

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IRESSA 250 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 250 mg gefitinibiä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 163,5 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi tabletti sisältää 3,86 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Ruskea, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella painatus ”IRESSA 250”, toinen puoli sileä.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

IRESSA on tarkoitettu monoterapiana paikallisesti edenneen tai metastoivien ei-pienisoluisen keuhkosyövän (NSCLC) hoitoon aikuisille potilaille, joiden kasvaimessa on aktivoivia EGFR-tyrosiinkininaasin mutaatioita (ks. kohta 4.4).

### 4.2 Annostus ja antotapa

IRESSA-hoito tulee aloittaa ja hoitoa tulee jatkaa syöpähoitoihin perehtyneen lääkärin valvonnassa.

#### Annostus

IRESSAn suositusannos on yksi 250 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa. Jos annos unohtuu, se tulee ottaa heti muistettaessa. Jos seuraavan annoksen ottamiseen on alle 12 tuntia, annos jätetään väliin. Potilaiden ei tule ottaa kaksinkertaista annosta (kahta annosta samalla kertaa) unohtuneen annoksen korvaamiseksi.

#### *Pediatriset potilaat*

IRESSA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Gefitinibin käyttö ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon lapsille on merkityksetöntä.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Gefitinibin pitoisuudet plasmassa suurenevät potilailla, joilla on maksakirroosista johtuva keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh B tai C). Näitä potilaita tulee seurata tarkoin haittavaikutusten riskin vuoksi. Plasmapitoisuudet eivät kohonneet potilailla, joilla aspartaattitransaminaasi- (ASAT), alkalinen fosfataasi- (AFOS) tai bilirubiiniarvo oli suurentunut maksametastaasien vuoksi (ks. kohta 5.2).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta mikäli kreatiniinipuhdistuma on  $> 20$  ml/min. Potilaista, joilla kreatiniinipuhdistuma on  $\leq 20$  ml/min, on saatavilla vain rajallisesti tietoa ja näiden potilaiden kohdalla tulee noudattaa varovaisuutta (ks. kohta 5.2).

### *Iäkkäät*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaan iän perusteella (ks. kohta 5.2).

### *Heikot CYP2D6-metaboloijat*

Annoksen muuttamista ei suositella heikon CYP2D6-metaboliagenotyypin potilailla, mutta näitä potilaita tulee tarkoin seurata haittavaikutusten riskin vuoksi (ks. kohta 5.2).

### *Annoksen muuttaminen toksisuuden vuoksi*

Hoito voidaan keskeyttää lyhyeksi ajaksi (enintään 14 vrk) ja aloittaa uudelleen 250 mg:n annoksella potilailla, jotka sietävät huonosti haittavaikutuksina esiintyvää ripulia tai ihoreaktioita (ks. kohta 4.8). Potilailla, jotka eivät siedä hoitoa keskeytyksen jälkeen, gefitinibihoito tulee lopettaa ja heille tulee harkita vaihtoehtoisia hoitoja.

### Antotapa

Tabletti voidaan ottaa suun kautta ruoan kanssa tai tyhjään mahaan suurin piirtein samaan aikaan päivästä. Tabletti voidaan niellä kokonaisena veden kanssa tai jos se ei ole mahdollista, tabletti voidaan liuottaa puoleen lasilliseen hiilihapotonta vettä. Tablettia ei saa liuottaa muuhun nesteeseen. Tablettia ei saa murskata, vaan se liuotetaan hitaasti puoleen lasilliseen juomavettä. Nestettä sekoitetaan ajoittain, kunnes tabletti on liuennut veteen (saattaa kestää jopa 20 minuuttia). Liuos juodaan välittömästi, kun tabletti on liuennut (ts. tunnin kuluessa liuottamisesta). Lasiin lisätään uudelleen saman verran vettä ja neste juodaan. Liuos voidaan antaa myös nenä-mahaletkun kautta.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.  
Imetys (ks. kohta 4.6).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Harkittaessa IRESSAn käyttöä paikallisesti edenneen tai metastaattisen NSCLC:n hoitoon on tärkeää, että kasvainkudoksen EGFR-mutaatiostatus yritetään määrittää kaikilla potilailla. Jos kasvainnäytettä ei ole arvioitavissa, silloin verestä (plasmasta) eristettyä kiertävää kasvain DNA:ta (ctDNA) voidaan käyttää.

Vain vakaata, luotettavaa ja herkkää testiä (testejä), jonka on osoitettu soveltuvan EGFR-mutaatiostatuksen määrittämiseen kasvaimesta tai ctDNA:sta, on käytettävä, jotta vältetään virheelliset negatiiviset tai virheelliset positiiviset määrittäykset (ks. kohta 5.1).

### *Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD)*

ILD:ta, joka saattaa alkaa äkillisesti ja on joissain tapauksissa johtanut kuolemaan, on havaittu 1,3 %:lla gefitinibia saaneista potilaista (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla on pahenevia hengitystieoireita, kuten hengenahdistusta, yskää ja kuumetta, IRESSA-hoito on keskeytettävä ja potilas tutkittava viipymättä. Jos ILD todetaan, IRESSA-hoito on lopetettava ja potilasta hoidettava asianmukaisesti.

Japanilaisessa farmakoepidemiologisessa tapaus-verrokkitutkimuksessa, johon osallistui 3 159 gefitinibia tai solunsalpaajahoidoa käyttävää NSCLC-potilasta, joita seurattiin 12 viikon ajan, tunnistettiin seuraavat ILD:n riskitekijät (riippumatta siitä, saiko potilas IRESSAa vai solunsalpaajaa): tupakointi, heikko suorituskyky (PS  $\geq 2$ ), tietokonetomografiassa osoitus normaalin keuhkokudoksen vähentymisestä ( $\leq 50$  %), vastikään ( $< 6$  kk) diagnosoitu NSCLC, aiemmin todettu ILD, vähintään 55 vuoden ikä ja samanaikainen sydänsairaus. Suurentunut ILD:n riski gefitinibiryhmässä verrattuna

solunsalpaajaryhmään havaittiin lähinnä neljän ensimmäisen hoitoviikon aikana (vakioitu riskisuhde [OR] 3,8; 95 % luottamusväli [CI] 1,9-7,7). Sen jälkeen suhteellinen riski oli pienempi (vakioitu riskisuhde [OR] 2,5; 95 % luottamusväli [CI] 1,1-5,8). Kuoleman riski oli suurempi IRESSA- tai solunsalpaajaryhmän potilailla, joille kehittyi ILD, mikäli heillä oli seuraavat riskitekijät: tupakointi, tietokonetomografiassa osoitus normaalin keuhkokudoksen vähenemisestä ( $\leq 50\%$ ), aiemmin todettu ILD, vähintään 65 vuoden ikä ja laajat pleuraan kiinnikkeiset alueet ( $\geq 50\%$ ).

#### *Maksatoksisuus ja maksan vajaatoiminta*

Maksan toimintakokeiden tuloksissa on havaittu poikkeavuuksia (mukaan lukien alaniiniaminotransferaasi-, aspartaattiaminotransferaasi- ja bilirubiiniarvojen nousu), melko harvoin hepatiittia (ks. kohta 4.8). Yksittäisiä maksan vajaatoimintatapauksia on raportoitu, ja joissakin tapauksissa ne ovat olleet kuolemaan johtavia. Tämän vuoksi suositellaan maksan toimintakokeiden kontrolloimista ajoittain. Gefitinibia tulee käyttää varoen, jos potilaalla todetaan lieviä tai kohtalaisia maksan toiminnan muutoksia. Jos muutokset ovat vakavia, hoidon keskeyttämistä tulee harkita.

Maksakirroosista johtuvan maksan vajaatoiminnan on osoitettu johtavan gefitinibin plasmapitoisuuksien suurenemiseen (ks. kohta 5.2).

#### *Yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa*

CYP3A4-induktorit saattavat voimistaa gefitinibin metaboliaa ja pienentää gefitinibin pitoisuuksia plasmassa. Sen vuoksi samanaikainen CYP3A4-induktorien (esim. fenytoiini, karbamatsepiini, rifampisiini, barbituraatit tai luontaistuotteet, jotka sisältävät mäkikuismaa/*Hypericum perforatum*) käyttö saattaa heikentää hoidon tehoa ja niitä tulisi välttää (ks. kohta 4.5).

Yksittäisillä potilailla, jotka ovat genotyypiltään heikkoja CYP2D6-metaboloijia, hoito tehokkaasti CYP3A4:ää estävällä lääkeaineella saattaa johtaa suurentuneisiin gefitinibipitoisuuksiin plasmassa. CYP3A4-inhibiittorihoitoa aloitettaessa potilaita tulee seurata tarkoin gefitinibin haittavaikutusten varalta (ks. kohta 4.5).

International Normalised Ratio (INR) -arvojen suurenemista ja/tai verenvuototapahtumia on raportoitu joillakin varfariinia käyttävillä potilailla gefitinibin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.5). Varfariinia ja gefitinibiä samanaikaisesti käyttäviä potilaita tulee seurata säännöllisesti protrombiiniajan (PT) tai INR-arvojen muutosten varalta.

