

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Iressa 250 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

250 mg gefitinibet tartalmaz tablettánként.

Ismert hatású segédanyagok:

163,5 mg laktózt tartalmaz tablettánként (monohidrát formájában).

3,86 mg nátriumot tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Barna, kerek, biconvex tabletták, egyik oldalán „IRESSA 250” nyomattal, a másik oldalán jelölés nélkül.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Iressa monoterápiában javallott olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem kissejtes tüdőrákban (non-small cell lung cancer, NSCLC) szenvedő felnőtt betegek kezelésére, akiknél fennáll az EGFR-TK (epidermális növekedési faktor receptor-tirozinkináz) aktiváló mutáció (lásd 4.4 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Iressa kezelést onkoterápiában jártas orvosnak kell bevezetnie és felügyelnie.

Adagolás

Az Iressa javasolt adagja naponta egyszer egy 250 mg-os tabletták. Amennyiben egy gefitinib dózis kimarad, a betegnek azonnal be kell vennie, amint eszébe jut. Ha kevesebb, mint 12 óra van hátra a következő adag bevételéig, nem szabad bevennie az elfelejtett adagot. A beteg ne vegyen be kétszeres adagot (egyszerre két adagot) a kihagyott adag pótlására.

Gyermekek

Az Iressa biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A gefitinibnek gyermekek esetén NSCLC javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

Májkárosodás

Cirrhosis következtében közepes vagy súlyos (Child-Pugh B vagy C stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeknél a gefitinib plazmakoncentrációja megemelkedik. Ezeknél a betegeknél gondosan figyelni kell a nemkívánatos eseményeket. A plazmakoncentráció nem emelkedett meg azoknál a betegeknél, akiknél a májmetasztázisok következtében a glutamát-oxálacetát transzamináz (GOT), az alkalikus-foszfataz- vagy a bilirubinszint magas volt (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Adagmódosítás nem szükséges vesekárosodásban szenvedő betegeknél, amennyiben a kreatinin clearance > 20 ml/perc. Kevés adat áll rendelkezésre olyan betegekről, akiknél a kreatinin clearance ≤ 20 ml/perc, ezért ezeknél a betegeknél elővigyázatosság javasolt (lásd 5.2 pont).

Idősek

A betegek életkora alapján adagmódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Lassú CYP2D6 metabolizálók

Specifikus adagmódosítás nem szükséges olyan betegeknél, akikről tudott, hogy lassú CYP2D6 metabolizáló genotípusok, de a nemkívánatos események tekintetében gondos megfigyelésük szükséges (lásd 5.2 pont).

Adagmódosítás toxicitás miatt

A beteg által nehezen elviselhető hasmenés vagy bőrtünet, mint mellékhatás eredményesen enyhíthető a kezelés rövid ideig (legfeljebb 14 napig) történő megszakításával, majd ezt követően a 250 mg-os dózis visszaállításával (lásd 4.8 pont). Azoknál a betegeknél, akik a terápia megszakítását követően sem tudják tolerálni a kezelést, a gefitinib terápiát nem szabad folytatni, hanem egy alternatív kezelést kell választani.

Az alkalmazás módja

A tablettát szájon át szedendő, étkezés közben vagy attól függetlenül is, naponta közel azonos időben. A tablettát kevés vízzel, egészben kell lenyelni. Ha a tablettát egészben történő lenyelése nem lehetséges, a tablettát (nem szénsavas) vízben eloszlatva is bevehető. Más folyadékot nem szabad használni. A tablettát szétörés nélkül egy fél pohár ivóvízbe kell tenni. A poharat időnként keverő mozdulatokkal meg kell forgatni, amíg a tablettát el nem oszlik (ez akár 20 percig is tarthat). A teljes elosztás után a diszperziót azonnal meg kell inni (azaz 60 percen belül). A poharat félpohárnyi vízzel ki kell öblíteni, amit szintén meg kell inni. A diszperzió nazogasztrikus szondán vagy gasztrosztómias tubuson át is beadható.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az Iressa lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC kezelése során történő alkalmazásának mérlegelésekor fontos megkísérelni a tumorszövet EGFR mutáció státuszának meghatározását minden betegnél. Ha a tumor szövetszövetminta nem értékelhető, akkor a vér (plazma) mintából nyert keringő tumor DNS (circulating tumour DNA; ctDNA) minta is használható.

