

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

IRESSA 250 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 250 mg gefitinib.

Hjälpämnen med känd effekt

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

Varje tablett innehåller 3,86 mg natrium

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerade tabletter (tablett).

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

IRESSA är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaterad icke småcellig lungcancer (NSCLC) med aktiverande mutationer av EGFR-TK (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

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

Pediatrik population

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

Nedsatt leverfunktion

Patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B eller C) på grund av cirros har ökade plasmanivåer av gefitinib. Dessa patienter ska följas upp noga med avseende på biverkningar. Plasmakoncentrationerna ökade inte hos patienter med förhöjt aspartattransaminas (ASAT), alkalisk fosfatas eller bilirubin på grund av levermetastaser (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med nedsatt njurfunktion vid kreatininclearance > 20 ml/min. Endast begränsade data är tillgängliga för patienter med keratininclearance ≤ 20 ml/min och försiktighet bör iaktas för dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Äldre

Ingen dosjustering krävs med anledning av patientens ålder (se avsnitt 5.2).

Långsamma CYP2D6-metaboliserare

Ingen speciell dosjustering rekommenderas för patienter med känd långsam CYP2D6-metabolisering men dessa patienter ska följas upp noggrant med avseende på biverkningar (se avsnitt 5.2).

Dosjustering med anledning av toxicitet

Patienter som har svårt att tolerera biverkningar i form av diarré eller hudreaktioner kan behandlas framgångsrikt efter ett kort behandlingsuppehåll (upp till 14 dagar) följt av återinsättande av 250 mg dosen (se avsnitt 4.8). För patienter som inte kan tolerera behandling efter ett terapiuppehåll bör gefitinib-behandlingen avbrytas och en alternativ behandling övervägas.

Administreringsätt

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Endast robusta, tillförlitliga och känsliga test(er) med demonstrerad tillämplighet för fastställning av EGFR-mutationsstatus hos tumör eller i ctDNA ska användas för att undvika falskt negativa eller falskt positiva resultat (se avsnitt 5.1).

Interstitiell lungsjukdom (ILD)

ILD, som kan ha ett akut tillslag, har observerats hos 1,3 % av patienter som fått gefitinib och några fall har haft dödlig utgång (se avsnitt 4.8). Om patienter upplever försämring av andningssymtom som andnöd, hosta och feber ska behandlingen med IRESSA avbrytas och patienten omedelbart undersökas. Om ILD bekräftas ska behandlingen med IRESSA avbrytas och patienten behandlas adekvat.

I en japansk farmakoepidemiologisk fallkontroll-studie på 3 159 patienter med NSCLC som fick gefitinib eller kemoterapi och som följdes under 12 veckor identifierades följande riskfaktorer för utveckling av ILD (oberoende av om patienten fick IRESSA eller kemoterapi): rökning, sänkt funktionsklass (PS ≥ 2), reducerad normal lunga bekräftad med datortomografi (≤ 50 %), nyligen diagnosticerad NSCLC (< 6 månader), redan existerande ILD, hög ålder (≥ 55 år) och samtidig

hjärtsjukdom. En ökad risk för ILD med gefitinib i förhållande till kemoterapi observerades främst under de första 4 veckorna av behandlingen (justerat OR 3,8; 95 % KI 1,9 till 7,7); därefter var den relativa risken lägre (justerat OR 2,5; 95 % KI 1,1 till 5,8). Risken att dö för patienter som utvecklade ILD var högre med båda behandlingarna för patienter med följande riskfaktorer: rökning, reducerad normal lunga bekräftad med datortomografi ($\leq 50\%$), redan existerande ILD, hög ålder (≥ 65 år) och utbredda områden med adherent pleura ($\geq 50\%$).

Levertoxicitet och nedsatt leverfunktion

Avvikelse i leverfunktionstest (omfattande stegring av alaninaminotransferas, aspartataminotransferas, bilirubin) har observerats och visade sig i mindre vanliga fall som hepatit (se avsnitt 4.8). Det har förekommit isolerade rapporter om leversvikt, som i vissa fall ledde till fatal utgång. Regelbundna tester av leverfunktionen rekommenderas därför. Gefitinib ska användas med försiktighet vid milda till måttliga förändringar av leverfunktionen. Om förändringarna blir svåra ska avbrytande av behandlingen övervägas.