Lääkkeet, jotka nostavat merkittävästi mahalaukun pH:ta, kuten protonipumpun estäjät ja H<sub>2</sub>-antagonistit, saattavat pienentää gefitinibin biologista hyötyosuutta ja pitoisuutta plasmassa ja siten heikentää sen tehoa. Jos antasideja otetaan säännöllisesti samaan aikaan kuin gefitinibia, vaikutus voi olla samankaltainen (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Tiedot faasin II kliinisistä tutkimuksista, joissa gefitinibiä ja vinorelbiinia käytettiin samanaikaisesti, viittasivat siihen, että gefitinibi saattaa pahentaa vinorelbiinin neutropeenistä vaikutusta.

#### *Laktoosi*

IRESSA sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

#### *Natrium*

IRESSA sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”

#### *Muut varoitukset*

Potilaita tulee neuvoa hakeutumaan lääkäriin välittömästi, jos heille kehittyy vaikea tai jatkuva ripuli, pahoinvointi, oksentelu tai anoreksia, koska ne voivat johtaa elimistön kuivumiseen. Näitä oireita tulee hoitaa kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.8).

Potilaat, joiden oireet ja merkit viittaavat sarveiskalvotulehdukseen, kuten akuutti tai paheneva silmätulehdus, kyynelehtiminen, valoherkkyys, näön hämärtyminen, silmäkipu ja/tai punasilmäisyys, tulisi ohjata nopeasti silmätautien erikoislääkärille.

Jos haavaisen sarveiskalvotulehduksen diagnoosi varmistuu, gefitinibihoito on keskeytettävä, ja jos oireet eivät häviä tai ne palaavat gefitinibihoidon uudelleen aloittamisen jälkeen, on harkittava hoidon lopettamista.

Vaiheen I/II gefitinibi- ja sädehoitotutkimuksessa, johon osallistui 45 lasta, joilla oli vastatodettu aivorungon gliooma tai osittain poistettu supratentoriaalinen pahanlaatuinen gliooma, neljällä potilaalla raportoitiin keskushermoston verenvuotoa (joista yksi tapaus johti kuolemaan). Keskushermoston verenvuotoa raportoitiin lisäksi yhdellä ependymoomaa sairastavalla lapsella tutkimuksessa, jossa käytettiin ainoastaan gefitinibiä. Ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla, gefitinibiä käyttävillä aikuispotilailla ei ole osoitettu suurentunutta aivoverenvuotoriskiä.

Gefitinibihoitoa saavilla potilailla on raportoitu ruoansulatuskanavan perforaatioita. Useimmiten näihin tapauksiin on liittynyt muita tunnettuja riskitekijöitä kuten muiden lääkkeiden, esim. steroidien tai NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö, aiempia ruoansulatuskanavan haavaumia, ikä, tupakointi tai suolen metastaasit perforaatiokohdassa.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Gefitinibi metaboloituu sytokromi P450 isoentsyymi CYP3A4:n (ensisijaisesti) ja CYP2D6:n kautta.

*Vaikuttavat aineet, jotka saattavat suurentaa gefitinibin pitoisuutta plasmassa*  
*In vitro*-tutkimukset ovat osoittaneet, että gefitinibi on P-glykoproteiinin (Pgp) substraatti. Käytettävissä olevat tiedot eivät viittaa siihen, että tällä *in vitro* -havainnolla olisi kliinisiä seuraamuksia.

CYP3A4:ää inhiboivat aineet voivat pienentää gefitinibin puhdistumaa. Samanaikainen tehokkaiden CYP3A4-inhibiittoreiden (esim. ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, proteaasi-inhibiittorit, klaritromysiini, telitromysiini) annostelu saattaa suurentaa gefitinibin pitoisuutta plasmassa. Tämä suureneminen voi olla kliinisesti merkitsevää, koska annos ja altistus vaikuttavat haittavaikutusten ilmenemiseen. Suureneminen voi olla voimakkaampaa yksittäisillä potilailla, jotka ovat heikkoja CYP2D6-metaboloijia. Edeltävä itrakonatsolihoito (voimakas CYP3A4-inhibiittori) aiheutti 80 %:n suurenemisen gefitinibin keskimääräisessä AUC:ssa terveillä vapaaehtoisilla. Tilanteissa, joissa annetaan samanaikaisesti tehokkaita CYP3A4-inhibiittoreita, potilasta tulee tarkoin seurata gefitinibin haittavaikutusten varalta.

Tietoja samanaikaisesta hoidosta CYP2D6-inhibiittoreilla ei ole, mutta tämän entsyymin tehokkaat inhibiittorit voivat aiheuttaa gefitinibin plasmapitoisuuksien noin kaksinkertaista suurenemista voimakkailla CYP2D6-metaboloijilla (ks. kohta 5.2). Jos hoito tehokkaalla CYP2D6-inhibiittorilla aloitetaan, potilasta tulee tarkoin seurata haittavaikutusten varalta.

*Vaikuttavat aineet, jotka saattavat pienentää gefitinibin pitoisuutta plasmassa*  
CYP3A4-induktorit voivat tehostaa aineenvaihduntaa ja pienentää gefitinibin pitoisuuksia plasmassa ja siten heikentää gefitinibin tehoa. CYP3A4-induktorien (esim. fenytoiini, karbamatsepiini, rifampisiini, barbituraatit tai mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)) samanaikaista käyttöä tulee välttää. Edeltävä rifampisiinihoito (tehokas CYP3A4-induktori) pienensi terveillä vapaaehtoisilla gefitinibin keskimääräistä AUC:ta 83 % (ks. kohta 4.4).

Aineet, jotka aiheuttavat merkitsevää ja pitkäkestoista mahalaukun pH:n kohoamista, voivat pienentää gefitinibin pitoisuutta plasmassa ja siten heikentää gefitinibin tehoa. Suurilla lyhytvaikutteisten antasidien annoksilla voi olla samanlainen vaikutus, jos niitä otetaan säännöllisesti samaan aikaan gefitinibin kanssa. Gefitinibin käyttö samanaikaisesti ranitidiinin kanssa annoksella, joka aiheutti pitkäkestoisen mahalaukun pH:n kohoamisen ( $\geq 5$ ), pienensi terveillä vapaaehtoisilla gefitinibin keskimääräistä AUC:ta 47 % (ks. kohta 4.4 ja 5.2).

*Vaikuttavat aineet, joiden plasmapitoisuuteen gefitinibi voi vaikuttaa*

*In vitro* –tutkimukset ovat osoittaneet, että gefitinibillä on rajallinen inhiboiva vaikutus CYP2D6:een. Kliinisessä tutkimuksessa potilaille annosteltiin metoprololia (CYP2D6-substraatti) samanaikaisesti gefitinibin kanssa. Tämä aiheutti 35 % suurenemisen altistumisessa metoprololille. Tämän kaltainen suureneminen saattaa olla merkitsevää CYP2D6-substraateille, joilla on kapea terapeuttinen indeksi. Kun CYP2D6-substraatteja harkitaan käytettäväksi samanaikaisesti gefitinibin kanssa, CYP2D6-substraatin annoksen muuttamista tulisi harkita erityisesti, jos on kyse valmisteista, joilla on kapea terapeuttinen ikkuna.

Gefitinibi inhiboi BCRP-kuljettajaproteiinia *in vitro*, mutta havainnon kliininen merkitys ei ole tiedossa.

*Muut mahdolliset yhteisvaikutukset*

INR-arvon kohoamista ja/tai verenvuototapahtumia on raportoitu joillakin samanaikaisesti varfariinia käyttäneillä potilailla (ks. kohta 4.4).

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Hedelmällisyys

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tuloa hoidon aikana.

##### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja gefitinibin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. IRESSAa ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö gefitinibi ihmisen rintamaitoon. Gefitinibi ja sen metaboliitit kertyivät imettävillä rotilla maitoon (ks. kohta 5.3). Gefitinibin käyttö on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana ja siksi imettäminen on keskeytettävä gefitinibihoidon ajaksi (ks. kohta 4.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Gefitinibihoidon aikana on raportoitu heikotusta. Siksi potilaiden, joilla tätä oiretta esiintyy, tulee noudattaa varovaisuutta autolla ajon tai koneiden käytön aikana.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Yhteenveto haittavaikutuksista

Faasin III kliinisten tutkimusten, ISEL, INTEREST ja IPASS, yhdistetyt haittavaikutustiedot (2 462 IRESSAlla hoidettua potilasta) osoittivat, että useimmin raportoituja haittavaikutuksia, joita on ollut yli 20 %:lla potilaista, ovat ripuli ja ihoreaktiot (sisältäen ihottuman, aknen, ihon kuivumisen ja kutinan). Haittavaikutukset ilmaantuvat yleensä ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja ne ovat yleensä korjautuvia. Noin 8 %:lle potilaista kehittyi vaikea haittavaikutus (common toxicity criteria (CTC) vaikeusaste 3 tai 4). Noin 3 % potilaista lopetti hoidon haittavaikutuksen takia.

Interstitiaalista keuhkosairautta (ILD) on esiintynyt 1,3 %:lla potilaista, usein vaikeana (vaikeusaste 3 tai 4). Kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu.

##### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Taulukossa 1 esitetty turvallisuusprofiili perustuu gefitinibin kliinisestä kehitysohjelmasta saatuun sekä markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen. Taulukossa 1 haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan, jos mahdollista, perustuen vertailukelpoisten haittatapahtumien esiintyvyyteen yhdistetyssä kliinisen faasin III ISEL-, INTEREST- ja IPASS-tutkimusten aineistossa (IRESSAa käytti 2 462 potilasta).

Haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ - $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

### Taulukko 1. Haittavaikutukset

| Haittavaikutukset elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan |  |  |
|---|--|--|
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus                                   | Hyvin yleinen                                  | Anoreksia, lievä tai keskivaikea (CTC vaikeusaste 1 tai 2)   |
| Silmät  | Yleinen  | Konjunktiviitti, blefariitti ja silmien kuivuminen*, yleensä lievä (CTC vaikeusaste 1)   |
|   | Melko harvinainen                              | Sarveiskalvon eroosio, korjautuva ja liittyy joskus poikkeavaan silmäripsien kasvuun<br>Sarveiskalvotulehdus (0,12 %)  |
| Verisuonisto  | Yleinen  | Verenvuototapahtumat, kuten nenäverenvuoto ja verivirtsaisuus  |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina                        | Yleinen  | Interstitiaalinen keuhkosairaus (1,3 %), usein vaikea (CTC vaikeusaste 3-4). Kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu  |
| Ruoansulatus-elimistö   | Hyvin yleinen                                  | Ripuli, yleensä lievä tai keskivaikea (CTC-vaikeusaste 1 tai 2)  |
|   |  | Oksentelu, yleensä lievä tai keskivaikea (CTC vaikeusaste 1 tai 2)   |
|   |  | Pahoinvointi, yleensä lievä (CTC vaikeusaste 1)  |
|   |  | Suutulehdus, yleensä lievä (CTC vaikeusaste 1)   |
|   | Yleinen  | Ripulista, pahoinvoinnista, oksentelusta tai anoreksiasta johtuva kuivuminen<br>Suun kuivuminen*, yleensä lievä (CTC vaikeusaste 1)  |
|   | Melko harvinainen                              | Haimatulehdus<br>Ruoansulatuskanavan perforaatio   |
| Maksa ja sappi  | Hyvin yleinen                                  | Alaniiniaminotransferaasin nousu, pääasiassa lievä tai kohtalainen   |
|   | Yleinen  | Aspartaattiaminotransferaasin nousu, pääasiassa lievä tai kohtalainen  |
|   |  | Kokonaisbilirubiinin nousu, pääasiassa lievä tai kohtalainen   |
| Melko harvinainen   | Hepatiitti**                                   |  |
| Iho ja ihonalainen kudus  | Hyvin yleinen                                  | Ihoreaktiot, yleensä lievä tai keskivaikea (CTC vaikeusaste 1 tai 2) märkärakkulainen ihottuma, toisinaan kutiseva ja kuiva, mukaan lukien ihon fissuurat, punoittavan ihon päällä |
|   | Yleinen  | Kynsiöngelmat  |
|   |  | Alopesia   |
|   |  | Allergiset reaktiot (1,1 %) mukaan lukien angioödeema ja nokkosihottuma  |
| Melko harvinainen   | Palmoplantaarinen erytrodysestesia -oireyhtymä |  |

|   |               |  |
|---|---------------|--|
|   | Harvinainen   | Rakkulasairaudet, myös toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja erythema multiforme |
|   |               | Kutaaninen vasuliitti  |
| Munuaiset ja virtsatiet                       | Yleinen       | Oireeton veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen   |
|   |               | Valkuaisvirtsaus   |
|   |               | Kystiitti  |
|   | Harvinainen   | Hemorraginen kystiitti   |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Hyvin yleinen | Voimattomuus, yleensä lievä (CTC vaikeusaste 1)  |
|   | Yleinen       | Kuume  |

Poikkeaviin laboratorioarvoihin liittyvien haittavaikutusten esiintymistiheys perustuu potilaisiin, joilla muutos oli vähintään 2 CTC-vaikeusastetta lähtötasosta kyseisissä olennaisissa laboratorioparametreissa.

\* Tämä haittavaikutus voi liittyä gefitinibin käytön yhteydessä havaittuihin muihin kuivumisongelmiin (yleensä ihoreaktioihin).

\*\* Tämä sisältää yksittäisiä maksan vajaatoimintatapauksia, jotka joissakin tapauksissa ovat olleet kuolemaan johtavia.

#### *Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD)*

INTEREST-tutkimuksessa ILD-tyyppisiä tapahtumia esiintyi 1,4 %:lla potilaista (10 potilasta) gefitinibiryhmässä ja 1,1 %:lla potilaista (8 potilasta) doketakseliryhmässä. Yksi ILD-tyyppinen tapaus johti kuolemaan, ja se ilmaantui gefitinibiä saaneelle potilaalle.

ISEL-tutkimuksessa interstitiaalisen keuhkosairauden kaltaisten tapahtumien ilmaantuvuus kokonaispopulaatiossa oli noin 1 % kummassakin hoitohaarassa. Valtaosa raportoiduista ILD-tapahtumista koski aasialaista alkuperää olevia potilaita ja interstitiaalisen keuhkosairauden ilmaantuvuus aasialaista alkuperää olevilla, gefitinibiä ja plaseboa käyttävillä potilailla oli vastaavasti noin 3 % ja 4 %. Yksi ILD-tyyppinen tapaus johti kuolemaan, kyseessä oli plaseboa saanut potilas.

Japanissa tehdyssä, valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä tutkimuksessa (3 350 potilasta) interstitiaalisen keuhkosairauden kaltaisia tapahtumia raportoitiin gefitinibiä käyttävillä potilailla 5,8 %. Kuolemaan johtaneiden ILD-tyyppisten tapausten osuus näistä oli 38,6 %.

Avoimessa, faasin III kliinisessä tutkimuksessa (IPASS), johon osallistui 1 217 potilasta, verrattiin IRESSAa karboplatiini-paklitakseli -yhdistelmäkemoterapiaan ensilinjan hoitona valikoiduille, edennyttä ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastaville potilaille Aasiassa. Interstitiaalisen keuhkosairauden kaltaisten tapahtumien ilmaantuvuus oli 2,6 % IRESSA-hoitoryhmässä ja 1,4 % karboplatiini-paklitakseli -hoitoryhmässä.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

#### **4.9 Yliannostus**

Gefitinibin yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Vaiheen I kliinisissä tutkimuksissa muutamat potilaat saivat kuitenkin jopa 1 000 mg:n vrk-annoksia. Joidenkin haittavaikutusten, pääasiassa ripulin ja ihottuman, esiintyvyyden ja vaikeusasteen lisääntymistä havaittiin. Yliannostukseen liittyviä haittavaikutuksia on hoidettava oireenmukaisesti, ja erityisesti vaikeaa ripulia on hoidettava kuten kliinisesti aiheellista. Yhdessä tutkimuksessa pienelle määrälle potilaita annettiin 1500-3500 mg:n annoksia. Tässä tutkimuksessa IRESSA-altistus ei lisääntynyt annoksen lisääntyessä ja haittavaikutukset olivat vakavuudeltaan yleensä lieviä tai keskivaikeita ja yhdenmukaisia tunnetun IRESSA-turvallisuusprofiilin kanssa.



## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet, proteiinikinaasin estäjä, ATC-koodi: L01XE02.

#### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Epidermaalinen kasvutekijä (EGF) ja sen reseptori (EGFR [HER1; ErbB1]) on tunnistettu merkittäviksi tekijöiksi normaalien sekä syöpäsolujen kasvu- ja jakautumisprosessissa. EGFR:ää aktivoiva mutaatio syöpäsolussa on tärkeä tekijä tuumorisolujen kasvun edistämässä, apoptoosin salpaamisessa, angiogeenisten tekijöiden tuotannon lisäämisessä ja metastaasiprosessien edesauttamisessa.

Gefitinibi on selektiivinen, pienimolekyylinen epidermaalisen kasvutekijäreseptorin tyrosiinikinaasin estäjä ja se on hoitolinjasta riippumatta tehokas hoito potilaille, joiden tuumoreissa on aktivoivia EGFR-tyrosiinikinaasin mutaatioita. Kliinisesti merkittävää tehoa ei ole osoitettu potilailla, joiden kasvaimien tiedetään olevan EGFR-mutaationegatiivisia.

Yleisten EGFR aktivoivien mutaatioiden (eksoni 19 deletiot; L858R) hoitovastetulokset ovat voimakkaat tukien herkkyyttä gefitinibille; esimerkiksi taudin etenemisvapaa elinajan HR (95 % CI) on gefitinibille 0,489 (0,336; 0,710) verrattuna kaksoissolunsalpaajahoitoon (WJTOG3405). Hoitovastetulokset gefitinibillä ovat niukemmat potilailla, joiden kasvaimissa on vähemmän yleiset mutaatiot; saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että G719X, L861Q ja S7681 ovat herkistäviä ja että T790M mutaatio tai eksoni 20 insertiot yksistään ovat resistenssimekanismeja.