Az álpozitív és álnegatív meghatározások elkerülése érdekében csak erős, megbízható és érzékeny, a tumor és a keringő tumor DNS EGFR mutáció státuszának meghatározására bizonyítottan alkalmas módszer(ek) használható(k) (lásd 5.1 pont).

Intersticiális tüdőbetegség (Interstitial Lung Disease, ILD)

A gefitinibvel kezelt betegek 1,3%-ánál alakult ki intersticiális tüdőbetegség, amely kezdetben akut formában jelentkezhet, azonban néhány esetben halálos kimenetelű volt (lásd 4.8 pont). Amennyiben a beteg a respiratorikus tünetek súlyosbodását tapasztalja, mint pl. nehézlégzés, köhögés vagy láz, az Iressa kezelést meg kell szakítani, és a beteget azonnal ki kell vizsgálni. Amennyiben az intersticiális tüdőbetegséget diagnosztizálják, fel kell függeszteni az Iressa alkalmazását és a beteget megfelelő kezelésben kell részesíteni.

Egy japán farmako-epidemiológiai eset–kontroll vizsgálatban, melyben 3159 nem kissejtes tüdőrákban szenvedő és gefitinibbel kezelt vagy kemoterápiában részesülő beteget vizsgáltak, 12 hétig tartó utánkövetési idővel, az intersticiális tüdőbetegség kialakulására vonatkozóan az alábbi rizikó faktorokat állapították meg (függetlenül attól, hogy a beteget Iressával kezelték vagy kemoterápiában részesült-e): dohányzás, gyenge teljesítmény-státusz (PS („performance status”) ≥ 2), CT-felvétellel igazolt csökkent tüdő parenchyma ($\leq 50\%$), a közelmúltban diagnosztizált nem kissejtes tüdőrák (< 6 hónap), korábban már fennálló intersticiális tüdőbetegség, idős kor (≥ 55 év), valamint az egyidejűleg fennálló szívbetegség. A kemoterápiához viszonyítva, a gefitinib esetében az intersticiális tüdőbetegség kialakulásának megnövekedett kockázatát állapították meg, túlnyomórészt a terápia első 4 hetes periódusa alatt (korrigált OR [odds ratio – esélyhányados] 3,8; 95%-os CI [confidence interval – megbízhatósági intervallum] 1,9–7,7), ezután a relatív kockázat alacsonyabb volt (korrigált OR 2,5; 95%-os CI 1,1–5,8). Azon betegek között, akiknél az Iressa kezelés vagy a kemoterápia ideje alatt intersticiális tüdőbetegség alakult ki, a mortalitás kockázata nagyobb volt a következő rizikó faktorok mellett: dohányzás, CT-felvétellel igazolt csökkent tüdő parenchyma ($\leq 50\%$), korábban már fennálló intersticiális tüdőbetegség, idős kor (≥ 65 év), valamint nagy kiterjedésű pleurális adhéziók ($\geq 50\%$).

Hepatotoxicitás és májkárosodás

A májfunkciós vizsgálati eredményekben eltéréseket (beleértve a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT), a glutamát-oxalacetát-transzamináz (GOT), és a bilirubinszint emelkedéseket) észleltek, amelyek nem gyakran hepatitisként jelentkeztek (lásd 4.8 pont). Voltak májelégtelenségről szóló, elszigetelt beszámolók, ami néhány esetben halálos kimenetelű volt. Ezért javasolt a rendszeres időközönként májfunkciós vizsgálatok elvégzése. A gefitinibet fokozott óvatossággal kell alkalmazni a májfunkció-értékek enyhe vagy közepes mértékű változása esetén. Súlyos májfunkció-eltérés esetén a terápia felfüggesztését kell fontolóra venni.

