

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

IRESSA 250 mg, filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 250 mg gefitinib.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

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

Hver tablet indeholder 3,86 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter (tablet).

Tabletterne er brune, runde, bikonvekse, mærkede med "IRESSA 250" på den ene side og uden mærkning på den anden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

4.2 Dosering og administration

Behandling med IRESSA skal initieres og superviseres af en læge med erfaring inden for cancer-behandling.

Dosering

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

Pædiatrisk population

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

Nedsat leverfunktion

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

Nedsat nyrefunktion

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

Ældre

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

Patienter med ringe CYP2D6-aktivitet

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

Dosisjustering på grund af toksicitet

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

Administration

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

4.3 Kontraindikationer

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

Amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

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

Interstitiel lungesygdom (ILS)

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

I et japansk farmakoepidemiologisk studie hos 3.159 NSCLC-patienter, der blev fulgt i 12 uger, mens de fik gefitinib eller kemoterapi, fandt man følgende risikofaktorer for at udvikle ILS (uanset om patienterne blev behandlet med gefitinib eller kemoterapi): Rygning, dårlig *performance status* (PS ≥ 2), reduceret normalt lungevæv (≤ 50 %) dokumenteret ved CT-scanning, nylig diagnosticeret NSCLC (< 6 måneder), tidligere ILS, ældre (≥ 55 år gammel) og samtidig hjertesygdom. Der sås en

forøget relativ risiko for ILS hos patienter behandlet med IRESSA i forhold til kemoterapi i løbet af de første 4 ugers behandling (justeret OR 3,8; 95 % CI 1,9 til 7,7); derefter var den relative risiko lavere (justeret OR 2,5; 95 % CI 1,1 til 5,8). Risikoen for dødelighed blandt patienter, der udviklede ILS, efter behandling med IRESSA eller kemoterapi, var højere hos patienter med følgende risikofaktorer: Rygning, reduceret normalt lungevæv ($\leq 50\%$) dokumenteret ved CT-scanning, tidligere ILS, ældre patienter (≥ 65 år gammel) og udtalte områder med pleural adhærence ($\geq 50\%$).

Levertoksicitet og nedsat leverfunktion

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

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

Interaktioner med andre lægemidler

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

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

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

Lægemidler, som forårsager vedvarende forhøjet gastrisk pH, såsom protonpump hæmmere og H_2 -antagonister kan reducere biotilgængeligheden og plasmakoncentrationen af gefitinib, og kan derfor reducere effekten. Antacida, som administreres tidsmæssigt tæt på gefitinib, kan have samme effekt (se pkt. 4.5 og 5.2).

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

Lactose

IRESSA indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

IRESSA indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

Yderligere forholdsregler ved brug

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

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

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

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

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

Aktive substanser der kan øge gefitinibs plasmakoncentration

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

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

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

Aktive substanser der kan reducere gefitinibs plasmakoncentration

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

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

Aktive substanser, hvis plasmakoncentration kan ændres gefitinib

In vitro-studier har vist, at gefitinib potentielt hæmmer CYP2D6 i et begrænset omfang. I et klinisk forsøg hos patienter blev gefitinib givet sammen med metoprolol (et CYP2D6-substrat). Dette

resulterede i en let forøget (35 %) metoprolol-eksponering. En sådan forøgelse kan potentielt være relevant for CYP2D6-substrater med et snævert terapeutisk vindue. Når brug af CYP2D6-substrater overvejes samtidig med gefitinib, bør det overvejes at ændre dosis af CYP2D6-substratet, specielt for præparater med et snævert terapeutisk vindue.

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

Andre potentielle interaktioner

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

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

Graviditet

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

Amning

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Samlet resumé af sikkerhedsprofilen