Nedsatt leverfunktion på grund av levercirros har visat sig leda till ökade plasmakoncentrationer av gefitinib (se avsnitt 5.2)

Läkemedelsinteraktioner

CYP3A4-inducerare kan öka metabolismen av gefitinib och minska plasmanivåerna av gefitinib. Samtidig administrering av CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, barbiturater och naturläkemedel innehållande johannesört - *Hypericum perforatum*) kan minska effekten av behandlingen och ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Hos patienter som har genotyp för långsam metabolisering av CYP2D6 kan behandling med en potent CYP3A4-hämmare leda till ökade plasmanivåer av gefitinib. Vid initiering av behandling med en CYP3A4-hämmare bör patienten följas upp noggrant med avseende på gefitinib-biverkningar (se avsnitt 4.5).

Ökningar av International Normalised Ratio (INR) och/eller blödningar har rapporterats hos patienter som behandlas med warfarin tillsammans med gefitinib (se avsnitt 4.5). Patienter som behandlas med warfarin och gefitinib samtidigt ska kontrolleras regelbundet med avseende på förändringar i protrombintid (PT) eller INR.

Läkemedel som orsakar signifikant och varaktigt förhöjda pH-värden i magsäcken, som till exempel protonpumpshämmare och H₂-antagonister, kan reducera biotillgängligheten och plasmanivåerna av gefitinib och därmed minska effekten. Antacida ska tas regelbundet och nära tiden för intag av gefitinib kan förmodas ha liknande effekt (se avsnitt 4.5 och 5.2).

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

Laktos

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

Natrium

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

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid användning

Patienter ska uppmanas att omedelbart uppsöka läkare om de upplever kraftig eller ihållande diarré, illamående, kräkningar eller anorexi, eftersom de indirekt kan leda till dehydrering. Dessa symtom ska behandlas kliniskt adekvat (se avsnitt 4.8).

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

Om diagnos på ulcerös keratit bekräftas, ska behandling med gefitinib avbrytas, och om symtomen inte försvinner eller om symtomen återkommer vid återinförande av gefitinib ska permanent utsättande övervägas.

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Aktiva substanser som kan öka plasmakoncentrationen av gefitinib

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

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

Det finns inga data från samtidig behandling med hämmare av CYP2D6, men potenta hämmare av detta enzym kan tänkas orsaka 2-faldigt ökade plasmakoncentrationer av gefitinib hos snabba CYP2D6-metaboliserare (se avsnitt 5.2). Om samtidig behandling med en potent CYP2D6-hämmare inleds ska patienten följas upp noga med avseende på biverkningar.

Aktiva substanser som kan reducera plasmakoncentrationen av gefitinib

Substanser som inducerar CYP3A4-aktiviteten kan öka metabolismen och minska plasmakoncentrationen av gefitinib och därmed effekten av gefitinib. Samtidig behandling med läkemedel som inducerar CYP3A4 (t.ex. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, barbiturater eller johannesört, *Hypericum perforatum*), ska undvikas. Hos friska frivilliga som förbehandlades med rifampicin (en potent CYP3A4-inducerare) reducerades genomsnittlig AUC för gefitinib med 83 % (se avsnitt 4.4).

Substanser som orsakar signifikant bestående höjning av gastriskt pH kan reducera plasmakoncentrationen av gefitinib och därigenom reducera effekten av gefitinib. Höga doser kortverkande antacida kan ha liknande effekt om de tas regelbundet och nära tiden för administrering av gefitinib. Samtidig administrering av gefitinib med ranitidin vid doser som gav bestående höjning av gastriskt pH ≥ 5 resulterade i minskad genomsnittlig AUC hos friska frivilliga med 47 % (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Aktiva substanser vars plasmakoncentrationer kan förändras av gefitinib

In vitro-studier har visat att gefitinib har begränsad potential att hämma CYP2D6. I en klinisk studie på patienter administrerades gefitinib tillsammans med metoprolol (ett CYP2D6-substrat). Detta resulterade i en 35 %-ig ökning i exponeringen av metoprolol. En sådan ökning kan potentiellt vara

relevant för CYP2D6-substrat med snäva terapeutiska index. När CYP2D6-substrat avses att ges i kombination med gefitinib, bör dosmodifiering av CYP2D6-substratet övervägas särskilt för substanser med snävt terapeutiskt fönster.

