

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

IRESSA 250 mg, filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 250 mg gefitinib.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 163,5 mg laktose (som monohydrat).

Hver tablett inneholder 3,86 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Tablettene er brune, runde, bikonvekse, merket med "IRESSA 250" på ene siden og med glatt overflate på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

IRESSA er indisert som monoterapi for behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med aktiverende mutasjoner i EGFR-TK (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med IRESSA skal startes og følges opp av en lege som har erfaring med bruk av kreftbehandlinger.

Dosering

Anbefalt dosering av IRESSA er én 250 mg tablett daglig. Dersom en dose glemmes, skal den tas så snart pasienten husker den. Dersom det er mindre enn 12 timer til neste dose, skal pasienten ikke ta den glemte dosen. Pasienter skal ikke ta en dobbelt dose (to doser på samme tid) som erstatning for glemte dose.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av IRESSA hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det er ingen relevant bruk av gefitinib i den pediatrike populasjonen ved indikasjon av NSCLC.

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B eller C) på grunn av cirrhose har økt plasmakonsentrasjon av gefitinib. Disse pasientene skal monitoreres nøye for uønskede medisinske hendelser. Plasmakonsentrasjoner økte ikke hos pasienter med økt aspartattransaminase (AST), alkalisk fosfatase eller bilirubin på grunn av levermetastaser (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon ved kreatinin clearance > 20 ml/min. Kun begrensede data er tilgjengelig hos pasienter med kreatinin clearance ≤ 20 ml/min og forsiktighet er anbefalt hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

Eldre

Ingen dose justering er nødvendig på bakgrunn av pasientens alder (se pkt. 5.2).

CYP2D6 langsomme omsettere (poor metabolizers)

Ingen spesifikk dosetilpasning er anbefalt hos pasienter kjent som homozygot CYP2D6 langsomme omsettere, men disse pasientene skal monitoreres nøye for bivirkninger (se pkt. 5.2).

Dosejustering på grunn av toksisitet

Pasienter med dårlig tolerert diaré eller med hudbivirkninger kan håndteres ved å gis et kort (opptil 14 dager) avbrudd i behandlingen, etterfulgt av gjenoppstart av dosen på 250 mg (se pkt. 4.8). For pasienter som ikke tåler behandling etter avbrudd i terapi, skal behandling med gefitinib seponeres og alternativ behandling bør vurderes.

Administrasjonsmåte

Tabletten kan tas oralt med eller uten mat, til omtrent samme tid hver dag. Tabletten kan svelges hel med litt vann eller hvis dosering av hel tablett ikke er mulig, kan tablettene løses opp i vann (uten kullsyre). Ingen andre væsker skal brukes. Uten å knuse den, legg tabletten i et halvt glass drikkevann. Rør rundt i glasset nå og da til tabletten er henfalt (dette kan ta opptil 20 minutter). Oppløsningen skal drikkes umiddelbart etter at tabletten har løst seg opp (det vil si innen 60 minutter). Skyll glasset med et halvt glass vann og drikk så dette vannet. Oppløsningen kan også administreres via en nasogastrisk eller gastrostomi sonde.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Når IRESSA vurderes som en behandling av lokalavansert eller metastatisk NSCLC er det viktig at man prøver å undersøke EGFR-mutasjonstatus i tumorvevet for alle pasienter. Dersom en celleprøve fra tumor ikke er mulig å vurdere kan sirkulerende tumor DNA (ctDNA) fra en blodprøve (plasma) brukes.

Kun robuste, pålitelige og sensitive test(er) som er vist anvendbare for å bestemme EGFR-mutasjonsstatus i tumorer eller ctDNA bør brukes for å unngå falske negative eller falske positive målinger (se pkt. 5.1).

Interstitiell lungesykdom (ILS)

ILS, som kan oppstå akutt, har vært observert hos 1,3 % av pasienter som får gefitinib, og enkelte tilfeller har vært fatale (se pkt. 4.8). Hvis pasienter opplever forverring av respiratoriske symptomer som dyspné, hoste og feber, bør behandlingen med IRESSA avbrytes og undersøkelser av pasienten raskt igangsettes. Hvis ILS bekreftes, bør IRESSA seponeres og pasienten gis adekvat behandling.

I en japansk farmakoepidemiologisk case control-studie hos 3159 pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som fikk gefitinib eller kjemoterapi og som ble fulgt opp i 12 uker, ble følgende risikofaktorer for å utvikle ILS (uavhengig av hvorvidt pasienten fikk IRESSA eller kjemoterapi) identifisert: røyking, dårlig funksjonstilstand ($PS \geq 2$), CT-undersøkelse som viser redusert normal lunge ($\leq 50\%$), nylig diagnostisert NSCLC (< 6 måneder), pre-eksisterende ILS, alder (≥ 55 år) og samtidig hjertesykdom. En økt risiko for ILS med gefitinib relativt til kjemoterapi ble sett primært

under de første 4 ukene av behandlingen (justert OR 3,8; 95 % KI 1,9 til 7,7); deretter var den relative risikoen lavere (justert OR 2,5; 95 % KI 1,1 til 5,8). Risiko for død blant pasienter som utviklet ILS under behandling med IRESSA eller kjemoterapi var høyere hos pasienter med følgende risikofaktorer: røyking, CT-undersøkelse som viser redusert normal lunge ($\leq 50\%$), pre-eksisterende ILS, alder (≥ 65 år) og store områder ($\geq 50\%$) som adheerer til pleura.

Levertoksisitet og nedsatt leverfunksjon

Selv om unormaliteter ved leverfunksjonstester (inkludert økning av alaninaminotransferase, aspartataminotransferase, bilirubin) har blitt observert, er det mindre vanlig ved uttrykk som hepatitt (se pkt. 4.8). Det har vært enkelte rapporter om leversvikt som i noen tilfeller hadde dødelig utgang. På grunnlag av dette anbefales jevnlig tester av leverfunksjon. Gefitinib skal brukes med forsiktighet ved mild til moderat endret leverfunksjon. Seponering bør overveies hvis endringene er store.

Nedsatt leverfunksjon på grunn av cirrhose har vist seg å føre til økt plasmakonsentrasjon av gefitinib (se pkt. 5.2).

Interaksjoner med andre legemidler

CYP3A4-induktorer kan øke metabolismen av gefitinib og senke plasmakonsentrasjonen av gefitinib. Derfor kan samtidig bruk av CYP3A4-induktorer (f.eks. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, barbiturater eller naturlegemidler som inneholder johannesurt/*Hypericum perforatum*) redusere effekten av behandling med gefitinib, og skal derfor unngås (se pkt. 4.5).

Hos individuelle pasienter som er CYP2D6 langsomme omsettere, kan behandling med en potent CYP3A4-hemmer føre til økte plasmanivåer av gefitinib. Ved oppstart av behandling med en CYP3A4-hemmer skal pasienter monitoreres nøye for bivirkninger av gefitinib (se pkt. 4.5).

Økning av internasjonal normalisert ratio (INR) og/eller blødninger har blitt rapportert hos enkelte pasienter som behandles med warfarin sammen med gefitinib (se pkt. 4.5). Pasienter som behandles med warfarin og gefitinib samtidig bør monitoreres jevnlig for endringer i protrombintid (PT) eller INR.