Kimutatták, hogy cirrhosis következtében kialakult májkárosodás a gefitinib plazmakoncentrációjának megemelkedését eredményezi (lásd 5.2 pont).

Interakciók más gyógyszerekkel

A CYP3A4 induktorok fokozhatják a gefitinib metabolizmusát és csökkenthetik a gefitinib plazmakoncentrációját. Így a CYP3A4 induktorok (pl. fenitoin, karbamazepin, rifampicin, barbiturátok vagy közösleges orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövény-készítmények) egyidejű alkalmazása csökkentheti a kezelés hatékonyságát, ezért azt kerülni kell (lásd 4.5 pont).

Egyes CYP2D6 lassú metabolizáló genotípusú betegeknél egy erős CYP3A4 inhibitorral történő kezelés a gefitinib plazmaszintjének emelkedését eredményezheti. A CYP3A4 inhibitor kezelés bevezetésekor a beteget gondos figyelemmel kell kísérni a gefitinib okozta mellékhatások tekintetében (lásd 4.5 pont).

A nemzetközi normalizált arány (international normalised ratio, INR) növekedéséről és/vagy vérzéses eseményekről számoltak be egyes, warfarint gefitinibbel együtt szedő betegeknél (lásd 4.5 pont). Egyidejű warfarin és gefitinib terápiaiban részesülő betegeknél a protrombin-idő, vagy az INR változást rendszeresen ellenőrizni kell.

A gyomor pH-szintjének szignifikáns tartós emelkedését eredményező gyógyszerek, pl. a protonpumpa-gátlók és a H₂-antagonisták, csökkenthetik a gefitinib biohasznosulását és plazmakoncentrációját, és ezáltal csökkenthetik a kezelés hatékonyságát. A gefitinibbel közel egyidőben, rendszeresen szedett antacidok hasonló hatást eredményezhetnek (lásd 4.5 és 5.2 pont).

A II. fázisú klinikai vizsgálatok adatai alapján, melyben a gefitinibet és a vinorelbint együttesen alkalmazták, azt találták, hogy a gefitinib fokozhatja a vinorelbin neutropeniás hatását.

Laktóz

Az Iressa laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló örökletes galaktóz-intoleranciában, teljes laktáz hiányban és glükóz-galaktóz felszívódási zavarban szenvedő betegek nem szedhetik a készítményt.

Nátrium

Az Iressa kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, vagyis „nátriummentes”.

Az alkalmazással kapcsolatos további óvintézkedések

A beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy azonnal forduljon orvoshoz, amennyiben a következőket tapasztalja:

- súlyos vagy tartósan fennálló hasmenés, hányinger, hányás vagy anorexia, mivel ezek indirekt módon dehidrációhoz vezethetnek.

Ezeket a tüneteket a klinikai gyakorlatnak megfelelően kell kezelni (lásd 4.8 pont).

Azokat a betegeket, akiknél keratitisre utaló panaszok és tünetek lépnek fel, mint az akut vagy súlyosbodó szemgyulladás, könnyezés, fényérzékenység, homályos látás, szemfájdalom és/vagy a szem vörössége, azonnal szemész szakorvoshoz kell irányítani.

Ha a keratitis ulcerosa diagnózisa igazolódik, a gefitinib-kezelést meg kell szakítani, és ha a tünetek nem szűnnek meg, vagy a kezelés újratekintésekor ismét jelentkeznek, fontolóra kell venni a kezelés végleges leállítását.

Egy I/II fázisú vizsgálatban, amelyben a gefitinib-kezelés és a sugárterápia alkalmazását tanulmányozták újonnan diagnosztizált agytörzsi gliómában vagy részleges rezekción átesett supratentoriális malignus gliómában szenvedő gyermekeknél, a 45 bevont betegből 4 esetben (1 halálos) számoltak be központi idegrendszeret érintő haemorrhagiáról. Egy további esetben jelentettek központi idegrendszeret érintő haemorrhagiát, egy gefitinib monoterápiás vizsgálatban részt vett ependymómában szenvedő gyermeknél. A cerebrális haemorrhagia megnövekedett kockázatát nem kissejtes tüdőkarcinómában szenvedő, gefitinib kezelésben részesülő felnőtt betegek esetében nem állapították meg.