#### *Resistenssi*

Useimmissa ei-pienisoluisen keuhkosityövän kasvaimissa, joissa on herkistäviä EGFR:n kinaasin mutaatioita, kehittyi lopulta resistenssi Iressa-hoidolle. Mediaaniaika taudin etenemiseen on 1 vuosi. Noin 60 %:ssa tapauksista resistenssiin liittyy sekundaarinen T790M-mutaatio, jolloin seuraavan linjan hoitovaihtoehtoksi voidaan harkita T790M-mutaatioon kohdistuvia EGFR:n tyrosiinikinaasin estäjiä. Muita mahdollisia resistenssimekanismeja, joita on ilmoitettu EGFR:n signaalivälitystä salpaavan lääkehoidon jälkeen, ovat mm. eston ohittava signaalivälitys (bypass signalling), kuten HER2- ja MET-geeniamplyfikaatio ja PIK3CA-mutaatiot. 5-10 %:ssa tapauksista on myös ilmoitettu fenotyypin vaihtumista pienisoluisiksi keuhkosityöväksi.

#### *Kiertävä kasvain-DNA (ctDNA)*

IFUM-tutkimuksessa mutaatiostatus määritettiin kasvaimesta ja plasmasta peräisin olevasta ctDNA-näytteestä käyttämällä Therascreen EGFR RGQ PCR kit:iä (Qiagen). Sekä ctDNA- että kasvainnäyte olivat arvioitavissa 652 potilaalla 1060 seulotusta. Objektiiivinen hoitovaste oli 77 % (95 % CI: 66 %-86 %) potilailla joiden kasvain ja ctDNA olivat mutaatiopositiivisia. Objektiiivinen hoitovaste oli 60 % (95 % CI: 44 %-74 %) potilailla, joilla vain kasvain oli mutaatiopositiivinen.

#### **Taulukko 2. Yhteenveto alkuvaiheen mutaatiostatuksesta kaikkien niiden seulottujen potilaiden kasvain- ja ctDNA-näytteissä, joiden molemmat näytteet olivat arvioitavissa**

| Mitta       | Määritelmä   | IFUM ilmaantuvuus % (CI) | IFUM N |
|-------------|--|--------------------------|--------|
| Herkkyys    | Niiden M+ kasvainten osuus, jotka ovat M+ ctDNA-näytteissä | 65,7 (55,8; 74,7)        | 105    |
| Spesifisyys | Niiden M- kasvainten osuus, jotka ovat M- ctDNA-näytteissä | 99,8 (99,0; 100,0)       | 547    |

Tiedot ovat yhtäpitäviä ennakkoon suunnitellun, eksploratiivisen japanilaisen IPASS-tutkimuksen alaryhmäanalyysin kanssa (Goto 2012). Kyseisessä tutkimuksessa käytettiin seerumista, ei plasmasta, peräisin olevaa ctDNA:ta EGFR-mutaatioanalyysiin käyttämällä EGFR Mutation Test Kit:iä (DxS) (N = 86). Kyseisessä tutkimuksessa herkkyys oli 43,1 % ja spesifisyys oli 100 %.

## Kliininen teho ja turvallisuus

### Ensilinjan hoito

Randomoituun faasin III ensilinjan IPASS-tutkimukseen osallistui Aasiasta<sup>1</sup> potilaita, joilla oli edennyt (IIIB tai IV-vaihe), histologialtaan adenokarsinoomaksi luokiteltu, ei-pienisoluinen keuhkosityöpä ja jotka olivat joko aiemmin kevyesti tupakoineita (lopettaneet  $\geq 15$  vuotta aiemmin ja tupakoineet  $\leq 10$  askivuotta) tai tupakoimattomia (ks. taulukko 3).

<sup>1</sup> Kiina, Hong Kong, Indonesia, Japani, Malesia, Filippiinit, Singapore, Taiwan, Thaimaa.

**Taulukko 3. Tehokkuustulokset IPASS-tutkimuksesta, gefitinibi verrattuna karboplatiini-paklitakseli -yhdistelmään**

| Potilasryhmä                    | N     | Objektiivisten hoitovasteiden määrä ja 95 %:n luottamusväli hoitojen välisille eroille <sup>a</sup> | Ensisijainen päätetapahtuma Etenemismvapaa elinaika <sup>ab</sup> | Kokonaiselinaika <sup>ab</sup>                              |
|---------------------------------|-------|---|---|---|
| Kaikki                          | 1 217 | 43 % vs. 32,2 %<br>[5,3 %-16,1 %]   | HR 0,74<br>[0,65-0,85]<br>5,7 kk vs. 5,8 kk<br>p < 0,0001         | HR 0,90<br>[0,79-1,02]<br>18,8 kk vs. 17,4 kk<br>p = 0,1087 |
| EGFR-mutaatioposiitiiviset      | 261   | 71,2 % vs. 47,3 %<br>[12,0 %-34,9 %]  | HR 0,48<br>[0,36-0,64]<br>9,5 kk vs. 6,3 kk<br>p < 0,0001         | HR 1,00<br>[0,76-1,33]<br>21,6 kk vs. 21,9 kk               |
| EGFR-mutaationegatiiviset       | 176   | 1,1 % vs. 23,5 %<br>[-32,5 %-13,3 %]  | HR 2,85<br>[2,05-3,98]<br>1,5 kk vs. 5,5 kk<br>p < 0,0001         | HR 1,18<br>[0,86-1,63]<br>11,2 kk vs. 12,7 kk               |
| EGFR-mutaatiostatus ei tiedossa | 780   | 43,3 % vs. 29,2 %<br>[7,3 %-20,6 %]   | HR 0,68<br>[0,58-0,81]<br>6,6 kk vs. 5,8 kk<br>p < 0,0001         | HR 0,82<br>[0,70-0,96]<br>18,9 kk vs. 17,2 kk               |

a Tulokset on esitetty IRESSA vs. karboplatiini-paklitakseli -yhdistelmä.

b kk tarkoittaa mediaania kuukausissa. Numerot hakasuluissa ovat 95 %:n luottamusvälejä HR:lle.

N Randomoitujen potilaiden lukumäärä

HR Vaarasuhde (hazard ratio), < 1 vaarasuhteet suosivat IRESSAa

Elämänlaatua mittaavat tulokset erosivat EGFR-mutaatiostatuksen mukaisesti. Potilaista, joilla oli positiivinen EGFR-mutaatiostatus, merkittävästi useampi IRESSAa käyttänyt potilas koki elämänlaadun paranemista ja keuhkosityöpäoireiden helpottumista verrattuna karboplatiini-paklitakseli saaneisiin potilaisiin (ks. taulukko 4).

**Taulukko 4. Elämänlaatua mittaavat tulokset IPASS-tutkimuksesta, gefitinibi verrattuna karboplatiini-paklitakseli -yhdistelmään**

| Potilasryhmä               | N    | FACT-L QoL parantuminen <sup>a</sup><br>% | LCS oireiden vähentyminen <sup>a</sup><br>% |
|----------------------------|------|---|---|
| Kaikki                     | 1151 | (48,0 % vs. 40,8 %)<br>p=0,0148           | (51,5 % vs. 48,5 %)<br>p=0,3037             |
| EGFR-mutaatioposiitiiviset | 259  | (70,2 % vs. 44,5 %)<br>p < 0,0001         | (75,6 % vs. 53,9 %)<br>p=0,0003             |
| EGFR-mutaationegatiiviset  | 169  | (14,6 % vs. 36,3 %)<br>p=0,0021           | (20,2 % vs. 47,5 %)<br>p=0,0002             |

Tutkimuksen elämänlaatua mittaavan indeksin tulokset tukivat FACT-L ja LCS tuloksia.

a Tulokset on esitetty IRESSA vs. karboplatiini-paklitakseli -yhdistelmä.

N Elämänlaadun arviointiin sopivien potilaiden määrä.

QoL Elämänlaatu (Quality of life)

FACT-L Functional assessment of cancer therapy-lung

LCS Lung cancer subscale

IPASS-tutkimuksessa IRESSA-hoidolla saavutettiin paremmat tulokset etenemisvapaan elinajan, objektiivisten hoitovasteiden määrän, elämänlaadun ja oireiden lievittymisen suhteen eikä kokonaiselinajassa ollut merkitsevää eroa, kun hoitoa verrattiin karboplatiini/-paklitakseli -yhdistelmähoitoon aiemmin hoitamattomilla potilailla, joilla oli paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen ei-pienisoluiainen keuhkosityöpä ja joiden syövässä oli aktivoivia EGFR-tyrosiinikinaasin mutaatioita.

#### *Aikaisempaa hoitoa saaneet potilaat*

Satunnaistettuun faasiin III INTEREST-tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli paikallisesti edennyt tai metastasoitunut ei-pienisoluiainen keuhkosityöpä ja jotka olivat aiemmin saaneet platinaa sisältävää solunsalpaajahoidoa. Kokonaispopulaatioissa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa gefitinibi ja doketakselin (75 mg/m<sup>2</sup>) välillä kokonaiselinajan, taudin etenemisvapaan elinajan sekä objektiivisten hoitovasteiden määrän suhteen (ks. taulukko 5).