Legemidler som forårsaker signifikant og vedvarende økning i gastrisk pH, slik som protonpumpehemmere og H₂-antagonister, kan redusere biotilgjengeligheten og plasmakonsentrasjonen av gefitinib, og kan derfor redusere effekten. Dersom antacida tas jevnlig tett opp til administrasjon av gefitinib, kan dette ha samme effekt (se pkt. 4.5 og 5.2).

Data fra kliniske fase II-studier der gefitinib og vinorelbin ble brukt samtidig antyder at gefitinib kan øke nøytropeni-effekten av vinorelbin.

Laktose

IRESSA inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

IRESSA inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som "natriumfritt".

Ytterligere forsiktighetsregler ved bruk

Pasienter skal oppfordres til å oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart dersom de opplever alvorlig eller vedvarende diaré, kvalme, oppkast eller anoreksi da disse indirekte kan føre til dehydrering. Disse symptomene bør håndteres slik det er klinisk indisert (se pkt. 4.8).

Pasienter som har tegn og symptomer som kan tyde på keratitt som akutt eller forverring av: øyebetennelse, lakrimasjon, lysømfintlighet, tåkesyn, øyesmerter og/eller rødt øye skal straks henvises til en spesialist i oftalmologi.

Dersom diagnosen ulcerøs keratitt blir bekreftet, bør behandling med gefitinib avbrytes. Dersom symptomene ikke forsvinner eller dersom symptomene kommer tilbake ved reintroduksjon av gefitinib, bør permanent seponering vurderes.

I en klinisk fase I/II-studie som undersøkte behandling med gefitinib og stråleterapi hos barn og ungdom nylig diagnostisert med hjernestammegliom eller inkomplett resektert supratentorialt malignt gliom, ble 4 tilfeller (1 fatalt) av CNS-blødninger rapportert blant 45 inkluderte pasienter. Et annet tilfelle av CNS-blødning har blitt rapportert hos et barn med ependymom fra en studie med gefitinib alene. En økt risiko for cerebral blødning hos voksne pasienter med NSCLC som behandles med gefitinib har ikke blitt fastslått.

Gastrointestinal perforering har blitt rapportert hos pasienter som tar gefitinib. I de fleste tilfellene er dette forbundet med andre kjente risikofaktorer inkludert samtidig medisinerings slik som steroider eller NSAIDs, underliggende tidligere GI ulcerasjon, alder, røyking eller metastaser i tarmen på perforeringsstedene.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metabolismen av gefitinib skjer via cytokrom P450 isoenzymet CYP3A4 (hovedsakelig) og via CYP2D6.

Aktive substanser som kan øke plasmakonsentrasjonen av gefitinib

In vitro-studier har vist at gefitinib er et substrat for p-glykoprotein (Pgp). Tilgjengelige data antyder ingen kliniske konsekvenser av dette *in vitro* funnet.

Substanser som hemmer CYP3A4 kan senke clearance av gefitinib. Samtidig administrasjon med potente hemmere av CYP3A4 aktivitet (f.eks ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, protease hemmere, klaritromycin, telithromycin) kan øke plasmakonsentrasjonen av gefitinib. Denne økningen kan være klinisk relevant, da bivirkninger er relatert til dose og eksponering. Økningen kan være høyere hos enkelte pasienter som er CYP2D6 langsomme omsettere. Forbehandling med itrakonazol (en potent CYP3A4-hemmer) resulterte i en 80 % økning av gjennomsnittlig AUC for gefitinib hos friske frivillige. I situasjoner med samtidig behandling med potente hemmere av CYP3A4, skal pasienten monitoreres nøye med hensyn på gefitinib bivirkninger.

Det foreligger ingen data på samtidig behandling med hemmere av CYP2D6, men potente hemmere av dette enzymet kan føre til økt plasmakonsentrasjon av gefitinib i CYP2D6 raske omsettere (extensive metabolizers) med ca en fordobling (se pkt. 5.2). Dersom samtidig behandling med potente CYP2D6 hemmere blir innledet, skal pasienten monitoreres nøye med hensyn på gefitinib bivirkninger.

Aktive substanser som kan redusere plasmakonsentrasjonen av gefitinib

Substanser som inducerer CYP3A4 aktivitet kan øke metabolismen og senke plasmakonsentrasjonen av gefitinib og dermed redusere effekten av gefitinib. Samtidig bruk av legemidler som inducerer CYP3A4 (f.eks fenytoin, karbamazepin, rifampicin, barbiturater eller johannesurt, *Hypericum perforatum*) skal unngås. Forbehandling med rifampicin (en kjent CYP3A4-induktor) hos friske frivillige reduserte gjennomsnittlig AUC for gefitinib med 83 % (se pkt. 4.4).

Substanser som fører til signifikant vedvarende økning av gastrisk pH kan redusere plasmakonsentrasjonen av gefitinib og dermed redusere effekten av gefitinib. Høye doser av korttidsvirkende antacida kan ha en lignende effekt dersom de jevnlig tas tett opp til administrasjon av gefitinib. Samtidig administrering av ranitidin i doser som medførte vedvarende økning av gastrisk pH ≥ 5 resulterte i en 47 % reduksjon av gjennomsnittlig AUC for gefitinib hos friske frivillige (se pkt. 4.4 og 5.2).

Virkestoff som kan få plasmakonsentrasjonen forandret av gefitinib

In vitro-studier har vist at gefitinib har begrenset potensial for å hemme CYP2D6. I en klinisk studie ble gefitinib gitt samtidig med metoprolol (et CYP2D6 substrat). Dette resulterte i en 35 % økning i

eksponering av metoprolol. En slik økning kan potensielt være relevant for CYP2D6 substrater med smalt terapeutisk vindu. Når bruk av CYP2D6 substrater vurderes i kombinasjon med gefitinib, skal en dosemodifisering av CYP2D6 substratet vurderes, spesielt for produkter med smalt terapeutisk vindu.

Gefitinib hemmer transportproteinene BCRP *in vitro*, men den kliniske relevans av dette funnet er ikke kjent.

Andre potensielle interaksjoner

INR økninger og/eller blødninger har vært rapportert hos pasienter som samtidig behandles med warfarin (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide

Kvinner som kan bli gravide skal rådes til ikke å bli gravide under behandling.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av gefitinib hos gravide. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Den potensielle risiko for mennesker er ukjent. IRESSA skal ikke brukes under graviditet dersom det ikke er strengt nødvendig.

Amming

Det er ukjent om gefitinib utskilles i morsmelk hos mennesker. Gefitinib og metabolitter av gefitinib akkumuleres i melk hos diegivende rotter (se pkt. 5.3). Gefitinib er kontraindisert ved amming, og derfor skal amming opphøre ved behandling med gefitinib (se pkt. 4.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Asteni er rapportert under behandling med gefitinib. Pasienter med dette symptomet bør derfor vise forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av bivirkninger

I samleanalysen fra kliniske fase III-studier ISEL, INTEREST og IPASS (2462 pasienter behandlet med IRESSA) er de hyppigst rapporterte bivirkningene diaré og hudreaksjoner (inkludert utslett, akne, tørr hud og pruritus), som oppstår hos mer enn 20 % av pasientene. Bivirkningene oppstår vanligvis innen den første måneden av behandlingen og er vanligvis reversible. Rundt 8 % av pasientene fikk alvorlige bivirkninger ("common toxicity criteria" (CTC) grad 3 eller 4). Omtrent 3 % av pasientene avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger.