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

Andra potentiella interaktioner

INR-höjningar och/eller blödningar har rapporterats hos några patienter som samtidigt behandlades med warfarin (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Fertila kvinnor måste avrådas från att bli gravida under behandlingen.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av gefitinib hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. IRESSA ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Det är okänt om gefitinib utsöndras i bröstmjolk hos människa. Gefitinib och dess metaboliter ackumulerades i bröstmjolk hos råttor (se avsnitt 5.3). Gefitinib är kontraindicerat under amning varför amning ska avbrytas under behandling med gefitinib (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Övergripande sammanfattning av biverkningar

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

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

Biverkningar

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

Frekvenser för biverkningar definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$),

<1/10); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, <1/100); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, <1/1 000); mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Biverkningar

Biverkningar efter organsystem och frekvens		
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Anorexi, lätt eller måttlig (CTC grad 1 eller 2)
Ögon	Vanliga	Konjunktivit, blefarit och torra ögon*, huvudsakligen lätt (CTC grad 1)
	Mindre vanliga	Korneaerosion, reversibel och ibland i kombination med inåtväxande ögonfransar Keratit (0,12 %)
Blodkärl	Vanliga	Blödning, såsom näsblod och blod i urinen
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Interstitiell lungsjukdom (1,3 %), ofta svår (CTC grad 3-4). Fall med dödlig utgång har rapporterats
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré, huvudsakligen lätt eller måttlig (CTC grad 1 eller 2)
		Kräkningar, huvudsakligen lätta eller måttliga (CTC grad 1 eller 2)
		Illamående, huvudsakligen lätt (CTC grad 1).
		Stomatit, huvudsakligen lätt (CTC grad 1).
	Vanliga	Dehydrering, till följd av diarré, illamående, kräkningar eller anorexi.
		Muntorrhet *, huvudsakligen lätt (CTC grad 1).
Mindre vanliga	Pankreatit.	
	Gastrointestinal perforation.	
Lever och gallvägar	Mycket vanliga	Huvudsakligen lätta till måttliga stegringar i alaninaminotransferas
	Vanliga	Huvudsakligen lätta till måttliga stegringar i aspartataminotransferas Huvudsakligen lätta till måttliga stegringar i totalt bilirubin
	Mindre vanliga	Hepatit**
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudreaktioner huvudsakligen lätta till måttliga (CTC grad 1 eller 2) pustulära utslag, ibland klåda med torr hud, inklusive hudsprickor, på erytematös bas
		Nagelproblem
	Vanliga	Håravfall Allergiska reaktioner (1,1 %), inklusive angioödem och urtikaria

	Sällsynta	Bullösa sjukdomar, inklusive toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom och erythema multiforme
		Kutan vaskulit
Njurar och urinvägar	Vanliga	Asymptomatiska höjningar av laboratorievärden för blod-kreatinin
		Proteinuri
		Cystit
	Sällsynta	Hemorragisk cystit
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Asteni, huvudsakligen lätt (CTC grad 1).
	Vanliga	Feber

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

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

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

Interstitiell lungsjukdom (ILD)

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

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

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinashämmare; ATC-kod: L01XE02

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

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

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

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

Resistens

De flesta NSCLC-tumörer med sensibiliserande EGFR-kinasmutationer utvecklar i slutänden resistens mot behandling med IRESSA, med en mediantid på 1 år fram till sjukdomsprogression. I ungefär 60 % av fallen är resistensen associerad med en sekundär T790M-mutation för vilken T790M-riktade EGFR-TKI:er kan betraktas som ett alternativ vid nästa behandlingslinje. Andra potentiella resistensmekanismer som har rapporterats efter behandling med EGFR-signalblockerande medel innefattar: bypass-signalerings såsom HER2- och MET-genamplifiering och PIK3CA-mutationer. En förändring av fenotypen till småcellig lungcancer har också rapporterats i 5 till 10 % av fallen.

Cirkulerande tumör-DNA (ctDNA)

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

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

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

Dessa data är enhetliga med den förplanerade explorativa japanska subgrupp analysen i IPASS (Goto 2012). I denna studie användes ctDNA härledd från serum och inte plasma för EGFR-mutationsanalys med EGFR mutationstestkit (DxS) (N=86). I denna studie var känsligheten 43,1 % och specificiteten var 100 %.