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

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

Bivirkninger i tabelform

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

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

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

Tabel 1 Bivirkninger

Bivirkninger efter systemorganklasse og frekvens		
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Anoreksi, let eller moderat (CTC-grad 1 eller 2)
Øjne	Almindelig	Konjunktivit, øjenlågsbetændelse og tørre øjne*, hovedsageligt lette (CTC-grad 1)
	Ikke almindelig	Hornhindeerosion, reversibel og til tider i forbindelse med abnorm øjenvippevækst
		Keratitis (0,12 %)
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Blødning, så som epistaxis og hæmaturi
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Interstitiel lungesygdom (1,3 %), ofte svær (CTC grad 3-4). Fatale tilfælde har været rapporteret
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré, hovedsageligt let eller moderat (CTC grad 1 eller 2)
		Opkastning, hovedsageligt let eller moderat (CTC grad 1 eller 2)
		Kvalme, hovedsageligt let (CTC grad 1)
		Stomatit, overvejende let (CTC grad 1)
	Almindelig	Dehydrering, som følge af diarré, kvalme, opkastning eller anoreksi
		Tør mund*, hovedsageligt let (CTC grad 1)
	Ikke almindelig	Pankreatit
Gastrointestinal perforation		
Lever og galdeveje	Meget almindelig	Forøgelse af alaninaminotransferase, hovedsageligt let til moderat
	Almindelig	Forøgelse af aspartataminotransferase, hovedsageligt let til moderat
		Forøgelse af total bilirubin, hovedsageligt let til moderat
	Ikke almindelig	Hepatitis**
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Hudreaktioner, hovedsageligt let eller moderat (CTC grad 1 eller 2) pustuløst udslæt, til tider kløende med tør hud, inklusive hudfissurer, på erytematøs basis
		Neglelidelser
		Alopeci
	Almindelig	Allergiske reaktioner (1,1 %), inklusive angioødem og urticaria

	Ikke almindelig	Palmoplantar erythrodysestesi-syndrom
	Sjælden	Bulløse tilstande, inklusive toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme
		Kutan vaskulitis
Nyrer og urinveje	Almindelig	Asymptomatisk stigning i kreatinin i blodprøver
		Proteinuri
		Cystitis
	Sjælden	Hæmoragisk cystitis
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Asteni, hovedsageligt let (CTC grad 1)
	Almindelig	Feber

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

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

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

Interstitiel lungesygdom (ILS)

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

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

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

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmere; ATC-kode: L01EB01

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

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

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

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

Resistens

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

Cirkulerende tumor-DNA (ctDNA)

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

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

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

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

Klinisk virkning og sikkerhed

Førstelinjebehandling

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

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

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

Population	N	Objektive responsrater og 95 % CI for forskel mellem behandlingerne ^a	Primært endepunkt Progressionsfri overlevelse ^{ab}	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-mutation positiv	261	71,2 % vs. 47,3 % [12,0 % vs. 34,9 %]	HR 0,48 [0,36; 0,64] 9,5 m vs. 6,3 m p<0,0001	HR 1,00 [0,76; 1,33] 21,6 m vs. 21,9 m
EGFR-mutation negativ	176	1,1 % vs. 23,5 % [-32,5 %; -13,3 %]	HR 2,85 [2,05; 3,98] 1,5 m vs. 5,5 m p<0,0001	HR 1,18 [0,86; 1,63] 11,2 m vs. 12,7 m
EGFR-mutation ukendt	780	43,3 % vs. 29,2 % [7,3 %; 20,6 %]	HR 0,68 [0,58 til 0,81] 6,6 m vs. 5,8 m p<0,0001	HR 0,82 [0,70 til 0,96] 18,9 m vs. 17,2 m

a Værdier for IRESSA versus carboplatin/paclitaxel.

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

N Antal randomiserede patienter.

HR Hazard ratio (hazard ratio <1 favoriserer IRESSA)

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

Tabel 4 Resultatet for livskvalitet for gefitinib versus carboplatin/paclitaxel fra IPASS-studiet

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

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

- a Værdier for IRESSA versus carboplatin/paclitaxel.
 N Antal patienter, der kan evalueres ved livskvalitetsanalyser.
 QoL Livskvalitet (Quality of life)
 FACT-L Functional assessment of cancer therapy-lung
 LCS Lungecancer subskala