Interstitiell lungesykdom (ILS) har forekommet hos 1,3 % av pasientene, ofte alvorlig (CTC grad 3-4). Fatale tilfeller er rapportert.

Liste over bivirkninger i tabellform

Sikkerhetsprofilen presentert i tabell 1 er, der det er mulig, basert på kliniske studier og erfaringer med gefitinib etter lansering. Bivirkninger har blitt fordelt i de forskjellige frekvenskategoriene i tabell 1 basert på insidensen av sammenlignbare rapporter om bivirkninger i samleanalysen fra kliniske fase III-studier ISEL, INTEREST og IPASS (2462 pasienter behandlet med IRESSA).

Frekvenser av bivirkninger er definert som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Bivirkninger

Bivirkninger inndelt etter organklassesystem og frekvens		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Anoreksi, mild eller moderat (CTC grad 1 eller 2)
Øyesykdommer	Vanlige	Konjunktivitt, blefaritt, og tørre øyne*, hovedsaklig mild (CTC grad 1)
	Mindre vanlige	Korneaerosjon, reversibel og enkelte ganger assosiert med avvikende vekst av øyevipper
		Keratitt (0,12 %)
Karsykdommer	Vanlige	Blødninger, som neseblødning og hematuri
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Interstitiell lungesykdom (1,3 %), ofte alvorlig (CTC grad 3-4). Fatale tilfeller er rapportert
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré, oftest mild eller moderat (CTC grad 1 eller 2)
		Oppkast, oftest mild eller moderat (CTC grad 1 eller 2)
		Kvalme, oftest mild (CTC grad 1)
		Stomatitt, hovedsakelig mild (CTC grad 1)
	Vanlige	Dehydrering, som følge av diaré, kvalme, oppkast eller anoreksi
		Munntørrehet*, hovedsaklig mild (CTC grad 1)
Mindre vanlige	Pankreatitt	
	Gastrointestinal perforering	
Sykdommer i lever og galleveier	Svært vanlige	Økning i alaninaminotransferase, hovedsaklig mild til moderat
	Vanlige	Økning i aspartataminotransferase, hovedsaklig mild til moderat
		Økning i total bilirubin, hovedsaklig mild til moderat
Mindre vanlige	Hepatitt**	
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Hudreaksjoner, hovedsaklig mild eller moderat (CTC grad 1 eller 2) pussfylt utslett, noen ganger kløende med tørr hud inkl. sprukken hud, på en erytematøs overflate
		Neglsykdommer
	Vanlige	Håravfall
		Allergiske reaksjoner (1,1 %), inkludert angioødem og urtikaria

	Sjeldne	Bulløs tilstand inkl. toksisk epidermal nekrolyse, Stevens Johnson syndrom og erytema multiforme
		Kutan vaskulitt
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Asymptomatisk økning av kreatinin verdien i blod
		Proteinuri
		Cystitt
	Sjeldne	Hemoragisk cystitt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Asteni, hovedsaklig mild (CTC grad 1)
	Vanlige	Feber

Frekvensen av bivirkninger relatert til unormale laboratorie verdier er basert på pasienter med en endring fra "baseline" på 2 eller flere CTC grader i de relevante laboratorie parametre.

* Denne bivirkningen kan oppstå i forbindelse med andre tørre tilstander (hovedsaklig hudreaksjoner) sett under behandling med gefitinib.

** Dette inkluderer enkelte rapporter om leversvikt som i noen tilfeller hadde dødelig utgang.

Interstitiell lungesykdom (ILS)

I INTEREST-studien var insidensen av ILS-hendelser 1,4 % (10) pasienter i gefitinib gruppen versus 1,1 % (8) pasienter i docetaxel gruppen. En ILS-hendelse var fatal, og denne forekom hos en pasient som fikk gefitinib behandling.

I ISEL-studien var insidensen av ILS-hendelser i totalpopulasjonen ca 1 % i begge behandlingsarmer. Størsteparten av de rapporterte ILS-hendelsene var fra pasienter med asiatisk etnisitet, og ILS-insidensen blant pasienter med asiatisk etnisitet som fikk behandling med gefitinib og placebo var henholdsvis ca 3 % og 4 %. Ett ILS-tilfelle var fatalt, og dette oppsto hos en pasient som fikk placebo.

I en overvåkningsstudie etter lansering i Japan (3350 pasienter) var andelen ILS-hendelser hos pasienter som ble behandlet med gefitinib 5,8 %. Andelen av ILS-hendelser med fatalt utfall var 38,6 %.

I en åpen klinisk fase III-studie (IPASS) med 1217 pasienter der man sammenlignet IRESSA med karboplatin/paklitaxel kjemoterapi i 1. linje behandling av selekterte pasienter med avansert NSCLC i Asia, var insidensen av ILS hendelser 2,6 % i behandlingsarmen med IRESSA versus 1,4 % i behandlingsarmen med karboplatin/paklitaxel.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk behandling ved overdosering av gefitinib. I kliniske fase I-studier ble imidlertid et begrenset antall pasienter behandlet med daglige doser opp til 1000 mg. Økning i frekvens og alvorlighetsgrad av enkelte bivirkninger ble observert, hovedsaklig diaré og utslett. Overdoseassosierte bivirkninger bør behandles symptomatisk, særlig bør alvorlig diaré behandles som klinisk indisert. I en studie ble et begrenset antall pasienter behandlet ukentlig med doser fra 1500 mg til 3500 mg. I denne studien økte ikke IRESSA-eksponeringen med økende dose. Bivirkningene var for det meste milde til moderate i alvorlighetsgrad og var i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen til IRESSA.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere; ATC-kode: L01XE02

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter.

Cellevekst og proliferasjon for normale celler og kreftceller er i hovedsak drevet av epidermal vekstfaktor (Epidermal Growth Factor, EGF) og reseptoren (EGFR [HER1; ErbB1]). En aktiverende mutasjon i EGFR er en viktig faktor som fremmer tumorcellevekst, blokkering av apoptose, økning i produksjonen av angiogenetiske faktorer og fasilitering av metastatiske prosesser i en kreftcelle.

Gefitinib er et lite molekyl som selektivt hemmer epidermal vekstfaktorreseptor med tyrosinkinaseaktivitet og er en effektiv behandling for pasienter som har svulster med aktiverende mutasjoner i EGFR tyrosinkinase-domenet uavhengig av terapilinje. Ingen klinisk relevant aktivitet er vist hos pasienter med kjent EGFR-mutasjonsnegative svulster.

Vanlige aktiverende EGFR-mutasjoner (ekson 19 delesjoner; L858R) har robuste responsdata som understøtter følsomhet for gefitinib, som en progresjonsfri overlevelse med HR (95 % KI) på 0,489 (0,336, 0,710) for gefitinib mot behandling med to kjemoterapeutika [WJTOG3405]. Responsdata for gefitinib er mer sparsom hos pasienter med tumorer som inneholder mindre vanlige mutasjoner. Tilgjengelige data indikerer at G719X, L861Q og S7681 er følsomme mutasjoner, mens T790M alene eller ekson 20 insersjoner alene er resistensmekanismer.