Klinisk effekt och säkerhet

Första linjens behandling

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

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

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

Population	N	Objektiv svarsfrekvens och 95 % KI för skillnaden mellan behandlingar ^a	Primärt effektmått Progressionsfri överlevnad ^{ab}	Total överlevnad ^{ab}
Hela populationen	1 217	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-mutationspositiva	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-mutationsnegativa	176	1,1 % vs 23,5 % [-35,5 %, - 13,3 %]	HR 2,85 [2,05; 3,98] 1,5 m vs 5,5 m p<0,0001	HR 1,18 [0,86; 1,63] 11,2 m vs 12,7 m
EGFR-mutationsstatus okänd	780	43,3 % vs 29,2 % [7,3 %; 20,6 %]	HR 0,68 [0,58 till 0,81] 6,6 m vs 5,8 m p<0,0001	HR 0,82 [0,70 till 0,96] 18,9 m vs 17,2 m

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

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

N Antal randomiserade patienter

HR Riskkvot (riskkvoter < 1 till fördel för IRESSA)

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

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

Population	N	FACT-L QoL förbättringsfrekvens ^a %	LCS symtom förbättringsfrekvens ^a %
Hela populationen	1 151	(48,0 % vs 40,8 %) p=0,0148	(51,5 % vs 48,5 %) p=0,3037
EGFR-mutationspositiva	259	(70,2 % vs 44,5 %) p<0,0001	(75,6 % vs 53,9 %) p=0,0003
EGFR-mutationsnegativa	169	(14,6 % vs 36,3 %) p=0,0021	(20,2 % vs 47,5 %) p=0,0002

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

- ^a Presenterade värden är för IRESSA jämfört med carboplatin/paclitaxel.
 N Antal patienter möjliga att utvärdera med livskvalitetsanalyser
 QoL Livskvalitet
 FACT-L Functional assessment of cancer therapy-lung
 LCS Lung cancer subscale

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

Tidigare behandlade patienter

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

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

Population	N	Objektiv svarsfrekvens och 95 % CI för skillnaden mellan behandlingar ^a	Progressionsfri överlevnad ^{ab}	Primärt effektmått Total överlevnad ^{ab}
Hela populationen	1 466	9,1 % vs 7,6 % [-1,5 %, 4,5 %]	HR 1,04 [0,93; 1,18] 2,2 m vs 2,7 m p=0,4658	HR 1,020 [0,905; 1,150] 7,6 m vs 8,0 m p=0,7332
EGFR-mutations-positiva	44	42,1 % vs 21,1 % [-8,2 %, 46,0 %]	HR 0,16 [0,05; 0,49] 7,0 m vs 4,1 m p=0,0012	HR 0,83 [0,41; 1,67] 14,2 m vs 16,6 m p=0,6043
EGFR-mutations-negativa	253	6,6 % vs 9,8 % [-10,5 %, 4,4 %]	HR 1,24 [0,94; 1,64] 1,7 m vs 2,6 m p=0,1353	HR 1,02 [0,78; 1,33] 6,4 m vs 6,0 m p=0,9131
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
Icke-Asiater	1143	6,2 % vs 7,3 % [-4,3 %, 2,0 %]	HR 1,12 [0,98; 1,28] 2,0 m vs 2,7 m p=0,1041	HR 1,01 [0,89; 1,14] 6,9 m vs 6,9 m p=0,9259

^a Presenterade värden är för IRESSA jämfört med docetaxel.