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

Tidligere behandlede patienter

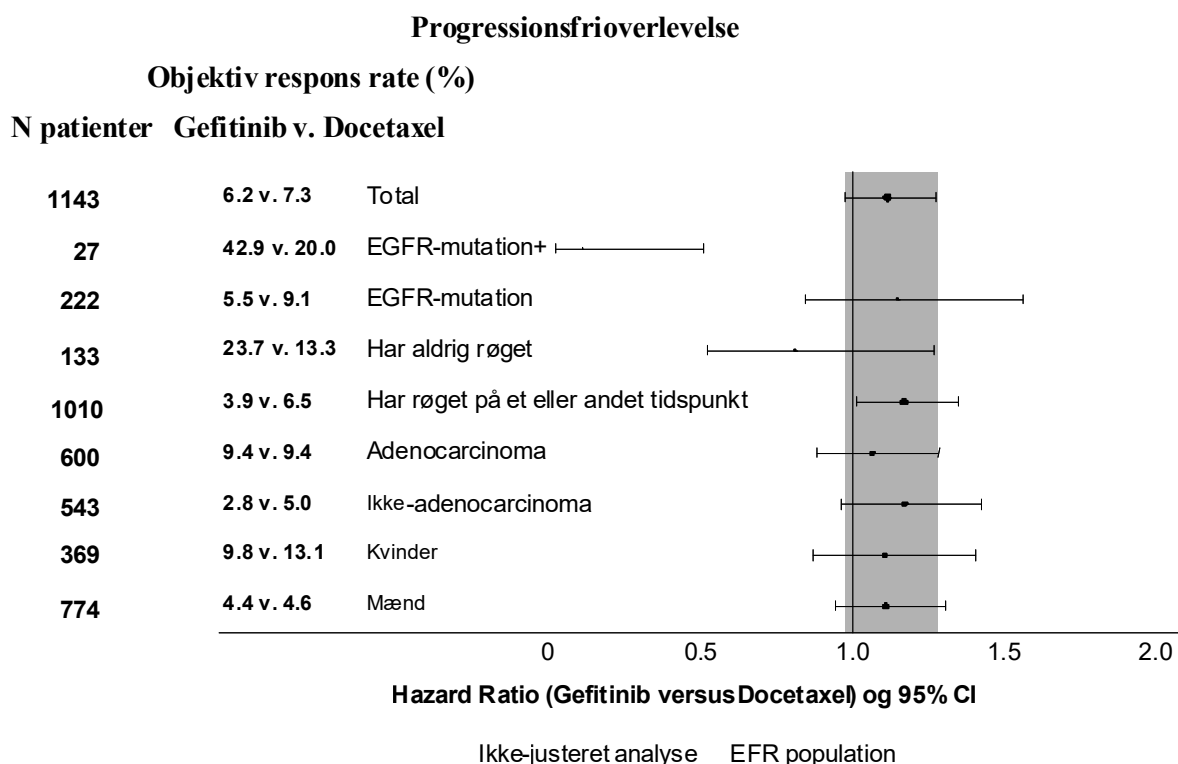
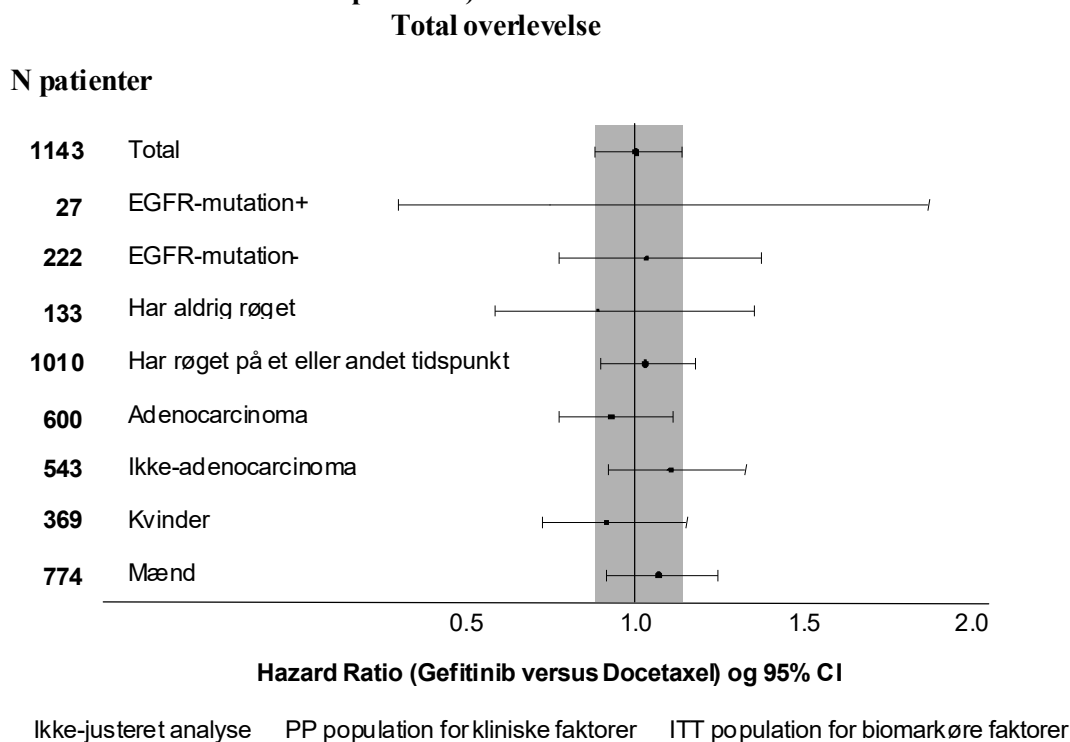
Det randomiserede fase III-forsøg INTEREST blev gennemført hos patienter med lokal-avanceret eller metastatisk NSCLC, der tidligere har fået platinbaseret kemoterapi. Hos den totale population blev der ikke observeret nogen statistisk signifikant forskel mellem gefitinib og docetaxel (75 mg/m²), målt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