Resistens

De fleste NSCLC tumorer med sensibiliserende EGFR-kinase mutasjoner vil etter hvert utvikle resistens ved behandling med IRESSA, med en median tid til sykdomsprogresjon på 1 år., Hos ca. 60 % av tilfellene, er resistens assosiert med en sekundær T790M-mutasjon der EGFR TKI rettet mot T790M kan vurderes som neste behandlingsalternativ. Andre potensielle resistensmekanismer som har blitt rapportert etter behandling med EGFR-signalblokkerende midler, inkluderer å omgå signaleringen som HER2- og MET-genamplifikasjon og PIK3CA-mutasjoner. I 5-10 % av tilfellene er det også blitt rapportert fenotypisk forandring til småcellet lungekreft.

Sirkulerende tumor DNA (ctDNA)

I IFUM-studien ble mutasjonsstatus undersøkt i prøver fra tumor og ctDNA-plasma ved hjelp av Therascreen EGFR RGQ PCR kit (Qiagen). Både ctDNA- og tumor-prøver kunne vurderes for 652 pasienter av 1060 screenede pasienter. Den objektive responsraten (ORR) hos de pasientene som var tumor- og ctDNA-mutasjonspositive var 77 % (95 % KI 66 % til 86 %) og hos de som kun var tumor-mutasjonspositive var ORR lik 60 % (95 % KI 44 % til 74 %).

Tabell 2 Oppsummering av mutasjonsstatus for tumor- og ctDNA-prøver ved "baseline" for alle pasienter som ble screenet og der begge prøver kunne vurderes.

Mål	Definisjon	IFUM andel % (KI)	IFUM N
Sensitivitet	Andel av tumor M+ som er M+ ved ctDNA	65,7 (55,8, 74,7)	105
Spesifisitet	Andel av tumor M- som er M- ved ctDNA	99,8 (99,0, 100,0)	547

Disse dataene er i samsvar med den på forhånd planlagte eksplorative undergruppeanalysen av japanske pasienter i IPASS-studien (Goto 2012). Her ble ctDNA hentet fra serum, ikke plasma, og brukt til å analysere EGFR-mutasjoner ved hjelp av EGFR Mutation Test Kit (DxS) (n=86). I denne studien var sensitiviteten på 43,1 % og spesifisiteten var på 100 %.

Klinisk effekt og sikkerhet

Førstelinjebehandling

Den randomiserte fase III-studien i førstelinje, IPASS-studien, ble utført med pasienter fra Asia¹ med avansert (stadium IIIB eller IV) NSCLC med adenokarsinom-histologi, og som var tidligere røykere som hadde røkt lite (sluttet å røyke ≥ 15 år siden og røykte ≤ 10 pakke år) eller aldri røykere (se Tabell 3).

¹Kina, Hong Kong, Indonesia, Japan, Malaysia, Filippinene, Singapore, Taiwan og Thailand.

Tabell 3 Effekttutfall for gefitinib versus karboplatin/paklitaksel fra IPASS-studien

Populasjon	N	Objektive respons rater og 95% KI for forskjeller mellom behandlingene ^a	Primært endepunkt Progresjonsfri overlevelse (PFS) ^{a,b}	Total overlevelse ^{ab}
Total	1217	43,0 % vs 32,2 % [5,3 %, 16,1 %]	HR 0,74 [0,65, 0,85] (5,7 m vs 5,8 m) p<0,0001	HR 0,90 [0,79, 1,02] 18,8 m vs 17,4 m p=0,1087
EGFR mutasjons-positive	261	71,2 % vs 47,3 % [12,0 %, 34,9 %]	HR 0,48 [0,36, 0,64] 9,5 m vs 6,3 m p<0,0001	HR 1,00 [0,76, 1,33] 21,6 m vs 21,9 m
EGFR mutasjons-negative	176	1,1 % vs 23,5 % [-32,5 %, -13,3 %]	HR 2,85 [2,05, 3,98] 1,5 m vs 5,5 m p<0,0001	HR 1,18 [0,86, 1,63] 11,2 m vs 12,7 m
EGFR-mutasjon ukjent	780	43,3 % vs 29,2 % [7,3 %, 20,6 %]	HR 0,68 [0,58 to 0,81] 6,6 m vs 5,8 m p<0,0001	HR 0,82 [0,70 to 0,96] 18,9 m vs. 17,2 m

a Verdier presentert er for IRESSA versus karboplatin/paklitaksel.

b "m" er medianer i måneder. Tall i klammer er 95 % konfidens intervall for HR

N Antall pasienter randomisert

HR Hazard ratio (hazard ratio < 1 favoriserer IRESSA)

Livskvalitetsresultater varierte avhengig av EGFR-mutasjonstatus. Hos EGFR-mutasjonspositive pasienter opplevde signifikant flere pasienter behandlet med IRESSA forbedring i livskvalitet og lungkreftsymptomer versus pasienter behandlet med karboplatin/paklitaksel (se Tabell 4).

Tabell 4 Livskvalitetsutfall for gefitinib versus karboplatin/paklitaksel fra IPASS-studien

Populasjon	N	FACT-L QoL-forbedringsrate ^a %	LCS-symptomer forbedringsrate ^a %
Total	1151	(48,0 % vs 40,8 %) p=0,0148	(51,5 % vs 48,5 %) p=0,3037
EGFR mutasjons-positive	259	(70,2 % vs 44,5 %) p<0,0001	(75,6 % vs 53,9 %) p=0,0003
EGFR mutasjons-negative	169	(14,6 % vs 36,3 %) p=0,0021	(20,2 % vs 47,5 %) p=0,0002

"Trial outcome index" resultater støttet FACT-L og LCS-resultater

a Verdier presentert er for IRESSA versus karboplatin/paklitaksel.

N Antall pasienter evaluerbare for livskvalitetsanalyser

QoL Livskvalitet (Quality of Life)

FACT-L Functional assessment of cancer therapy-lung

LCS Lung cancer subscale

I IPASS-studien viste IRESSA svært god PFS, ORR, QoL og lindring av symptomer uten noen signifikant forskjell i total overlevelse sammenliknet med karboplatin/paklitaksel hos tidligere ubehandlede pasienter med lokalt fremskreden eller metastaserte NSCLC der tumorene inneholdt aktiverte mutasjoner av EGFR tyrosin kinase.

Tidligere behandlede pasienter

Den randomiserte fase III-studien INTEREST ble utført hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC som tidligere hadde fått platinumbasert kjemoterapi. Det ble ikke observert noen statistisk signifikant forskjell mellom gefitinib og docetaksel (75 mg/m²) for total overlevelse, progresjonsfri overlevelse og objektiv responsrate i totalpopulasjonen (se Tabell 5).