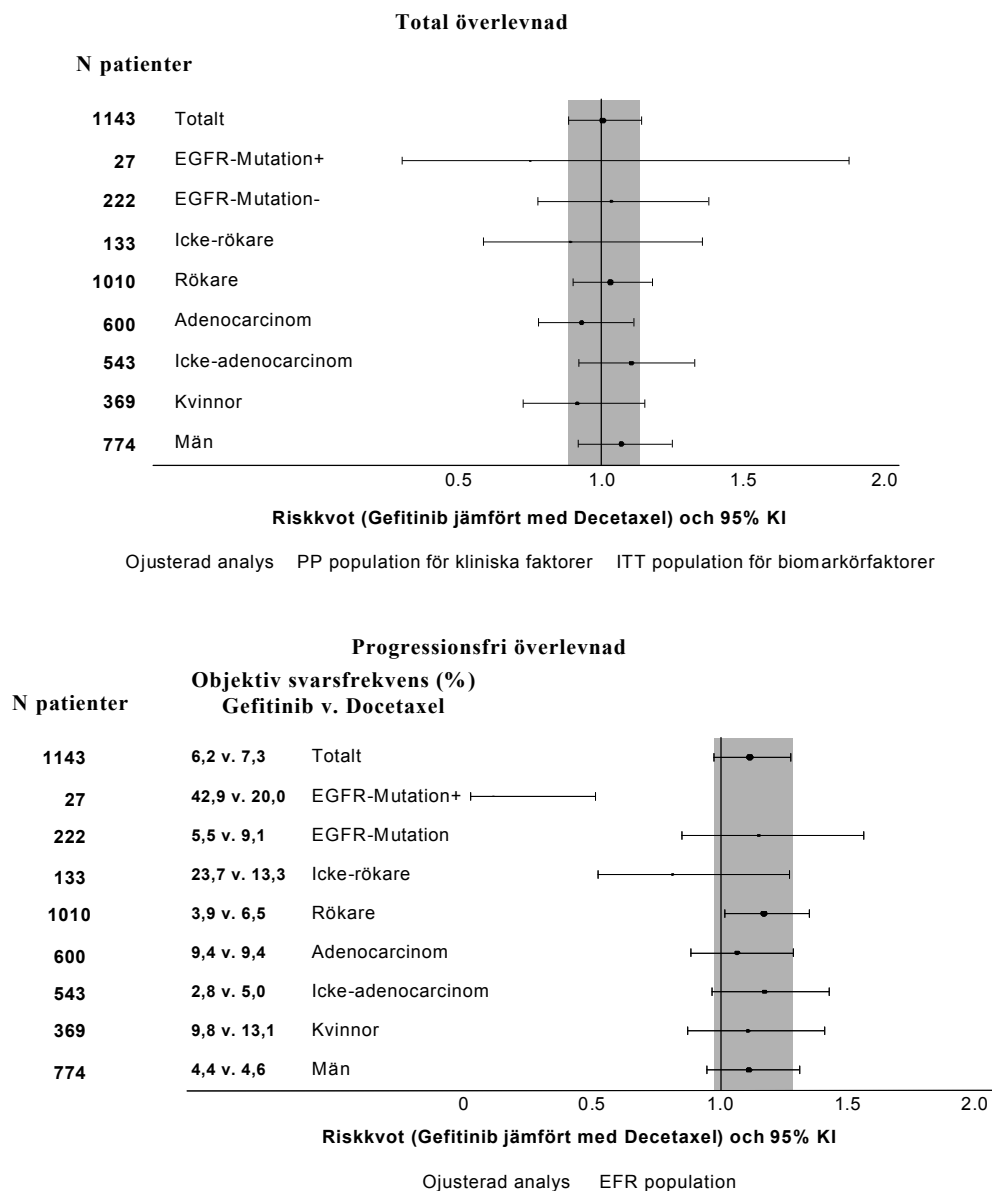
^b ”m” är medianvärdet i månader. Siffror inom hakparenteser är 96 % konfidensintervall för total överlevnad HR i hela populationen, annars 95 % konfidensintervall för HR

^c Hela konfidensintervallet är under fördefinierad non-inferiority gräns på 1,154

N Antal randomiserade patienter

HR Riskkvot (riskkvoter < 1 till fördel för IRESSA)

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



Den randomiserade fas III ISEL-studien utfördes på patienter med avancerad NSCLC som fått en eller två kemoterapibehandling tidigare och som var behandlingsresistenta eller intoleranta mot den senaste behandlingen. Gefitinib och BSC (Best Supportive Care) jämfördes med placebo och BSC. IRESSA förlängde inte överlevnaden i hela populationen. Utfallet i överlevnad varierade beroende på rökstatus och etnicitet (se Tabell 6).

