψηλά, ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να διακόψετε τη λήψη του IRESSA
- Αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης στην εξέταση αίματος (σχετίζεται με τη λειτουργία των νεφρών σας)
- Κυστίτιδα (αίσθημα καύσου κατά την ούρηση και συχνή, επείγουσα ανάγκη για ούρηση)

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα

- Φλεγμονή στο πάγκρεας. Τα σημεία περιλαμβάνουν πολύ σοβαρό πόνο στο άνω τμήμα του στομάχου και σοβαρή ναυτία και έμετο.
- Φλεγμονή στο ήπαρ. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν γενική αίσθηση αδιαθεσίας, με ή χωρίς πιθανό ίκτερο (κιτρίνισμα του δέρματος και των οφθαλμών). Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια είναι μη συχνή, ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς έχουν πεθάνει από αυτήν.
- Γαστρεντερική διατήρηση

Σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1000 άτομα

- Φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων στο δέρμα. Αυτό μπορεί να φαίνεται ως μώλωπας ή εξάνθημα στο δέρμα που δεν εξαφανίζεται όταν πιέζεται.
- Αιμορραγική κυστίτιδα (αίσθημα καύσου κατά την ούρηση και συχνή, επείγουσα ανάγκη για ούρηση με αίμα στα ούρα).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το IRESSA

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση στο κουτί, στην κυψέλη και στην επιστροφή φύλλου αλουμινίου μετά το ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το IRESSA

- Η δραστική ουσία είναι η γεφτινίμη (gefitinib). Κάθε δισκίο περιέχει 250 mg γεφτινίμης.

- Τα άλλα συστατικά (έκδοχα) είναι μονοϋδρική λακτόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), καραμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, ποβιδόνη (K29-32) (E1201), νάτριο λαουρυλοθεικό, στεατικό μαγνήσιο, υπρομελόζη (E464), πολυαιθυλενογλυκόλη 300, διοξείδιο του τιτανίου (E171), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172) και ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του IRESSA και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το IRESSA είναι στρογγυλό καφετί δισκίο, το οποίο φέρει την ένδειξη 'IRESSA 250' στη μία πλευρά και δεν φέρει τίποτα από την άλλη.

Το IRESSA συσκευάζεται σε κυψέλες των 30 δισκίων. Η κυψέλη μπορεί να είναι διάτρητη ή μη διάτρητη.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

Παρασκευαστής

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

AstraZeneca UK Limited
Macclesfield
Cheshire SK10 2NA
Ηνωμένο Βασίλειο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά <{MM/EEEE}>

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.