Tabell 5 Effekttutfall for gefitinib versus docetaksel fra INTEREST-studien

Populasjon	N	Objektive responsrater og 95 % KI for forskjeller mellom behandlinger ^a	Progresjonsfri overlevelse ^{ab}	Primært endepunkt total overlevelse ^{ab}
Total	1466	9,1 % vs 7,6 % [-1,5 %, 4,5 %]	HR 1,04 [0,93, 1,18] 2,2 m vs 2,7 m p=0,4658	HR 1,020 [0,905, 1,150] ^c 7,6 m vs 8,0 m p=0,7332
EGFR mutasjons-positive	44	42,1 % vs 21,1 % [-8,2 %, 46,0 %]	HR 0,16 [0,05, 0,49] 7,0 m vs 4,1 m p=0,0012	HR 0,83 [0,41, 1,67] 14,2 m vs 16,6 m p=0,6043
EGFR mutasjons-negative	253	6,6 % vs 9,8 % [-10,5 %, 4,4 %]	HR 1,24 [0,94, 1,64] 1,7 m vs 2,6 m p=0,1353	HR 1,02 [0,78, 1,33] 6,4 m vs 6,0 m p=0,9131
Asiater ^c	323	19,7 % vs 8,7 % [3,1 %, 19,2 %]	HR 0,83 [0,64, 1,08] 2,9 m vs 2,8 m p=0,1746	HR 1,04 [0,80, 1,35] 10,4 m vs 12,2 m p=0,7711
Ikke-Asiater	1143	6,2 % vs 7,3 % [-4,3 %, 2,0 %]	HR 1,12 [0,98, 1,28] 2,0 m vs 2,7 m p=0,1041	HR 1,01 [0,89, 1,14] 6,9 m vs 6,9 m p=0,9259

a Verdier presentert er for IRESSA versus docetaksel.

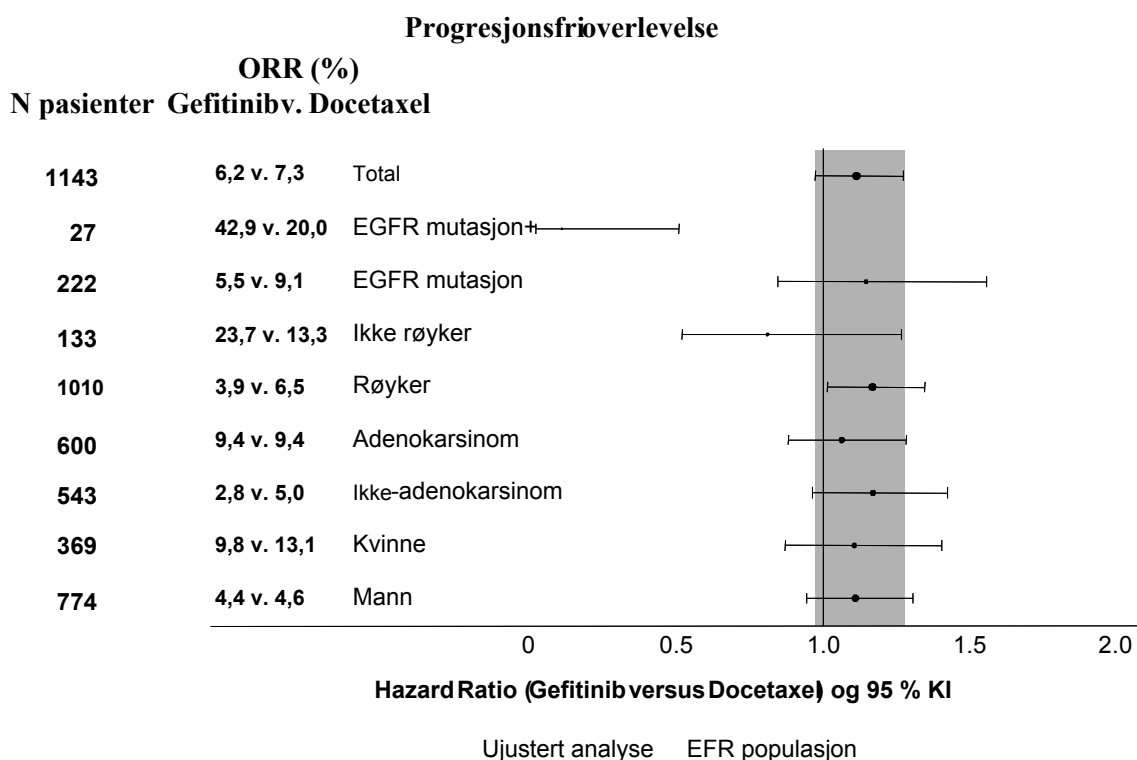
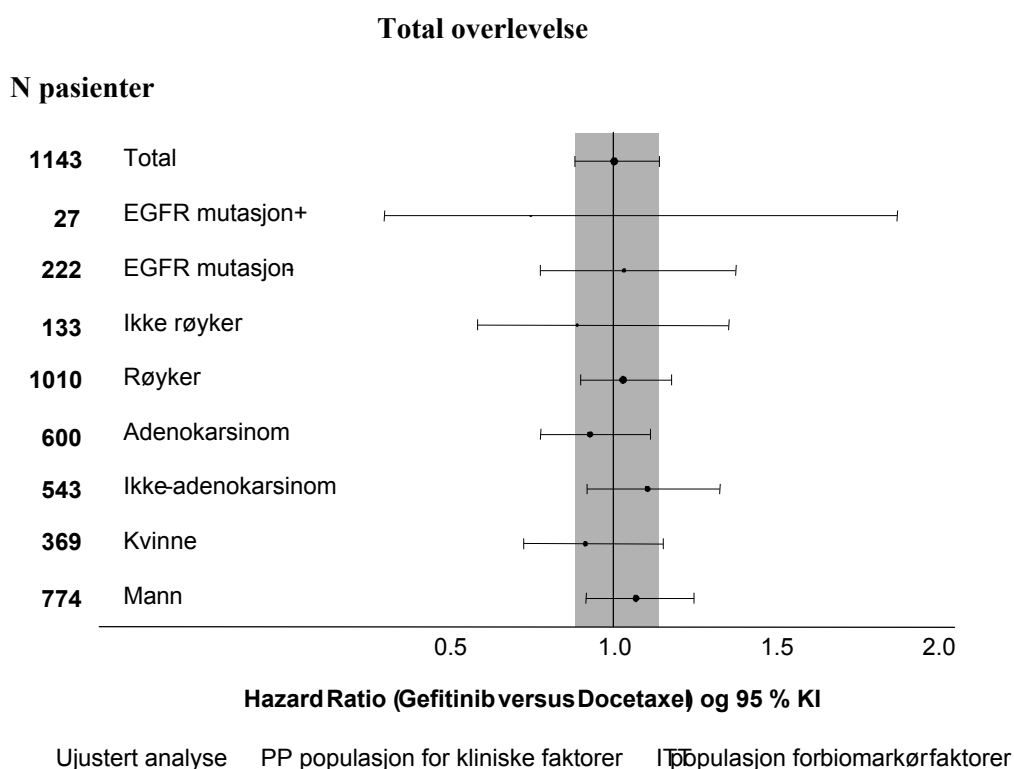
b "m" er median i måneder. Tall i klammer er 96 % konfidensintervall for totaloverlevelse HR i totalpopulasjonen, ellers 95 % konfidensintervall for HR

c Konfidensintervall helt under non-inferiority margin på 1,154

N Antall pasienter randomisert.

HR Hazard ratio (hazard ratio < 1 favoriserer IRESSA)

Figur 1 og 2 Utfall av effekt i undergrupper av ikke-asiatiske pasienter i INTEREST-studien (N pasienter = Antall pasienter randomisert)



Den randomiserte fase III-studien ISEL ble utført hos pasienter med avansert NSCLC som hadde mottatt en eller to tidligere kjemoterapiregimer og var refraktære eller intolerante for sitt siste regime. Gefitinib pluss “best supportive care” ble sammenlignet med placebo pluss “best supportive care”. IRESSA forlenget ikke overlevelse i totalpopulasjonen. Overlevelsesutfall varierte på bakgrunn av røykestatus og etnisitet (se Tabell 6).