**Taulukko 5. Tehokkuustulokset INTEREST-tutkimuksesta, gefitinibi verrattuna doketakseliin**

| Potilasryhmä              | N    | Objektiivisten hoitovasteiden määrä ja 95 %:n luottamusväli hoitojen välisille eroille <sup>a</sup> | Etenemisvapaa elinaika <sup>ab</sup>                    | Ensisijainen päätetapahtuma Kokonaiselinaika <sup>ab</sup>              |
|---------------------------|------|---|---|---|
| Kaikki                    | 1466 | 9,1 % vs. 7,6 %<br>[-1,5 %-4,5 %]   | HR 1,04<br>[0,93-1,18]<br>2,2 kk vs. 2,7 kk<br>p=0,4658 | HR 1,020<br>[0,905-1,150] <sup>c</sup><br>7,6 kk vs. 8,0 kk<br>p=0,7332 |
| EGFR-mutaatiopositiiiset  | 44   | 42,1 % vs. 21,1 %<br>[-8,2 %-46,0 %]  | HR 0,16<br>[0,05-0,49]<br>7,0 kk vs. 4,1 kk<br>p=0,0012 | HR 0,83<br>[0,41-1,67]<br>14,2 kk vs. 16,6 kk<br>p=0,6043               |
| EGFR-mutaationegatiiviset | 253  | 6,6 % vs. 9,8 %<br>[-10,5 %-4,4 %]  | HR 1,24<br>[0,94-1,64]<br>1,7 kk vs. 2,6 kk<br>p=0,1353 | HR 1,02<br>[0,78-1,33]<br>6,4 kk vs. 6,0 kk<br>p=0,9131                 |
| Aasialaiset <sup>c</sup>  | 323  | 19,7 % vs. 8,7 %<br>[3,1 %-19,2 %]  | HR 0,83<br>[0,64-1,08]<br>2,9 kk vs. 2,8 kk<br>p=0,1746 | HR 1,04<br>[0,80-1,35]<br>10,4 kk vs. 12,2 kk<br>p=0,7711               |
| Ei-aasialaiset            | 1143 | 6,2 % vs. 7,3 %<br>[-4,3 %-2,0 %]   | HR 1,12<br>[0,98-1,28]<br>2,0 kk vs. 2,7 kk<br>p=0,1041 | HR 1,01<br>[0,89-1,14]<br>6,9 kk vs. 6,9 kk<br>p=0,9259                 |

a Tulokset on esitetty IRESSA vs. doketakseli.

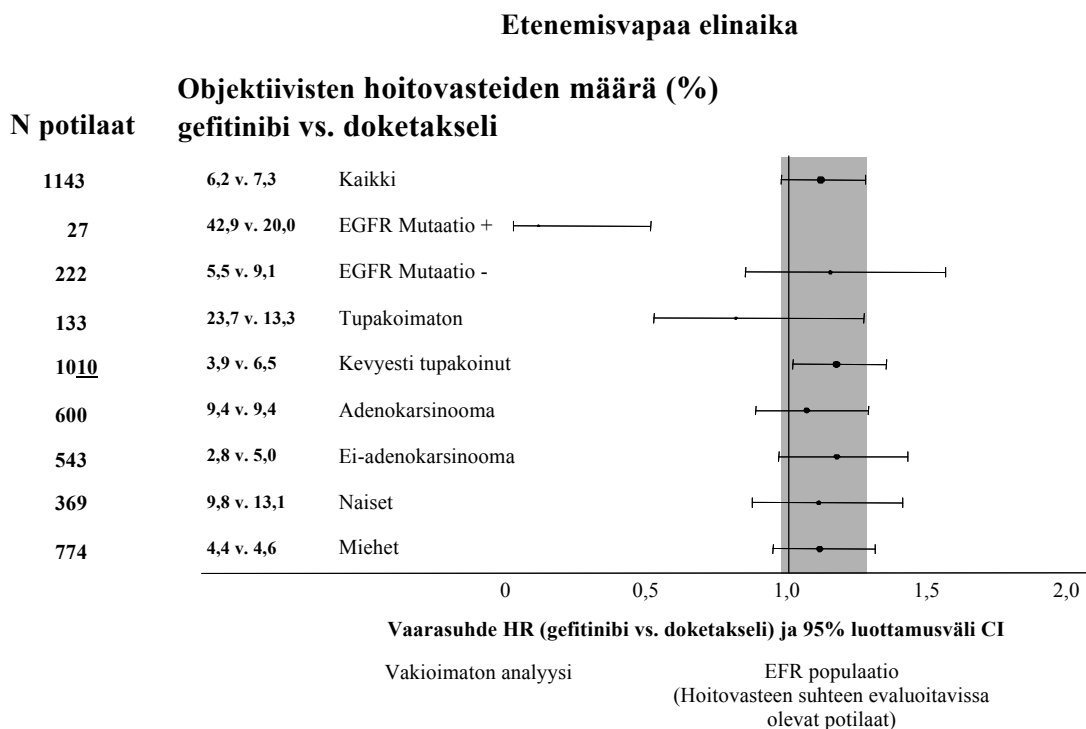
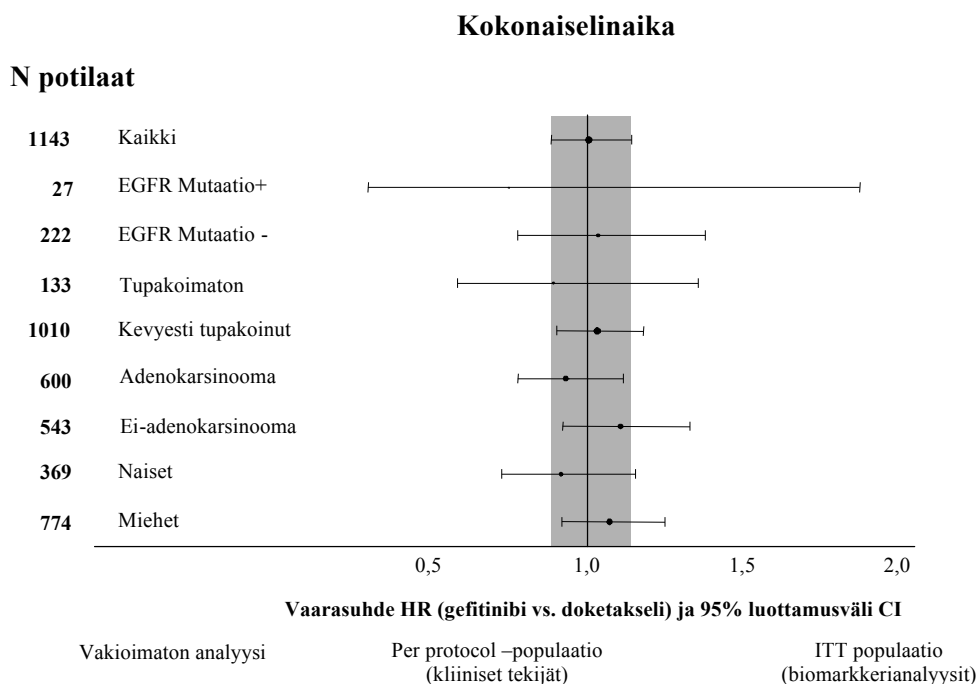
b kk tarkoittaa mediaania kuukausissa. Numerot hakasuluissa ovat 96 %:n luottamusvälejä kokonaiselinajalle HR:lle kokonaispopulaatioissa tai muuten HR:n 95 %:n luottamusvälejä.

c Luottamusväli kokonaan yhdenvertaisuusrajan (*non-inferiority*) 1,154 alapuolella.

N Randomoitujen potilaiden lukumäärä

HR Vaarasuhde (hazard ratio), < 1 vaarasuhteet suosivat IRESSAa

**Kuvat 1 ja 2 Tehokkuustulokset ei-aasialaisten potilaiden ryhmässä INTEREST tutkimuksessa (N potilaat = randomoitujen potilaiden määrä)**



Randomoituun faasin III ISEL-tutkimukseen osallistui edennyttä ei-pienisoluisia keuhkosityöpää sairastavia potilaita, joita oli aiemmin hoidettu yhdellä tai kahdella solunsalpaajahoidolla, joista viimeksi käytettyyn hoitoon potilaat joko eivät saaneet vastetta tai eivät sietäneet sitä. Gefitinibiä yhdistettynä parhaaseen mahdolliseen tukihoidoon verrattiin plaseboon yhdistettynä parhaaseen mahdolliseen tukihoidoon. IRESSA ei pidentänyt elinaikaa koko tutkimusjoukossa. Elinaikatulokset vaihtelivat tupakointihistorian ja etnisen ryhmän mukaan (ks. taulukko 6).