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

Population	N	Objektive respons rater og 95 % CI for forskel mellem behandlingerne ^a	Progressionsfri 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-mutation positiv	44	42,1 % vs. 21,1 % [-8,2 %, 46,0 %]	HR 0,16 [0,05, 0,49] 7,0 m vs. 4,1 m p=0,0012	HR 0,83 [0,41, 1,67] 14,2 m vs. 16,6 m p=0,6043
EGFR-mutationsnegativ	253	6,6 % vs. 9,8 % [-10,5 %, 4,4 %]	HR 1,24 [0,94, 1,64] 1,7 m vs. 2,6 m p=0,1353	HR 1,02 [0,78, 1,33] 6,4 m vs. 6,0 m p=0,9131
Asiatere ^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-asiatere	1143	6,2 % vs. 7,3 % [-4,3 %, 2,0 %]	HR 1,12 [0,98, 1,28] 2,0 m vs. 2,7 m p=0,1041	HR 1,01 [0,89, 1,14] 6,9 m vs. 6,9 m p=0,9259

- a Værdierne er for IRESSA versus carboplatin/paclitaxel.
 b "m" er medianer i måneder. Tal i de kvadratiske parenteser er 96 % konfidensinterval (CI) for total overlevelses-HR i den totale population, ellers 95 % konfidensinterval for HR.
 c Konfidensinterval udelukkende under non-inferioritet-margen på 1,154.
 N Antal randomiserede patienter.
 HR Hazard ratio (hazard ratio <1 favoriserer IRESSA)

Figur 1 og 2 Data for virkning i undergrupper af ikke-asiatiske patienter i INTEREST-studiet (N patienter = antal randomiserede patienter)



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

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

Population	N	Objektive respons rater og 95 % CI for forskel mellem behandlingerne ^a	Tid til behandlingsstandsning ^{ab}	Primært endepunkt total overlevelse ^{abc}
Total	1692	8,0 % vs. 1,3 % [4,7 %, 8,8 %]	HR 0,82 [0,73, 0,92] 3,0 m vs. 2,6 m p=0,0006	HR 0,89 [0,77, 1,02] 5,6 m vs. 5,1 m p=0,0871
EGFR-mutation positiv	26	37,5 % vs. 0 % [-15,1 %, 61,4 %]	HR 0,79 [0,20, 3,12] 10,8 m vs. 3,8 m p=0,7382	HR NC NR vs. 4,3 m
EGFR-mutation negativ	189	2,6 % vs. 0 % [-5,6 %, 7,3 %]	HR 1,10 [0,78, 1,56] 2,0 m vs. 2,6 m p=0,5771	HR 1,16 [0,79, 1,72] 3,7 m vs. 5,9 m p=0,4449
Personer som aldrig har røget	375	18,1 % vs. 0 % [12,3 %, 24,0 %]	HR 0,55 [0,42, 0,72] 5,6 m vs. 2,6 m p<0,0001	HR 0,67 [0,49, 0,92] 8,9 m vs. 6,1 m p=0,0124
Personer som har røget på et eller andet tidspunkt	1317	5,3 % vs. 1,6 % [1,4 %, 5,7 %]	HR 0,89 [0,78, 1,01] 2,7 m vs. 2,6 m p=0,0707	HR 0,92 [0,79, 1,06] 5,0 m vs. 4,9 m p=0,2420
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 Værdier for IRESSA versus placebo.