Tabell 6 Effektutfall for gefitinib versus placebo fra ISEL-studien

Populasjon	N	Objektive respons rater og 95 % KI for forskjeller mellom behandlinger ^a	Tid til behandlingssvikt ^{ab}	Primært endepunkt total overlevelse ^{a bc}
Total	1692	8,0 % vs 1,3 % [4,7 %, 8,8 %]	HR 0,82 [0,73, 0,92] 3,0 m vs 2,6 m p=0,0006	HR 0,89 [0,77, 1,02] 5,6 m vs 5,1 m p=0,0871
EGFR mutasjons- positive	26	37,5 % vs 0 % [-15,1 %, 61,4 %]	HR 0,79 [0,20, 3,12] 10,8 m vs 3,8 m p=0,7382	HR NC NR vs 4,3 m
EGFR mutasjons- negative	189	2,6 % vs 0 % [-5,6 %, 7,3 %]	HR 1,10 [0,78, 1,56] 2,0 m vs 2,6 m p=0,5771	HR 1,16 [0,79, 1,72] 3,7 m vs 5,9 m p=0,4449
Ikke- røykere	375	18,1 % vs 0 % [12,3 %, 24,0 %]	HR 0,55 [0,42, 0,72] 5,6 m vs 2,8 m p<0,0001	HR 0,67 [0,49, 0,92] 8,9 m vs 6,1 m p=0,0124
Røykere	1317	5,3 % vs 1,6 % [1,4 %, 5,7 %]	HR 0,89 [0,78, 1,01] 2,7 m vs 2,6 m p=0,0707	HR 0,92 [0,79, 1,06] 5,0 m vs 4,9 m p=0,2420
Asiatere ^d	342	12,4 % vs 2,1 % [4,0 %, 15,8 %]	HR 0,69 [0,52, 0,91] 4,4 m vs 2,2 m p=0,0084	HR 0,66 [0,48, 0,91] 9,5 m vs 5,5 m p=0,0100
Ikke- Asiatere	1350	6,8 % vs 1,0 % [3,5 %, 7,9 %]	HR 0,86 [0,76, 0,98] 2,9 m vs 2,7 m p=0,0197	HR 0,92 [0,80, 1,07] 5,2 m vs 5,1 m p=0,2942

a Verdier presentert er for IRESSA versus placebo

b "m" er median i måneder. Tall i klammer er 95 % konfidensintervall for HR

c Stratifisert log-rank test for total; ellers cox proposisjonell hazard modell

d Asiatisk etnisitet ekskluderer pasienter med Indisk opprinnelse og refererer til raseopphavet for en pasientgruppe, og ikke nødvendigvis deres fødselssted

N Antall pasienter randomisert

NC Ikke beregnet (Not calculated) for total overlevelse HR siden antall hendelser er for få

NR Ikke oppnådd (Not reached)

HR Hazard ratio (hazard ratio < 1 favoriserer IRESSA)

IFUM-studien var en enarmet, multisenter studie som ble utført hos kaukasiske pasienter (n=106) med aktiverende, sensitiv EGFR-mutasjonspositiv NSCLC, for å bekrefte at gefitinib-aktiviteten er lignende hos kaukasiske og asiatiske populasjoner. I henhold til utprøvers gjennomgang var ORR på 70 % og PFS medianen var på 9,7 måneder. Disse dataene er lignende de som ble rapportert for IPASS-studiene.

EGFR-mutasjonstatus og kliniske karakteristika

Kliniske karakteristika som det å aldri ha røkt, adenokarsinomhistologi og det å være kvinne, har vist seg å være uavhengige prediktorer for positiv EGFR-mutasjonstatus i en multivariat analyse av 786 kaukasiske pasienter fra gefitinib-studier* (se Tabell 7). Asiatiske pasienter har også en høyere insidens av EGFR-mutasjonspositive tumorer.

Tabell 7 Oppsummering av multivariate logistisk regresjonsanalyse for å identifisere faktorer som uavhengig predikerer for nærvær av EGFR-mutasjoner i 786 kaukasiske pasienter*

Faktorer som predikererEGFR- mutasjon	p-verdi	Odds for EGFR-mutasjon	Positive prediktive verdier (9,5 % av hele populasjon er EGFR-mutasjonspositive (M+))
Røykestatus	<0,0001	6,5 ganger høyere hos aldrirøykere enn hos røykere	28/70 (40 %) av aldrirøykere er M+ 47/716 (7 %) av røykere er M+
Histologi	<0,0001	4,4 ganger høyere ved adenokarsinom enn ved ikke-adenokarsinom	63/396 (16 %) av pasienter med adenokarsinom-histologi er M+ 12/390 (3 %) av pasienter med ikke-adenokarsinom-histologi er M+
Kjønn	0,0397	1,7 ganger høyere hos kvinner enn menn	40/235 (17 %) av kvinner er M+ 35/551 (6 %) av menn er M+

* fra de følgende studiene: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrering av gefitinib, er absorpsjonen moderat langsom og maks plasmakonsentrasjon oppnås vanligvis 3 til 7 timer etter administrering. Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet er 59 % hos kreftpasienter. Eksponering for gefitinib blir ikke vesentlig endret ved matinntak. I en studie med friske frivillige der gastrisk pH ble opprettholdt over pH 5, ble gefitinibeksponeringen redusert med 47 %, sannsynligvis på grunn av nedsatt oppløsning av gefitinib i magen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Distribusjon

Gefitinib har et gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady-state på 1400 l, noe som indikerer omfattende distribusjon ut i vev. Plasmaproteinbinding er ca 90 %. Gefitinib bindes til serumalbumin og alfa 1-syre glykoprotein.

In vitro-data indikerer at gefitinib er et substrat for membrantransportproteinet P-gp.

Biotransformasjon

In vitro-data indikerer at CYP3A4 og CYP2D6 er de viktigste P450-isozymer involvert i den oksidative metabolismen av gefitinib.

In vitro-studier har vist at gefitinib har begrenset potensiale for å hemme CYP2D6.

Gefitinib viser ingen enzym-induserende effekt i dyrestudier, og ingen signifikant hemming (*in vitro*) av andre cytokrom P450-enzymmer.

Gefitinib er metabolisert i stor grad hos mennesker. Fem metabolitter er fullstendig identifisert i ekskretorer og 8metabolitter i plasma. Hovedmetabolitten som ble identifisert var O-desmetyl-gefitinib, som var 14 ganger mindre potent enn gefitinib ved hemming av EGFR-stimulert cellevekst, og hadde ingen hemmende effekt på kreftcellevekst hos mus. Det er derfor usannsynlig at denne vil bidra til den kliniske aktiviteten til gefitinib.