**Taulukko 6. Tehokkuustulokset ISEL-tutkimuksesta, gefitinibi verrattuna placeboon**

| Potilasryhmä              | N    | Objektiivisten hoitovasteiden määrä ja 95 %:n luottamusväli hoitojen välisille eroille <sup>a</sup> | Aika hoidon epäonnistumiseen <sup>ab</sup>                | Ensisijainen päätetapahtuma Kokonaiselinajana <sup>a bc</sup> |
|---------------------------|------|---|---|---|
| Kaikki                    | 1692 | 8,0 % vs. 1,3 %<br>[4,7 %-8,8 %]  | HR 0,82<br>[0,73-0,92]<br>3,0 kk vs. 2,6 kk<br>p=0,0006   | HR 0,89<br>[0,77-1,02]<br>5,6 kk vs. 5,1 kk<br>p=0,0871       |
| EGFR-mutaatiopositiviset  | 26   | 37,5 % vs. 0 %<br>[-15,1 %-61,4 %]  | HR 0,79<br>[0,20-3,12]<br>10,8 kk vs. 3,8 kk<br>p=0,7382  | HR NC<br>NR vs. 4,3 kk  |
| EGFR-mutaationegatiiviset | 189  | 2,6 % vs. 0 %<br>[-5,6 %-7,3 %]   | HR 1,10<br>[0,78-1,56]<br>2,0 kk vs. 2,6 kk<br>p=0,5771   | HR 1,16<br>[0,79-1,72]<br>3,7 kk vs. 5,9 kk<br>p=0,4449       |
| Tupakoimattomat           | 375  | 18,1 % vs. 0 %<br>[12,3 %-24,0 %]   | HR 0,55<br>[0,42-0,72]<br>5,6 kk vs. 2,8 kk<br>p < 0,0001 | HR 0,67<br>[0,49-0,92]<br>8,9 kk vs. 6,1 kk<br>p=0,0124       |
| Joskus tupakoineet        | 1317 | 5,3 % vs. 1,6 %<br>[1,4 %-5,7 %]  | HR 0,89<br>[0,78-1,01]<br>2,7 kk vs. 2,6 kk<br>p=0,0707   | HR 0,92<br>[0,79-1,06]<br>5,0 kk vs. 4,9 kk<br>p=0,2420       |
| Aasialaiset <sup>d</sup>  | 342  | 12,4 % vs. 2,1 %<br>[4,0 %-15,8 %]  | HR 0,69<br>[0,52-0,91]<br>4,4 kk vs. 2,2 kk<br>p=0,0084   | HR 0,66<br>[0,48-0,91]<br>9,5 kk vs. 5,5 kk<br>p=0,0100       |
| Ei-aasialaiset            | 1350 | 6,8 % vs. 1,0 %<br>[3,5 %-7,9 %]  | HR 0,86<br>[0,76-0,98]<br>2,9 kk vs. 2,7 kk<br>p=0,0197   | HR 0,92<br>[0,80-1,07]<br>5,2 kk vs. 5,1 kk<br>p=0,2942       |

a Tulokset on esitetty IRESSA vs. plasebo.

b kk on mediaanit kuukausissa. Numerot hakasuluissa ovat HR:n 95 %:n luottamusvälejä

c Stratified log-rank -testi koko tutkimusjoukolle; muuten cox proportional hazards -malli

d Etninen ryhmä aasialaiset ei sisällä intialaista syntyperää olevia potilaita ja ryhmä viittaa potilaiden rotuun, ei välttämättä syntymäpaikkaan

N Randomoitujen potilaiden lukumäärä

NC Ei laskettu kokonaiselinajan vaarasuhteen osalta, koska tapahtumien lukumäärä on liian pieni

NR Ei saavutettu (not reached)

HR Vaarasuhde (hazard ratio), < 1 vaarasuhteet suosivat IRESSAa

IFUM -tutkimus oli yhden hoitohaaran monikeskustutkimus ja siihen osallistui kaukaasialaisia ei-pienisoluisia keuhkosyöpää sairastavia potilaita (n=106), joiden kasvaimessa oli aktiivisia ja herkistäviä EGFR-tyrosiinkininaasin mutaatioita. Tutkimuksen tarkoituksena oli osoittaa gefitinibin aktiivisuuden samankaltaisuus kaukaasialaisessa ja aasialaisessa väestössä. Tutkimuksessa objektiivisia hoitovasteiden määrä oli 70 %:lla ja etenemismapaan elinajan mediaani oli 9,7 kuukautta. Tulokset olivat verrannolliset IPASS -tutkimuksen tulosten kanssa.

#### *EGFR-mutaatiostatus ja kliiniset tekijät*

Kliinisten tekijöiden, joita ovat tupakoimattomuus, kasvaimen adenokarsinoomahistologia ja naissukupuoli, on todettu olevan riippumattomia positiivista EGFR-mutaatiostatus ennustavia tekijöitä gefitinibitutkimuksiin\* osallistuneista 786 kaukaasialaisesta potilaasta tehdyssä

monimuuttuja-analyysissa (ks. taulukko 7). EGFR-mutaatioposiitivisten kasvainten esiintyvyys on lisäksi korkeampi aasialaisilla potilailla.

**Taulukko 7. Yhteenveto monimuuttujaisesta logistisesta regressioanalyysistä, jolla pyrittiin tunnistamaan riippumattomia, EGFR-mutaatiostatusta ennustavia tekijöitä 786 kaukaasialaisella potilaalla\***

| EGFR-mutaatioiden esiintyvyyttä ennustavat tekijät | p-arvo   | Mahdollisuus EGFR-mutaatioon   | Positiivinen ennustava tekijä (9,5 % koko tutkimuspopulaatiosta on EGFR-mutaatioposiitivisia (M+))   |
|--|----------|--|--|
| Tupakointi   | < 0,0001 | 6,5 kertaa suurempi mahdollisuus tupakoimattomilla verrattuna joskus tupakoineisiin                          | 28/70 (40 %) tupakoimattomista on M+<br>47/716 (7 %) joskus tupakoineista on M+  |
| Histologia   | < 0,0001 | 4,4 kertaa suurempi mahdollisuus, jos kasvaimen histologia on adenokarsinooma verrattuna ei-adenokarsinomaan | 63/396 (16 %) potilaista, joiden kasvaimen histologia on adenokarsinooma, on M+<br>12/390 (3 %) potilaista, joiden kasvaimen histologia on ei-adenokarsinooma, on M+ |
| Sukupuoli  | 0,0397   | 1,7 kertaa suurempi mahdollisuus naisilla verrattuna miehiin   | 40/235 (17 %) naisista on M+<br>35/551 (6 %) miehistä on M+  |

\* Seuraavista tutkimuksista: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Suun kautta otettuna gefitinibin imeytyminen on kohtalaisen hidasta ja huippupitoisuudet plasmassa saadaan yleensä 3-7 tunnin kuluttua annostuksesta. Keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on syöpäpotilailla 59 %. Ruoka ei vaikuta merkittävästi gefitinibin systeemiseen altistukseen. Gefitinibialtistus pieneni 47 % tutkimuksessa, johon osallistui terveitä vapaaehtoisia, ja jossa mahalaukun pH pidettiin yli arvon 5. Tämä johtui todennäköisesti gefitinibin heikentyneestä liukenemisestä mahalaukussa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

### Jakautuminen

Gefitinibin keskimääräinen jakaantumistilavuus vakiintuneessa (steady-state) tilanteessa on 1400 l, mikä viittaa siihen, että gefitinibi jakautuu laajalti kudoksiin. Sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 90-prosenttista. Gefitinibi sitoutuu seerumin albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin.

*In vitro* –tutkimustiedot viittaavat siihen, että gefitinibi on kalvoproteiini Pgp:n substraatti.

### Biotransformaatio

*In vitro* -tiedot osoittavat, että gefitinibin oksidatiiviseen metaboliaan vaikuttavat pääasiassa CYP3A4- ja CYP2D6 -isoentsyymit.

*In vitro* –tutkimukset viittaavat siihen, että gefitinibi estää vain vähän CYP2D6:ta. Gefitinibillä ei ole havaittu entsyymejä indusoivia vaikutuksia eläintutkimuksissa eikä minkään muun sytokromi-P450-entsyymin merkittävää estoa (*in vitro*).

Gefitinibin metabolia ihmisellä on laajaa. Viisi metaboliittia on tunnistettu eritteistä ja kahdeksan plasmasta. Päämetaboliitti on O-desmetyyligefitinibi, joka estää 14-kertaa heikommin EGFR:n

stimuloimaa solukasvua kuin gefitinibi, eikä sillä ole inhiboivaa vaikutusta tuumorisolujen kasvuun hiiressä. Sen vuoksi on pidetty epätodennäköisenä, että se myötävaikuttaisi gefitinibin kliiniseen aktiiviteettiin.

O-desmetyyligefitinibin muodostuminen on osoittautunut, *in vitro*, olevan CYP2D6-välitteistä. CYP2D6:n roolia gefitinibin metabolisessa puhdistumassa on arvioitu kliinisessä tutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla, jotka genotyyppitettiin CYP2D6 statuksen suhteen. Heikot metaboloijat eivät tuottaneet mitattavia O-desmetyyligefitinibin pitoisuuksia. Gefitinibialtistuksen erot olivat suuria sekä nopeilla että hitailla metaboloijilla ja altistustasot olivat osin päällekkäisiä, mutta keskimääräinen altistuminen gefitinibilille oli kaksinkertaista hitaiden metaboloijien ryhmässä. Suurempi keskimääräinen altistus henkilöillä, joilla CYP2D6 ei ole aktiivinen, saattaa olla kliinisesti merkittävä, koska haittavaikutuksilla on yhteys annokseen ja altistukseen.