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

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

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

N Antal randomiserede patienter.

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

NR Ikke opnået (not reached).

HR Hazard ratio (hazard ratio <1 favoriserer IRESSA)

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

Status for EGFR-mutation og kliniske karakteristika

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

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

Fordeling

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

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

Biotransformation

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

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

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

In vitro har det vist sig, at dannelsen af O-desmethyl-gefitinib sker via CYP2D6. CYP2D6's rolle i den metaboliske *clearance* af gefitinib er blevet evalueret i et klinisk forsøg med raske frivillige, der

var genotypebestemt for CYP2D6. Hos personer med nedsat metabolisme blev der ikke dannet målbare mængder af O-desmethyl-gefitinib. Eksponeringsgraden af gefitinib var bred, og overlappede hos både dem, der havde en normal metabolisme og dem, der havde nedsat metabolisme, men den gennemsnitlige eksponering af gefitinib var 2 gange højere hos gruppen af personer med dårlig metabolisme. Den højere gennemsnitlige eksponering, som kan opnås hos personer uden CYP2D6-aktivitet, kan være klinisk relevant, idet bivirkninger er relateret til dosis og eksponering.

Elimination

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

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

Specielle populationer

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

Hepatisk insufficiens

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

Gefitinib er undersøgt i et klinisk forsøg, der blev udført på 41 patienter med solide tumorer og normal leverfunktion eller moderat eller svær nedsat leverfunktion (klassificeret i henhold til grader af *baseline Common Toxicity Criteria* for AST, basisk phosphatase og bilirubin) på grund af levermetastaser. Ved daglig administration af 250 mg gefitinib, blev det vist, at tiden til *steady-state*, total plasmaclearance (C_{maxSS}) og *steady-state*-eksponering (AUC_{24SS}) var sammenlignelig for grupperne med normal og moderat nedsat leverfunktion. Data fra 4 patienter med svært nedsat leverfunktion på grund af levermetastaser, tyder på, at *steady-state*-eksponeringen hos disse patienter også er sammenlignelig med eksponeringen hos patienter med normal hepatisk funktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Følgende bivirkninger er ikke observeret i kliniske studier, men er set i dyreforsøg efter eksponeringsniveauer, der svarer til kliniske eksponeringsniveauer, og kan muligvis være klinisk relevante:

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

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

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

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

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

Gefitinib udviste ikke genotoksisk potentiale.

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne:

Lactosemonohydrat

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460)

Croscarmellosenatrium

Polyvidon (K29-32) (E1201)

Natriumlaurylsulfat

Magnesiumstearat

Tabletfilmovertræk:

Hypromellose (E464)

Macrogol 300

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172)

Jernoxid, rød (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Perforeret PVC/Aluminiumsfolieblistre indeholdende 10 tabletter eller PVC/Aluminiumsfolieblistre indeholdende 10 tabletter.

Tre blistre er sampakket i aluminiumsfolielaminat i en karton.

Pakningsstørrelse: 30 filmovertrukne tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/526/001 perforeret blister
EU/1/09/526/002 ikke-perforeret blister

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. juni 2009
Dato for seneste fornyelse: 23. april 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

AstraZeneca UK Limited
Macclesfield
Cheshire SK10 2NA
Storbritannien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

IRESSA 250 mg filmovertrukne tabletter
gefitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 250 mg gefitinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og natrium, se indlægsseddel for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/526/001 perforeret blister
EU/1/09/526/002 ikke-perforeret blister

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

IRESSA

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER/ALUMINIUMFOLIE-LAMINATINDPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

IRESSA 250 mg tabletter
gefitinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

IRESSA 250 mg fillovertrukne tabletter gefitinib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt. 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage IRESSA
3. Sådan skal du tage IRESSA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

IRESSA indeholder det aktive stof gefitinib. Gefitinib blokerer et protein, der kaldes EGFR (epidermal vækstfaktorreceptor). Dette protein er involveret i vækst og spredning af kræftceller.