Dannelsen av O-desmetyl-gefitinib har *in vitro* blitt vist å skje via CYP2D6. Rollen til CYP2D6 i den metabolske clearance av gefitinib har vært undersøkt i en klinisk studie på friske frivillige som ble genotypet for CYP2D6-status. Hos langsomme omsettere ble det ikke produsert målbare mengder av O-desmetyl-gefitinib. Nivåene av gefitinib-eksponering oppnådd hos både langsomme og raske omsettere var høye og overlappende, men gjennomsnittlig eksponering av gefitinib var 2 ganger så høy hos gruppen med langsom metabolisme. De høyere gjennomsnitts-eksponeringene som kunne

oppnås hos personer med inaktiv CYP2D6 kan være klinisk relevant, siden bivirkninger er relatert til dose og eksponering.

Eliminasjon

Gefitinib skilles ut hovedsakelig som metabolitter via feces, og renal eliminasjon av gefitinib og metabolitter utgjør mindre enn 4 % av inntatt dose.

Total plasmaclearance av gefitinib er ca 500 ml/min, og gjennomsnittlig terminal halveringstid er 41 timer hos kreftpasienter. Administrering av gefitinib én gang daglig resulterer i 2- til 8-ganger akkumulering, der steady-state oppnås etter 7-10 doser. Ved steady-state er sirkulerende plasmakonsentrasjoner opprettholdt innenfor et 2- til 3-ganger spenn i løpet av det 24-timers doseringsintervallet.

Spesielle populasjoner

I populasjonsbaserte farmakokinetiske dataanalyser av kreftpasienter er det ikke identifisert noen sammenheng mellom antatt steady-state bunnkonsentrasjon og pasientens alder, kroppsvekt, kjønn, etnisitet eller kreatinin clearance (over 20 ml/min).

Nedsatt leverfunksjon

I en åpen klinisk fase I-studie der en enkeltdose 250 mg gefitinib ble gitt til pasienter med lett, moderat eller alvorlig leversvikt forårsaket av cirrhose (i følge Child-Pugh klassifisering), så man en økning i eksponering hos alle grupper sammenlignet med friske individer i kontrollgruppen. Man så en gjennomsnittlig økning på 3,1 ganger i gefitinib-eksponering hos pasienter med moderat til alvorlig leversvikt. Ingen av pasientene hadde kreft, alle hadde cirrhose og noen hadde hepatitt. Denne økte eksponeringen kan være klinisk relevant, siden bivirkninger er relatert til dose og eksponering.

Gefitinib har vært evaluert i en klinisk studie med 41 pasienter med solide svulster og normal leverfunksjon, eller moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (klassifisert ifølge baseline Common Toxicity Criteria grader for ASAT, alkalisk fosfatase og bilirubin) forårsaket av levermetastaser. Det ble vist at etter daglig administrering av 250 mg gefitinib var tid til steady-state, total plasmaclearance ($C_{max,ss}$) og steady-state eksponering (AUC_{24ss}) tilsvarende for pasientgruppene med normal og moderat svekket leverfunksjon. Data fra 4 pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon forårsaket av levermetastaser tydet på at steady state-eksponering hos disse pasientene også er tilsvarende som hos pasienter med normal leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bivirkninger som ikke ble observert i kliniske studier, men sett i dyr eksponert for nivåer lik kliniske eksponeringsnivåer og med mulig relevans for klinisk bruk var som følger:

- Atrofi av hornhinne epitel og gjennomskinnelighet av kornea
- Renal papillær nekrose
- Hepatocellulær nekrose og eosinofil sinusoidal makrofag infiltrasjon

Data fra ikke-kliniske (*in vitro*) studier indikerer at gefitinib har potensiale til å hemme hjertets aksjonspotensial-repolariseringsprosess (f. eks. QT-intervall). Kliniske erfaringer har ikke vist en kausal sammenheng mellom QT-forlengelse og gefitinib.

En reduksjon i fertilitet ble observert hos hunnrotter ved en dose på 20 mg/kg/døgn.

Publiserte studier har vist at genetisk modifiserte mus, som ikke uttrykker EGFR, uttrykker utviklingsmessige defekter relatert til epitel umodenhet i et mangfold av organer inkludert huden, gastrointestinaltrakten og lunger. Når gefitinib ble gitt under organogenesen, var det ingen effekt på embryoføtal utvikling hos rotter ved høyeste dose (30 mg/kg/dag), men hos kanin så man en redusert fostervekt ved 20 mg/kg/dag og over. Det var ingen misdannelser induisert av gefitinib hos noen av

artene. Når gefitinib ble gitt til rotter under gestasjonsperioden og ved fødsel, så man en redusert overlevelse hos avkom ved doser på 20 mg/kg/dag.

Etter oral administrering av C-14 merket gefitinib til rotter 14 dager post partum var konsentrasjonen av radioaktivitet i melk 11-19 ganger høyere enn i blod.

Gefitinib viste ikke genotoksisk potensial.

En 2-års karsinogenitetsstudie hos rotter resulterte i en liten, men statistisk signifikant økt insidens av hepatocellulært adenom hos begge kjønn, og av mesenterisk lymfeknute-angiosarkom hos hunnrotter, kun ved høyeste dose (10 mg/kg/dag). Hepatocellulært adenom ble også observert i en 2-års karsinogenitetsstudie hos mus, der en så en liten økning i insidensen hos hannmus ved mellomdose, og hos begge kjønn ved høydose. Effekten var statistisk signifikant for hunnmusene, men ikke for hannmusene. Ved ikke-effekt nivåer i både mus og rotter var det ingen margin i forhold til klinisk eksponering. Den kliniske relevansen for disse funnene er ukjent.

Resultater av en *in vitro* fototoksisk studie viste at gefitinib kan ha fototoksisk potensial.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Krysskarmellosenatrium
Povidon (K29-32) (E1201)
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering

Hypromellose (E464)
Makrogol 300
Titandioksid (E171)
Jernoksid, gult (E172)
Jernoksid, rødt (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterbrett av PVC/aluminiumfolie som inneholder 10 tabletter eller uperforert PVC/aluminiumblister inneholdende 10 tabletter.

Tre blisterbrett er pakket sammen og omsluttet av aluminiumfolie i en kartong.

Pakningsstørrelse av 30 filmdrasjerte tablett. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/526/001

EU/1/09/526/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24.juni 2009

Dato for siste fornyelse: 23/04/2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRÅRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

AstraZeneca UK Limited
Macclesfield
Cheshire SK10 2NA
Storbritannia

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodisk sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

IRESSA 250 mg filmdrasjerte tabletter
gefitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 250 mg gefitinib

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og natrium.
Se pakningsvedlegg for nærmere opplysning.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/526/001

EU/1/09/526/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

iressa

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER FOLIE**

BLISTER/ALUMINIUMSFOLIE-LAMINAT FLOW WRAP

1. LEGEMIDLETS NAVN

IRESSA 250 mg tabletter
gefitinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

IRESSA 250 mg filmdrasjerte tabletter gefitinib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva IRESSA er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite til før du bruker IRESSA
3. Hvordan du bruker IRESSA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer IRESSA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva IRESSA er og hva det brukes mot

IRESSA inneholder virkestoffet gefitinib som blokkerer et protein kalt "epidermal vekstfaktor reseptor" (EGFR). Dette proteinet er involvert i vekst og spredning av kreftceller.

IRESSA brukes til å behandle ikke-småcellet lungekreft.