### Eliminaatio

Gefitinibi erittyy pääasiassa metaboliitteina ulosteen kautta. Gefitinibin ja metaboliittien munuaispuhdistuma muodostaa alle 4 % annetusta annoksesta.

Syöpäpotilailla gefitinibin kokonaisplasmapuhdistuma on noin 500 ml/min ja keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on 41 tuntia. Gefitinibin kerran päivässä annostelu aiheuttaa 2-8-kertaisen kumuloitumisen siten, että steady-state –altistus saavutetaan 7-10 annoksen jälkeen. Steady-state –tilassa verenkierrossa olevat plasmapitoisuudet säilyvät tyypillisesti 2-3-kertaluokan sisällä 24 tunnin välein annosteltuna.

### *Erityisryhmät*

Syöpäpotilailla populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä ei ole havaittu suhdetta ennustetun *steady-state* –tason pienimmän pitoisuuden ja potilaan iän, painon, sukupuolen, etnisen alkuperän tai kreatiiniinipuhdistuman (yli 20 ml/min) välillä.

### *Maksan vajaatoiminta*

Faasin I avoimessa tutkimuksessa potilaat, joilla oli maksakirroosista johtuva lievä, keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokituksen mukaan) ja jotka saivat 250 mg gefitinibiä kerta-annoksena, systeemisen altistuksen havaittiin olevan kaikissa ryhmissä suurempi terveisiin verrokkeihin verrattuna. Potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta havaittiin keskimäärin 3,1-kertainen altistumisen suureneminen gefitinibilille. Yhdelläkään potilaalla ei ollut syöpää, kaikilla oli maksakirroosi ja joillakin hepatiitti. Systeemisen altistumisen lisääntymisellä saattaa olla kliinistä merkitystä, koska haittavaikutuksilla on yhteys annokseen ja altistukseen.

Gefitinibiä on arvioitu kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 41 potilasta, joilla oli kiinteä kasvain ja normaali maksan toiminta tai keskivaikea tai vaikea maksametastaaseista johtuva maksan vajaatoiminta (luokiteltu lähtötason ASAT:n, AFOS:n ja bilirubiinin Common Toxicity Criteria (CTC) -asteiden mukaisesti). Ilmeni, että päivittäisen gefitinibin annostelun (250 mg) jälkeen steady-state –tason saavuttamiseen kulunut aika, kokonaispuhdistuma plasmasta ( $C_{maxSS}$ ) ja steady-state- altistus ( $AUC_{24SS}$ ) olivat samankaltaisia potilailla, joiden maksan toiminta oli normaali, kuin potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta. Tiedot neljästä potilaasta, joilla oli maksametastaasien aiheuttama vaikea maksan vajaatoiminta viittaavat siihen, että steady-state –tason altistus näillä potilailla on myös vastaavanlainen kuin potilailla, joilla maksan toiminta on normaali.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Haittavaikutukset, joita ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta joita on todettu eläinkokeissa kliinistä käyttöä vastaavilla altistustasoilla ja jotka saattavat olla kliinisessä käytössä olennaisia, ovat seuraavat:

- sarveiskalvoepiteelin atrofia ja sarveiskalvon samentuma
- munuaisnystykuolio
- maksasolukuolio ja eosinofiilinen sinusoidien makrofagi-infiltraatio

Tiedot ei-kliinisistä (*in vitro*) tutkimuksista viittaavat siihen, että gefitinibi pystyy estämään sydämen aktiopotentiaalin repolarisaatioprosessia (esim. QT-aika). Kliininen kokemus ei ole osoittanut kausaalista suhdetta QT-ajan pidentymisen ja gefitinibin välillä.

Naarasrottien hedelmällisyyden havaittiin heikenevän 20 mg/kg vuorokausiannoksella.

Julkaistut tutkimukset ovat osoittaneet, että geneettisesti muunnelluille hiirille, joilta puuttuu EGFR-ekspressio, ilmaantui kehityshäiriöitä liittyen eri elimien, kuten iho, maha-suolikanava ja keuhkot, epiteliaaliseen kypsyttömyyteen. Kun gefitinibiä annosteltiin rotille organogeneesin aikana, sen ei havaittu vaikuttavan sikiönkehitykseen suurimmalla vuorokausiannoksella, 30 mg/kg, mutta kanilla sikiön paino pieneni 20 mg/kg ja sitä suuremmalla vuorokausiannoksella. Kummallakaan lajilla ei havaittu lääkeaineen aiheuttamia sikiön epämuodostumia. Kun lääkeainetta annosteltiin rotille koko raskauden ajan poikimiseen asti, poikasten eloonjääminen aleni 20 mg/kg vuorokausiannoksella.

Kun imettäville rotille annettiin oraalisesti C-14-gefitinibiä 14 vuorokauden ajan poikimisen jälkeen, maidon radioaktiivisuuspitoisuus oli 11-19 kertaa suurempi kuin veren.

Gefitinibillä ei ole havaittu genotoksisia vaikutuksia.

Rotilla tehdyssä kaksi vuotta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa todettiin sekä uros- että naarasrotilla pieni, mutta tilastollisesti merkitsevä hepatosellulaaristen adenoomien esiintyvyyden kasvu, sekä naarasrotilla mesenteristen imusolmukkeiden hemangiosarkoomien esiintyvyyden suureneminen pelkästään suurimmalla annoksella (10 mg/kg/vrk). Hepatosellulaarisia adenomia havaittiin myös kaksi vuotta kestäneissä karsinogeenisuustutkimuksissa hiirillä, ja niissä osoitettiin pieni löydöksen esiintyvyyden suureneminen uroshiirillä, jotka saivat keskisuuria annoksia, ja sekä uros- että naarashiirillä suurimmalla annoksella. Vaikutus oli tilastollisesti merkitsevä naarashiirillä, mutta ei uroshiirillä. Hiiriin ja rottiin vaikuttamattomat tasot eivät olleet rajattavissa kliinisen altistuksen yhteydessä mitattavista tasoista. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä.

*In vitro* -fototoksisuustutkimuksen tulokset osoittivat, että gefitinibi saattaa olla fototoksinen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Tabletin ydin*

Laktoosimonohydraatti  
Mikrokiteinen selluloosa (E460)  
Kroskarmelloosinatrium  
Povidoni (K-29-32) (E1201)  
Natriumlauryylisulfaatti  
Magnesiumstearaatti

#### *Tabletin päällys*

Hypromelloosi (E464)  
Makrogoli 300  
Titaanidioksidi (E171)  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Punainen rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**



4 vuotta.

#### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

10 tabletin perforoitu PVC/alumiinifolioläpipainopakkaus tai 10 tabletin perforoimaton PVC/alumiinifolioläpipainopakkaus.

Kotelossa on kolme läpipainoliuskaa alumiinifoliolaminaattikääreessä.

Pakkauskoko: 30 kalvopäällysteistä tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Ruotsi

### **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/09/526/001 perforoitu läpipainopakkaus

EU/1/09/526/002 perforoimaton läpipainopakkaus

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24. kesäkuuta 2009  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. huhtikuuta 2014

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu>

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Ruotsi

AstraZeneca UK Limited  
Macclesfield  
Cheshire SK10 2NA  
Iso-Britannia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportalissa.

## **D. EHDOT JA RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskienhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

IRESSA 250 mg kalvopäällysteiset tabletit  
gefitinibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 250 mg gefitinibiä.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia ja natriumia, katso pakkausselosteesta lisätietoja.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Ruotsi

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/09/526/001 perforoitu läpipainopakkaus  
EU/1/09/526/002 perforoimaton läpipainopakkaus

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

iressa

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS/ALUMIINIFOLIOLAMINAATTIKÄÄRE**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

IRESSA 250 mg tabletit  
gefitinib

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

AstraZeneca

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**



## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **IRESSA 250 mg kalvopäällysteiset tabletit** gefitinibi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä IRESSA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät IRESSA-valmistetta
3. Miten IRESSA-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. IRESSA-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä IRESSA on ja mihin sitä käytetään**

IRESSA sisältää gefitinibi-nimistä vaikuttavaa ainetta, joka estää epidermaaliseksi kasvutekijäreseptoriksi (EGFR) kutsutun proteiinin toimintaa. Tällä proteiinilla on vaikutusta syöpäsolujen kasvuun ja leviämiseen.

IRESSAa käytetään aikuisille ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon. Tässä syöpäsairaudessa muodostuu keuhkokudokseen pahanlaatuisia (syöpä-) soluja.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät IRESSA-valmistetta**

**Älä käytä IRESSA-valmistetta**

- jos olet allerginen gefitinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos imetat.

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat IRESSA-valmistetta

- jos sinulla on joskus ollut muita keuhkosairauksia. Jotkut niistä voivat pahentua IRESSA-hoidon aikana.
- jos sinulla on joskus ollut maksaan liittyviä ongelmia.