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

Population	N	Objektiv svarsfrekvens och 95 % CI för skillnaden mellan behandlingar ^a	Tid till behandlingssvikt ^{ab}	Primärt effektmått Total överlevnad ^{abc}
Hela populationen	1 692	8,0 % vs 1,3 % [4,7 %, 8,8 %]	HR 0,82 [0,73; 0,92] 3,0 m vs 2,6 m p=0,0006	HR 0,89 [0,77; 1,02] 5,6 m vs 5,1 m p=0,0871
EGFR-mutationspositiva	26	37,5 % vs 0 % [-15,1 %, 61,4 %]	HR 0,79 [0,20; 3,12] 10,8 m vs 3,8 m p=0,7832	HR NC NR vs 4,3 m
EGFR-mutationsnegativa	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
Icke-rökare	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
Rökare	1317	5,3 % vs 1,6 % [1,4 %, 5,7 %]	HR 0,89 [0,78; 1,01] 2,7 m vs 2,6 m p=0,0707	HR 0,92 [0,79; 1,06] 5,0 m vs 4,9 m p=0,2420
Asiater ^d	342	12,4 % vs 2,1 % [4,0 %, 15,8 %]	HR 0,69 [0,52; 0,91] 4,4 m vs 2,2 m p=0,0084	HR 0,66 [0,48; 0,91] 9,5 m vs 5,5 m p=0,0100
Icke-asiater	1350	6,8 % vs 1,0 % [3,5 %, 7,9 %]	HR 0,86 [0,76; 0,98] 2,9 m vs 2,7 m p=0,0197	HR 0,92 [0,80; 1,07] 5,2 m vs 5,1 m p=0,2942

^a Presenterade värden är för IRESSA jämfört med placebo.

^b ”m” är medianvärdet i månader. Siffror inom hakparenteser är 95 % konfidensintervall för HR

^c Stratifierad log-rank test för hela populationen; annars cox proportionella riskmodell

^d Asiatict etnicitet exkluderar patienter av indiskt ursprung och refererar till ras hos en patientgrupp och inte nödvändigtvis deras födelseort

N Antal randomiserade patienter

NC Inte beräknad för Total överlevnad HR, eftersom antalet händelser är för få

NR Inte uppnådd

HR Riskkvot (riskkvoter < 1 till fördel för IRESSA)

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

EGFR-mutationsstatus och kliniska karakteristika

Kliniska karakteristika som icke-rökare, adenocarcinomhistologi och kvinnligt kön har visat sig vara oberoende prediktorer för positiv EGFR-mutationsstatus i en multivariatanalys av 786 kaukasiska patienter från gefitinibstudier* (se Tabell 7). Asiatiska patienter har också högre förekomst av EGFR-mutationspositiva tumörer.

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

Faktorer som kan indikera förekomst av EGFR-mutation	p-värde	Odds för EGFR-mutation	Positivt prediktivt värde (9,5 % av hela populationen är EGFR mutationspositiv (M+))
Rökstatus	<0,0001	6,5 gånger högre hos icke-rökare än de som röker	28/70 (40 %) av icke-rökare är M+ 47/716 (7 %) av rökare är M+
Histologi	<0,0001	4,4 gånger högre i adenocarcinom än i icke-adenocarcinom	63/396 (16 %) av patienterna med adenocarcinohistologi är M+ 12/390 (3 %) av patienterna med icke-adenocarcinohistologi är M+
Kön	0,0397	1,7 gånger högre hos kvinnor än män	40/235 (17 %) av kvinnorna är M+ 35/551 (6 %) av männen är M+

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Vid oral administrering av gefitinib är absorptionen måttligt långsam och maximal plasmakoncentration nås normalt 3 till 7 timmar efter administrering. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten är 59 % hos cancerpatienter. Exponeringen för gefitinib påverkas inte signifikant av föda. I en studie på friska frivilliga där gastriskt pH var högre än 5 reducerades gefitinibexponeringen med 47 %, troligen beroende på försämrad löslighet av gefitinib i magsäcken (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Distribution

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

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

Metabolism

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

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

Gefitinib metaboliseras i hög grad hos människa. Fem metaboliter har identifierats fullständigt i exkret och åtta i plasma. Identifierad huvudmetabolit var O-desmetylgefitinib, vilken är 14 gånger mindre potent än gefitinib med avseende på hämning av EGFR-stimulerad celltillväxt och den har ingen

hämmande effekt på tumörcelltillväxt hos möss. Det anses därför osannolikt att den bidrar till den kliniska aktiviteten av gefitinib.

Bildandet av O-desmetylgefitinib har visats, *in vitro*, ske via CYP2D6. CYP2D6's roll i metabolisk clearance av gefitinib har bedömts i en klinisk studie på friska frivilliga som kartlagts genetiskt med avseende på CYP2D6-status. Hos långsamma metaboliserare producerades inga mätbara nivåer av O-desmetylgefitinib. Nivåerna av exponering för gefitinib som uppnåddes i gruppen med snabba resp. långsamma metaboliserare visade stor och överlappande spridning, men den genomsnittliga exponeringen för gefitinib var 2-faldigt högre i gruppen med långsamma metaboliserare. Den högre genomsnittliga exponeringen hos individer utan aktivt CYP2D6 kan vara kliniskt relevant eftersom biverkningar är relaterade till dos och exponering.