A gefitinibet szedő betegeknél gastrointestinalis perforációról számoltak be. A legtöbb esetben ez egyéb, ismert kockázati tényezőkkel is társult, köztük például szteroidokkal vagy NSAID-okkal végzett egyidejű gyógyszeres kezeléssel, az anamnesisben szereplő gastrointestinalis fekélyképződéssel, az életkorral, a dohányzással vagy a perforatio helyén lévő bélmetasztázisokkal.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A gefitinib metabolizmusa a citokróm P450 CYP3A4 (túlnyomórészt) és a CYP2D6 izoenzimen keresztül zajlik.

Hatóanyagok, amelyek növelhetik a gefitinib plazmakoncentrációját

In vitro vizsgálatok szerint a gefitinib a p-glikoprotein (Pgp) szubsztrátja. A rendelkezésre álló adatok nem utalnak arra, hogy ennek az *in vitro* vizsgálati eredménynek klinikai szempontból jelentősége van.

A CYP3A4 működését gátló hatóanyagok csökkenthetik a gefitinib clearance-ét. A CYP3A4 aktivitás erős gátlóinak (pl. ketokonazol, poszokonazol, vorikonazol, proteáz-inhibitorok, klaritromicin, telitromicin) egyidejű alkalmazása növelheti a gefitinib plazmakoncentrációját. Az emelkedés klinikai szempontból releváns lehet, mivel a mellékhatások dózis és expozíció függőek. Az emelkedés mértéke nagyobb lehet egyes lassú CYP2D6 metabolizáló genotípusú betegek esetén. Itrakonazollal (erős CYP3A4 inhibitor) való előzetes kezelés a gefitinib átlag AUC-értékének 80%-os növekedését eredményezte egészséges önkénteseknél. Erős CYP3A4 inhibitorokkal való együttes alkalmazás esetén a beteget gondos figyelemmel kell kísérni a gefitinib okozta mellékhatások tekintetében.

CYP2D6 inhibitorokkal való együttes alkalmazásról nincsenek adatok, de ezen enzim erős inhibitorai a gefitinib plazmakoncentrációját mintegy kétszeresére emelhetik a gyors CYP2D6 metabolizáló betegek esetén (lásd 5.2 pont). Erős CYP2D6 inhibitor kombinációs terápia bevezetésekor a mellékhatások tekintetében a beteget gondos figyelemmel kell kísérni.

Hatóanyagok, amelyek csökkenthetik a gefitinib plazmakoncentrációját

A CYP3A4 induktorok növelhetik a gefitinib metabolizmusát és csökkenthetik a plazmakoncentrációját, így csökkentve a gefitinib hatékonyságát. CYP3A4 induktor gyógyszerek (pl. fenitoin, karbamazepin, rifampicin, barbiturátok és a közönséges orbáncfű/*Hypericum perforatum*) egyidejű alkalmazását kerülni kell. A rifampicinnel (erős CYP3A4 induktor) való előzetes kezelés egészséges önkénteseknél 83%-kal csökkentette a gefitinib átlag AUC-értékét (lásd 4.4 pont).

A gyomor pH-szintjének szignifikáns tartós emelkedését eredményező hatóanyagok csökkenthetik a gefitinib plazmakoncentrációját, csökkentve így a gefitinib hatékonyságát. A nagy dózisban adott, rövid hatású antacidok hasonló hatást eredményezhetnek, ha alkalmazásuk rendszeresen a gefitinib adásával közel egyidőben történik. A ranitidinnel, a gasztrikus pH tartós emelkedését (≥ 5) eredményező dózisban, gefitinibbel történő együttes alkalmazása a gefitinib átlag AUC-értékének 47%-os csökkenését eredményezte egészséges önkéntesekben (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Hatóanyagok, amelyek plazmakoncentrációját a gefitinib módosíthatja