IRESSA bruges til at behandle voksne med ikke-småcellet lungekræft. Ved denne form for kræftsygdom dannes der ondartede (kræft)celler i lungevævet.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage IRESSA

Tag ikke IRESSA

- hvis du er allergisk over for gefitinib eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6, "IRESSA indeholder").
- hvis du ammer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager IRESSA:

- hvis du nogensinde har haft andre problemer med lungerne. Nogle lungeproblemer kan blive værre under behandling med IRESSA.
- hvis du nogensinde har haft problemer med din lever.

Børn og unge

IRESSA er ikke beregnet til børn og teenagere under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med IRESSA

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Hvis du tager nogen af disse lægemidler, skal du især huske at fortælle det til din læge eller på apoteket:

- Phenytoin eller carbamazepin (mod epilepsi)
- Rifampicin (mod tuberkulose)
- Itraconazol (mod svampeinfektion)
- Barbiturater (en type af medicin, der bruges mod søvnproblemer)
- Naturlægemidler, som indeholder perikon (*Hypericum Perforatum*, mod depression og angst)
- Protonpumpe-hæmmere, H₂-antagonister og antacida (mod mavesår, sure opstød, halsbrand og til at mindske syre i maven)

Disse lægemidler kan påvirke virkningen af IRESSA.

- Warfarin (et såkaldt oralt antikoagulationsmiddel, til forebyggelse af blodpropper). Hvis du tager et lægemiddel, der indeholder dette aktive stof, kan det være, at din læge vil tage blodprøver oftere end normalt.

Hvis et eller flere af ovennævnte punkter gælder for dig, eller hvis du er i tvivl, skal du spørge din læge eller på apoteket, før du tager IRESSA.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin, hvis du er gravid, har chance for at blive gravid, eller hvis du ammer.

Det anbefales, at du undgår at blive gravid og/eller at du ammer, mens du er i behandling med IRESSA, fordi IRESSA kan skade dit barn.

Tag ikke IRESSA hvis du ammer. Dette er af hensyn til dit barns sikkerhed.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan føle dig svag, mens du er i behandling med Iressa. Hvis dette sker, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene værktøj eller maskiner.

IRESSA indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

IRESSA indeholder natrium

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

3. Sådan skal du tage IRESSA

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekpersonalet.

- Den sædvanlige dosis er én tablet på 250 mg daglig.
- Tag tabletten på ca. samme tidspunkt hver dag.
- Du kan tage tabletten sammen med mad eller uden mad.
- Tag ikke antacida (for at mindske syre i din mave) 2 timer før og 1 time efter du tager IRESSA.

Hvis du har problemer med at sluge tabletten, kan den opslæmmes i et halvt glas vand (uden brus). Brug ikke andre væsker. Knus ikke tabletten. Sving forsigtigt glasset rundt, indtil tabletten er opslæmmet. Dette kan tage op til 20 minutter. Drik væsken med det samme. For at være sikker på, at du har drukket al medicinen, skylles glasset omhyggeligt med et halvt glas vand, som drikkes.

Hvis du har taget for mange IRESSA tabletter

Kontakt din læge eller apoteket straks, hvis du har taget flere tabletter end du må.

Hvis du har glemt at tage IRESSA

Hvis du har glemt at tage en tablet, skal du gøre som beskrevet nedenfor (afhængig af hvor længe, der er til næste dosis):

- Hvis der er 12 timer eller mere til din næste dosis: Tag den glemte tablet, så snart du kommer i tanke om det. Tag den næste dosis på samme tid, som du plejer.