Eliminering

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

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

Speciella patientgrupper

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

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

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

Gefitinib visade ingen genotoxisk potential.

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Kroskarmellosnatrium
Povidon (K29-32) (E1201)
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

Tabletthölje

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Perforerad PVC/aluminiumblister, innehållande 10 tabletter eller operforerad PVC/aluminiumblister innehållande 10 tabletter.

Tre blister är sampackade i aluminiumfolielaminatpåse och i en kartong.

Förpackningsstorlek, 30 filmdragerade tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/526/001

EU/1/09/526/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24/06/2009

Datum för den senaste förnyelsen: 23/04/2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

AstraZeneca UK Limited
Macclesfield
Cheshire SK10 2NA
Storbritannien

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

IRESSA 250 mg filmdragerade tabletter
gefitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 250 mg gefitinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och natrium , se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/526/001

EU/1/09/526/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

IRESSA

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER/ALUMINIUMFOLIELAMINATPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

IRESSA 250 mg tabletter
gefitinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

IRESSA 250 mg filmdragerade tabletter gefitinib

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad IRESSA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar IRESSA
3. Hur du tar IRESSA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur IRESSA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad IRESSA är och vad det används för

IRESSA innehåller den aktiva substansen gefitinib som blockerar ett protein som kallas för epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR). Detta protein är involverat i tillväxt och spridning av cancerceller.

IRESSA används för att behandla vuxna med icke småcellig lungcancer. Denna cancer är en sjukdom vid vilken maligna (cancer-) celler bildas i lungvävnaden.

2. Vad du behöver veta innan du tar IRESSA

Ta inte IRESSA

- om du är allergisk mot gefitinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du ammar

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar IRESSA:

- om du någon gång tidigare har haft andra problem med lungorna. En del lungbesvär kan förvärras vid behandling med IRESSA.
- om du någon gång tidigare har haft problem med levern

Barn och ungdomar

IRESSA är inte avsett för barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och IRESSA

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala särskilt om för din läkare eller apotekspersonal om du använder något av följande läkemedel:

- Fenytoin eller karbamazepin (mot epilepsi).
- Rifampicin (mot tuberkulos – TBC).

- Itrakonazol (mot svampinfektioner).
- Barbiturater (en typ av läkemedel som används mot sömnproblem).
- Örtmediciner innehållande Johannesört (*Hypericum perforatum*, som används mot depression och ångest).
- Protonpumpshämmare, H₂-antagonister och antacida (mot magsår, magbesvär, halsbränna och för att minska syran i magen).

Dessa läkemedel kan påverka effekten hos IRESSA.

- Warfarin (en så kallad oral antikoagulant för att förhindra blodproppar). Om du använder ett läkemedel innehållande denna aktiva substans kan din läkare behöva ta blodprover oftare.

Om något av ovanstående gäller dig, eller om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar IRESSA.

Graviditet, amning och fertilitet

Rådfråga din läkare innan du tar detta läkemedel om du är gravid, kan tänkas bli gravid eller ammar. Det rekommenderas att du undviker att bli gravid då du behandlas med IRESSA eftersom IRESSA kan skada ditt barn.

För ditt barns säkerhet, använd inte IRESSA om du ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Skulle du känna dig svag medan du använder detta läkemedel bör du vara försiktig med att köra bil eller använda maskiner.

IRESSA innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

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

3. Hur du tar IRESSA

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

- Rekommenderad dos är 1 tablett (250 mg) dagligen.
- Ta tablett vid ungefär samma tidpunkt varje dag.
- Du kan ta tablett tillsammans med mat eller utan mat.
- Ta inte antacida (för att reducera mängden syra i magen) 2 timmar före eller 1 timme efter att du tar IRESSA.

Om du har problem med att svälja tablett kan du lösa upp den i ett halvt glas vatten som inte innehåller kolsyra. Använd inte någon annan vätska. Krossa inte tablett. Snurra på glaset tills tablett har löst sig. Detta kan ta upp till 20 minuter. Drick sedan vätskan genast. För att vara säker på att du fått i dig allt läkemedel ska du skölja glaset mycket noga med ett halvt glas vatten och dricka ur det.