2. Hva du må vite før du bruker IRESSA

Bruk ikke IRESSA

- dersom du er allergisk overfor gefitinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6, Sammensetning av IRESSA).
- dersom du ammer.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker IRESSA

- dersom du noen gang har hatt andre problemer med lungene. Enkelte lungeproblemer kan forverres under behandling med IRESSA.
- dersom du har hatt problemer med leveren.

Barn og ungdom

IRESSA skal ikke brukes til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og IRESSA

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Rådfør deg med lege eller apotek spesielt om du tar noen av følgende legemidler:

- Fenytoin eller karbamazepin (mot epilepsi).
- Rifampicin (mot tuberkulose).
- Itrakonazol (mot soppinfeksjoner).

- Barbiturater (en type medisin som brukes mot søvnproblemer).
- Naturlegemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*, brukes mot depresjon og angst).
- Protonpumpe hemmere, H₂-antagonister og syrenøytraliserende legemidler (mot magesår, fordøyelsvansker, halsbrann og for å minske syre i magen).

Disse legemidlene kan ha en effekt på virkningen av IRESSA.

- Warfarin (et såkalt oralt antikoagulasjonsmiddel, til forebygging av blodpropp). Dersom du tar et legemiddel som inneholder dette virkestoffet, kan det hende at legen din må ta blodprøver av deg oftere.

Dersom noe av dette over gjelder for deg, eller du ikke er sikker, rådfør deg med lege eller apotek før du tar IRESSA.

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er anbefalt at du unngår å bli gravid under behandling med IRESSA siden IRESSA kan skade barnet.

Bruk ikke IRESSA hvis du ammer av hensyn til barnets sikkerhet

Kjøring og bruk av maskiner

Dersom du føler deg svak mens du tar dette legemidlet, vær forsiktig når du kjører bil, bruker verktøy eller maskiner.

IRESSA inneholder laktose.

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

IRESSA inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker IRESSA

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

- Den anbefalte dosen er én 250 mg tablett daglig.
- Ta tablettene til omtrent samme tid hver dag.
- Du kan ta tablettene med eller uten mat.
- Ta ikke syrenøytraliserende legemidler 2 timer før eller 1 time etter du har tatt IRESSA.

Dersom du har problemer med å svelge tablettene, kan den løses i et halvt glass vann (uten kullsyre). Ikke bruk andre væsker. Ikke knus tablettene. Rør i vannet til tablettene har løst seg opp. Dette kan ta opptil 20 minutter. Drikk væsken med en gang. For å være sikker på at du har drukket hele dosen, skyll glasset grundig med et halvt glass vann og drikk deretter dette også.

Dersom du tar for mye av IRESSA

Dersom du har tatt flere tabletter enn du skal, kontakt lege eller apotek med en gang.

Dersom du har glemt å ta IRESSA

Hva du skal gjøre dersom du glemmer en tablett, avhenger av hvor lenge det er til din neste dose.

- Hvis det er 12 timer eller mer til neste dose: ta tablettene så snart du husker den. Ta neste dose som normalt
- Hvis det er mindre enn 12 timer til neste dose: hopp over tablettene du glemte. Ta neste tablett som normalt

Du skal ikke ta en dobbelt dose (to tabletter på en gang) som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege umiddelbart om du merker noen av følgende bivirkninger - du kan trenge øyeblikkelig medisinsk behandling:

- Allergiske reaksjoner (vanlige), spesielt dersom symptomer inkluderer hovent ansikt, lepper, tunge eller svelg, besvær med å svelge, elveblest, og pustevansker
- Alvorlig kortpustethet eller plutselig forverring av kortpustethet, eventuelt samtidig med hoste eller feber. Dette kan tyde på at du har en betennelse i lungene som heter ”interstitiell lungesykdom”. Dette rammer ca. 1 av 100 pasienter som tar IRESSA og kan være livstruende
- Alvorlige hudreaksjoner (sjeldne) som omfatter store deler av kroppen. Tegnene kan være rødhet, smerter, sår, blemmer og avskalling/flassing av huden. Lepper, nese, øyne og kjønnsorganer kan også rammes
- Dehydrering (vanlig) på grunn av langvarig eller alvorlig diaré, oppkast, kvalme eller tap av appetitt
- Øyeproblemer (mindre vanlig) som smerter, rødhet, rinnende øyne, lysømfintlighet synsdringer eller innover voksende øyevipper. Dette kan tyde på at du har sår på øyets overflate (hornhinnen)

Si fra til legen din så raskt som mulig hvis du merker noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige: kan ramme mer enn 1 av 10 personer

- Diaré
- Oppkast
- Kvalme
- Hudreaksjoner, som et kviselignende utslett, av og til kløende med tørr og/eller sprukken hud
- Tap av appetitt
- Svakhets
- Rød eller sår munn
- Økning av leverenzymen som heter alaninaminotransferase i en blodprøve; dersom nivået er for høyt, kan det hende legen din forteller deg at du må slutte med IRESSA

Vanlige: kan ramme opptil 1 av 10 personer

- Tørr munn
- Tørre, røde eller kløende øyne
- Røde og såre øyelokk
- Negleproblemer
- Håravfall
- Feber
- Blødning (slik som neseblod eller blod i urinen)
- Protein i urinen (påvist ved urintest)
- Økning av bilirubin og andre leverenzymen som heter aspartataminotransferase i en blodprøve; dersom nivået er for høyt, kan det hende legen din forteller deg at du må slutte med IRESSA
- Økning av et stoff som kalles ”kreatinin” påvist ved blodprøver (relatert til nyrefunksjon)
- Cystitt (sviende følelse ved urinering og ofte, øyeblikkelig trang til å urinere)

Mindre vanlige: kan ramme opptil 1 av 100 personer

- Betennelse i bukspyttkjertelen. Tegn på dette er svært kraftige smertee i øvre del av magen, samt kvalme og oppkast

- Betennelse i leveren. Symptomer kan inkludere en generell følelse av uvelhet med eller uten mulig gulsott (gulfarging av hud og øyne). Denne bivirkningen er mindre vanlig, men noen pasienter har dødd av dette
- Hull i tarmen eller magesekken (gastrointestinal perforering)

Sjeldne: kan ramme opptil 1 av 1000 personer

- Betennelse i hudens blodkar. Dette kan gi forekomst av blåmerker eller flekker med ikke-bleket utslett på huden
- Hemoragisk cystitt (sviende følelse ved urinering og ofte, øyeblikkelig trang til å urinere. Blod i urinen)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer IRESSA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, blisterbrett eller foliepakninger etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker skal. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av IRESSA

- Virkestoff er gefitinib. Hver tablett inneholder 250 mg gefitinib.
- Andre innholdsstoffer (hjelpestoffer) er laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose (E460), krysskarmellosenatrium, povidon (K29-32) (E1201), natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat, hypromellose (E464), makrogol 300, titandioksid (E171), gult jernoksid (E172) og rødt jernoksid (E172).

Hvordan IRESSA ser ut og innholdet i pakningen

IRESSA er en rund, brun tablett merket med "IRESSA-250" på ene siden og med glatt overflate på den andre.

Hvert blisterbrett inneholder 30 tabletter. Blisterfolien kan være perforert eller uperforert.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

AstraZeneca AB
SE-151 85, Södertälje
Sverige

Tilvirker:

AstraZeneca UK Limited

Macclesfield
Cheshire, SK10 2NA
Storbritannia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

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.

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

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

Tel: +39 02 9801 1

Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).