- Hvis der er mindre end 12 timer til din næste dosis: Spring den glemte tablet over, og tag den næste tablet på samme tid, som du plejer.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis (to tabletter på samme tid) som erstatning for den glemte tablet.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det straks til din læge, hvis du oplever en af følgende bivirkninger - det kan være, du behøver akut medicinsk behandling:

- Allergisk reaktion (almindelig), specielt hvis du får hævet ansigt, læber, tunge eller hals, du har svært ved at synke, nældefeber og har svært ved at trække vejret.
- Svær åndenød eller pludselig forværring af åndenød, muligvis med hoste og feber. Dette kan betyde, at du har en form for betændelse i lungerne, som kaldes 'interstitiel lungesygdom'. Dette kan ramme cirka 1 ud af 100 patienter, som tager IRESSA, og kan være livstruende.
- Heftige hudreaktioner (sjælden) på store dele af kroppen. Dette kan også omfatte rødme, smerter, sår, blister og afskalning af huden. Læberne, næsen, øjnene og kønsorganerne kan også være påvirkede.
- Dehydrering (almindelig) som følge af længerevarende diarré, opkastning, kvalme eller appetitløshed.
- Øjenproblemer (ikke almindelig), såsom smerte, røde øjne, øjne der løber i vand, lysfølsomhed, forandret syn eller indgroede øjenvipper. Dette kan betyde, at du har et sår på overfladen af øjet (hornhinden).

Fortæl hurtigst muligt din læge, hvis du lægger mærke til en af følgende bivirkninger:

Meget almindelig: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- Diarré
- Opkastning
- Kvalme
- Hudreaktioner såsom akne-lignende udslæt, som til tider er kløende og med tør og/eller sprukken hud
- Appetitmangel
- Svaghed
- Rød eller øm mund
- Forøget antal leverenzym, som kaldes alanin-aminotransferase, ved en blodprøve; hvis antallet er for højt, vil din læge muligvis fortælle dig, at du skal stoppe med at tage IRESSA.

Almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- Tør mund
- Tørre, røde og kløende øjne
- Røde og ømme øjenlåg
- Negleproblemer
- Hårtab
- Feber
- Blødning (såsom næseblod eller blod i urinen)
- Protein i urinen (ses ved en urintest)
- Forhøjet niveau af bilirubin og det andet leverenzym, som kaldes aspartat-aminotransferase, i en blodprøve; hvis antallet er for højt, vil din læge muligvis fortælle dig, at du skal stoppe med at tage IRESSA.
- Forhøjet mængde af stoffet kreatinin i en blodprøve (hænger sammen med nyrefunktionen).
- Blærebetændelse (hyppig, sviende vandladning og pludselig vandladningstrang).

Ikke almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- Betændelse (inflammation) i bugspytkirtlen. Tegn herpå er blandt andre meget stærke smerter i området ved den øverste del af maven, stærk kvalme og opkastning.
- Betændelse (inflammation) i leveren. Symptomer herpå kan blandt andet være generel utilpashed med eller uden mulig gulsot (gullig hud og øjne). Denne bivirkning er ikke almindelig, men nogle patienter er døde af den.
- Gastrointestinal perforation.
- Hudreaktion på håndfladerne og på fodsålerne der kan vise sig som prikken, følelseløshed, smerter, hævelse eller rødme (kendt som palmoplantar erytrodysestesi-syndrom eller hånd- og fodsyndrom).

Sjælden: kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer

- Betændelse (inflammation) i hudens blodkar. Det kan fremtræde som blå mærker eller plettet hududslæt, der ikke forsvinder ved fingertryk.
- Hæmorrhagisk blærebetændelse (blærebetændelse med blod i urinen).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar IRESSA utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken, blisterpakningen og folieindpakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**IRESSA indeholder**

- Aktivt stof: gefitinib. Hver tablet indeholder 250 mg gefitinib.
- Øvrige indholdsstoffer (hjælpesoffer): lactosemonohydrat; mikrokrystallinsk cellulose (E460); croscarmellosenatrium; povidon (K29-32) (E1201); natriumlaurylsulfat; magnesiumstearat; hypromellose (E464); macrogol 300; titandioxid (E171); jernoxid, gul (E172) og jernoxid, rød (E172).

Udseende og pakningstørrelser

IRESSA er en rund brun tablet mærket med "IRESSA 250" på den ene side og uden mærkning på den anden.

IRESSA findes i en blisterpakning med 30 tabletter. Blisterfolien kan være perforeret eller ikke-perforeret.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje
Sverige

Fremstiller

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

AstraZeneca UK Limited
Macclesfield
Cheshire SK10 2NA
Storbritannien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>