Om du har tagit för stor mängd av IRESSA

Om du har tagit för många tabletter, kontakta omedelbart läkare eller apotekspersonal.

Om du har glömt att ta IRESSA

Vad du ska göra om du har glömt ta en tablett beror på hur lång tid det är kvar till nästa dos.

- Om det är 12 timmar eller mera till nästa dos: ta den glömda tablett så snart du kommer på att du glömt den. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tiden.
- Om det är mindre än 12 timmar tills du ska ta nästa dos: hoppa över den glömda dosen. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tiden.

Ta inte dubbel dos (två doser samtidigt) för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta din läkare genast om du får någon av följande biverkningar – du kan behöva omedelbar medicinsk behandling:

- Allergisk reaktion (vanlig) särskilt om symtomen omfattar svullnad i ansikte, läppar, tunga eller hals, svårigheter att svälja, nässelfeber, nässelutslag och svårighet att andas.
- Allvarlig andfåddhet, eller plötsligt förvärrad andfåddhet och eventuellt också hosta och feber. Detta kan betyda att du har fått en inflammation i lungorna som kallas ”interstitiell lungsjukdom”. Det drabbar ungefär 1 av 100 patienter som tar IRESSA och kan vara livshotande.
- Allvarliga hudreaktioner (sällsynta) som drabbar stora delar av kroppen. Tecken på detta kan vara rodnad, smärta, sår, blåsor och avflagning av huden. Läppar, näsa, ögon och könsorgan kan också drabbas.
- Uttorkning (vanligt) som orsakas av långvarig eller svår diarré, kräkningar, illamående eller aptitlöshet.
- Ögonproblem (sällsynta) som smärta, rödögdhet, vattniga ögon, ljuskänslighet, synförändringar eller att ögonfransarna växer inåt. Detta kan betyda att du har ett sår på ögats yta (hornhinnan).

Tala med din doktor så snart som möjligt om du får några av följande biverkningar:

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- Diarré
- Kräkningar
- Illamående
- Hudreaktioner, såsom akneliknande utslag som ibland kliar och inkluderar torr och/eller sprucken hud
- Aptitlöshet
- Svaghet
- Röd eller sårig mun
- Ökning av leverenzymet alaninaminotransferas i blodprov - om för högt kan din doktor uppmana dig att sluta ta IRESSA

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- Torr mun
- Torra, röda eller kliande ögon
- Röda och ömma ögonlock
- Nagelbesvär
- Håravfall
- Feber
- Blödning (till exempel näsblod eller blod i urinen)
- Protein i urinen (som syns i urinprov)
- Ökning av bilirubin och leverenzymet aspartataminotransferas i blodprov - om för högt kan doktorn uppmana dig att sluta ta IRESSA
- Ökade nivåer av kreatinin i blodprov (visar hur dina njurar fungerar)
- Cystit (brännande känsla när man kissar och frekventa, akuta trängningar)

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- Inflammation i bukspottkörteln. Det kännetecknas av mycket svår smärta i övre delen av magen och kraftigt illamående och kräkningar.

- Inflammation i levern. Symtomen kan vara en allmän sjukdomskänsla med eller utan eventuell gulsot (huden och ögonvitorna blir gula). Denna biverkning är mindre vanlig, men vissa patienter har dött av den.
- Hål (perforationer) i magtarmkanalen

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare

- Inflammation i blodkärlen i huden. Det kan se ut som blåmärken eller fläckar med utslag på huden som inte bleknar bort.
- Hemorragisk cystit (brännande känsla när man kissar och frekventa, akuta trängningar med blod i urinen)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur IRESSA ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen, blisterförpackningen och folielaminatet efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är gefitinib. Varje tablett innehåller 250 mg gefitinib.
- Övriga innehållsämnen (hjälpämnen) är laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa (E460), kroskarmellosnatrium, povidon (K29-32) (E1201), natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat, hypromellos (E464), makrogol 300, titandioxid (E171), gul järnoxid (E172) och röd järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

IRESSA är en rund brun tablett märkt "IRESSA 250" på ena sidan och slät på den andra sidan.

IRESSA tillhandahålls i blisterförpackningar med 30 tabletter. Blisterfolien kan vara perforerad eller operforerad.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tillverkare:

AstraZeneca UK Limited,
Macclesfield
Cheshire

SK10 2NA
Storbritannien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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.
Tel: +39 02 9801 1

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
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}>

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.