**Lapset ja nuoret**

IRESSAa ei ole tarkoitettu lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille.

**Muut lääkevalmisteet ja IRESSA**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

On erityisen tärkeää, että lääkäri tietää, jos käytät joitakin seuraavista lääkkeistä:

- fenytoiini tai karbamatsepiini (epilepsialääkkeitä)
- rifampisiini (tuberkuloosilääke)

- itrakonatsoli (sienitulehduslääke)
- barbituraatit (unilääke)
- mäkikuismaa sisältävä rohdosvalmiste (*Hypericum perforatum*, käytetään masennukseen ja levottomuuteen)
- protonipumpun estäjät, H<sub>2</sub>-antagonistit ja happoa neutraloivat lääkkeet (käytetään vatsahaavaan, ruuansulatusvaikeuksiin, närästyksen ja mahahapon vähentämiseen). Edellä mainitut lääkkeet saattavat vaikuttaa IRESSAn toimintaan.
- antikoagulantit, mukaan lukien varfariini (suun kautta otettava antikoagulantti eli veritulppien estolääke). Jos käytät tätä vaikuttavaa ainetta sisältävää lääkettä, lääkärisi voi määrätä sinulle verikokeita normaalia useammin.

Jos käytät jotain yllä olevista valmisteista tai jos olet epävarma asiasta, käänny lääkärin tai apteekin puoleen ennen kuin aloitat IRESSAn käytön.

### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

Ennen kuin otat tätä lääkettä kerro lääkärille, jos olet raskaana tai imetät tai jos suunnittelet raskautta. Koska IRESSAlla saattaa olla haitallisia vaikutuksia lapseen, raskautta tulisi välttää hoidon aikana.

Jos imetät, älä käytä IRESSAa. Tämä on lapsesi turvallisuuden vuoksi.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Saatat tuntea heikotusta Iressa-hoidon aikana. Jos näin käy, älä aja autoa tai käytä mitään työvälineitä tai koneita.

### **IRESSA sisältää laktoosia**

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

### **IRESSA sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten IRESSA-valmistetta käytetään**

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

- Suositeltu annos on yksi tabletti (250 mg) kerran päivässä.
- Ota tabletti joka päivä suunnilleen samaan aikaan.
- Voit ottaa tabletin ruuan kanssa tai tyhjään mahaan.
- Älä ota antasideja (happoa neutraloivia lääkkeitä) kahta tuntia ennen tai tuntia IRESSAn ottamisen jälkeen.

Jos sinun on vaikea niellä tablettia, liuota se puoleen lasilliseen hiilihapotonta vettä. Älä käytä liuottamiseen mitään muita nesteitä. Älä murskaa tablettia. Sekoita kunnes tabletti on liuennut veteen, mikä saattaa kestää jopa 20 minuuttia. Juo liuos välittömästi. Jotta saat varmasti koko lääkemäärän, lisää lasiin saman verran vettä ja juo neste.

### **Jos otat enemmän IRESSA-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos olet ottanut enemmän tabletteja kuin sinun pitäisi, ota heti yhteys lääkäriin tai apteekkiin.

### **Jos unohdat ottaa IRESSA-valmistetta**

Toimenpiteet riippuvat siitä, kuinka kauan on aikaa seuraavaan annokseen.

- Jos seuraavan annoksen ottamiseen on aikaa 12 tuntia tai enemmän, ota tabletti heti kun muistat. Ota sen jälkeen seuraava annos normaalisti.

- Jos seuraavan annoksen ottamiseen on aikaa alle 12 tuntia, älä ota unohtamaasi tablettia. Ota seuraava tabletti normaaliin aikaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta (kahta tablettia samaan aikaan) korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Ota heti yhteys lääkäriin, jos saat jonkun seuraavista haittavaikutuksista – saatat tarvita nopeasti lääkärinhoitoa:**

- allerginen reaktio (yleinen), erityisesti jos oireisiin liittyy turvonneet kasvat, huulet, kieli tai kurkku, nielemisvaikeudet, nokkosihottuma, nokkosrokko ja hengitysvaikeudet
- vaikea hengenahdistus tai äkillinen hengenahdistuksen paheneminen, johon voi liittyä yskää tai kuumetta. Tämä voi merkitä sitä, että sinulla on keuhkoissa tulehdus, jota kutsutaan interstitiaaliseksi keuhkosairaudeksi. Tämä saattaa koskettaa noin yhtä potilasta sadasta. Haittavaikutus voi olla henkeä uhkaava.
- vaikeat ihoreaktiot (harvinainen), jotka esiintyvät suurilla alueilla kehoa, mukaan lukien punoitus, kipu, haavaumat, rakkulat tai ihon kuoriutumisen. Myös muutokset huulissa, nenässä, silmissä ja sukupuolielimissä voivat olla mahdollisia.
- vaikean tai pitkään jatkuneen ripulin, oksentelun, pahoinvoinnin tai ruokahaluttomuuden aiheuttama elimistön kuivuminen (yleinen)
- silmävaivat (melko harvinainen), kuten kipu, punoitus, vetiset silmät, valoherkkyys, näkömuutokset tai sisäänpäin kasvavat silmäripset. Ne voivat olla oireita silmän pintaan (sarveiskalvoo) kehittyneestä haavaumasta.

**Kerro lääkärillesi mahdollisimman pian, jos sinulle ilmenee jokin seuraavista haittavaikutuksista:**

**Hyvin yleiset: voi esiintyä yli 1 käyttäjällä kymmenestä**

- ripuli
- oksentelu
- pahoinvointi
- ihoreaktiot, kuten aknetyyppinen ihottuma, johon voi joskus liittyä kutinaa ja ihon kuivumista ja/tai halkeilua
- ruokahaluttomuus
- voimattomuus
- punoittava tai aristava suu
- veren maksa-arvojen (alaniiniaminotransferaasi) suureneminen (todetaan verinäytteellä). Jos maksa-arvot suurenevät voimakkaasti, lääkärisi saattaa kehottaa sinua lopettamaan IRESSAn käytön.

**Yleiset: voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä kymmenestä**

- kuiva suu
- kuivat, punaiset tai kutiavat silmät
- punaiset tai kipeät silmäluomet
- kynsiongelmat
- hiustenlähtö
- kuume
- verenvuoto (kuten nenäverenvuoto tai verta virtsassa)
- valkuaista virtsassa (todetaan virtsanäytteellä)

- bilirubiinin ja muiden veren maksa-arvojen (aspartaattiaminotransferaasi) suureneminen (todetaan verinäytteellä). Jos maksa-arvot suurenevät voimakkaasti, lääkärisi saattaa kehottaa sinua lopettamaan IRESSAn käytön.
- veren kreatiniiniarvojen suureneminen. Tämä todetaan verinäytteellä (liittyy munuaisten toimintaan).
- virtsarakkotulehdus (kirvelyn tunne virtsatessa sekä tihentynyt virtsaamistarve).

**Melko harvinaiset: voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä sadasta**

- haimatulehdus, jonka oireina voivat olla esim. erittäin kova kipu ylävatsan alueella ja vaikea pahoinvointi ja oksentelu
- maksatulehdus. Oireita voivat olla yleinen huonovointisuus, mahdollinen keltatauti (ihon ja silmien kellastuminen). Tämä haittavaikutus on melko harvinainen, mutta joitakin kuolemantapauksia on ollut.
- ruoansulatuskanavan puhkeama
- kämmenten ja jalkapohjien ihoreaktio mukaan lukien pistely, tunnottomuus, kipu, turvotus tai punoitus (tunnetaan nimellä palmoplantaarinen erytrodysestesia -oireyhtymä tai käsi-jalkaoireyhtymä).

**Harvinaiset: voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä tuhannesta**

- ihon verisuonten tulehdus. Tämä voi ilmetä ruhjevammoina iholla tai ihottumana, joka ei vaalene.
- verenvuotoinen virtsarakkotulehdus (kirvelyn tunne virtsatessa, tihentynyt virtsaamistarve ja verta virtsassa).

**Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

**5. IRESSA-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa, läpipainopakkauksessa sekä alumiinikääreessä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

**6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

**Mitä IRESSA sisältää**

- Vaikuttava aine on gefitinibi. Yksi tabletti sisältää 250 mg gefitinibiä.
- Muut aineet (apuaaineet) ovat laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa (E460), kroskarmelloosinatrium, povidoni (K-29-32) (E1201), natriumlauryylisulfaatti, magnesiumstearaatti, hypromelloosi (E464), makrogoli 300, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172).

## **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

IRESSA on pyöreä ruskea tabletti, jossa toisella puolella on painatus ”IRESSA 250”, toinen puoli on sileä.

IRESSA on pakattu 30 tabletin läpipainopakkauksiin. Läpipainopakkaus voi olla perforoitu tai perforoimaton.

### **Myyntiluvan haltija**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Ruotsi

### **Valmistaja**

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Ruotsi

AstraZeneca UK Limited  
Macclesfield  
Cheshire, SK10 2NA  
Iso-Britannia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### **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

### **Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

### **España**

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

### **Polska**

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

**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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>