In vitro vizsgálatok szerint a gefitinib CYP2D6 gátló hatása korlátozott. Egy betegeken végzett klinikai vizsgálatban gefitinibet alkalmaztak együtt metoprolollal (CYP2D6 szubsztrát). Ez a metoprolol expozíció 35%-os emelkedését eredményezte. Ilyen mértékű emelkedés jelentősséggel bírhat a szűk terápiás indexű CYP2D6 szubsztrátok alkalmazásakor. Amennyiben a gefitinib kapcsán felmerül CYP2D6 szubsztrátok egyidejű alkalmazása, a CYP2D6 szubsztrát dózismódosítását meg kell fontolni, különösen szűk terápiás ablakú készítmények esetén.

A gefitinib *in vitro* gátolja a BCRP (Brest Cancer Resistance Protein) transzportfehérjét, de ennek klinikai jelentősége nem ismert.

Egyéb lehetséges interakciók

Egyidejűleg warfarint szedő betegeknél, néhány esetben az INR növekedéséről és/vagy vérzéses eseményekről számoltak be (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek azt kell tanácsolni, hogy a kezelés ideje alatt ne essenek teherbe.

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs adat a gefitinib tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. Az Iressát a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a gefitinib kiválasztódik-e az anyatejbe. A gefitinib és a gefitinib metabolitjai laktáló patkányok tejében akkumulálódtak (lásd 5.3 pont). A gefitinib ellenjavallt a szoptatás ideje alatt, ezért a szoptatást fel kell függeszteni a gefitinib terápia idejére (lásd 4.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gefitinib terápia ideje alatt aszténiáról számoltak be. Ezért azok a betegek, akik ilyen tünetet tapasztalnak, fokozott óvatossággal vezessenek, vagy kezeljenek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A III. fázisú ISEL, INTEREST és IPASS klinikai vizsgálatokból származó (2462 Iressával kezelt beteg) összesített adatok alapján, a betegek több mint 20%-ánál jelentkező, leggyakrabban jelentett mellékhatások a hasmenés és a bőrreakciók (például bőrkütiés, acné, bőrszárazság és pruritus) voltak. A mellékhatások rendszerint a kezelés első hónapjában jelentkeztek, és általában reverzibilisek voltak. Körülbelül a betegek 8%-ánál jelentkeztek súlyos mellékhatások (common toxicity criteria (CTC) 3-as vagy 4-es fokozat). A betegek megközelítőleg 3%-a hagyta abba a terápiát valamilyen mellékhatás miatt.

Intersticiális tüdőbetegség a betegek 1,3%-ánál fordult elő, gyakran súlyos formában (CTC 3-4-es fokozat). Halálos kimenetelű esetekről is beszámoltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 1. táblázatban bemutatott biztonságossági profil a gefitinib klinikai fejlesztési program és a posztmarketing alkalmazás adatai alapján készült. Az 1. táblázatban a mellékhatásokat gyakorisági kategóriák szerint tüntettük fel a III. fázisú ISEL, INTEREST és IPASS klinikai vizsgálatok (2462 Iressa kezelésben részesülő beteg) összesített adataiból nyert összehasonlítható mellékhatás jelentések incidenciája alapján, ahol ez lehetséges volt.

A nemkívánatos hatások előfordulási gyakoriságát a következőképpen határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat Mellékhatások

Mellékhatások szervrendszerek és előfordulási gyakoriság szerint		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Anorexia, enyhe vagy közepesen súlyos (CTC 1-es vagy 2-es fokozat)
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Conjunctivitis, blepharitis és szemszárazság*, többnyire enyhe (CTC szerinti 1-es fokozat)
	Nem gyakori	Cornea erózió, reverzibilis, és időnként rendellenes szempilla növekedéssel társul Keratitis (0,12%)
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Haemorrhagia, mint például orrvérzés vagy haematuria
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	Intersticiális tüdőbetegség (1,3%), gyakran súlyos (CTC 3-4-es fokozat). Halálos kimenetelű esetekről is beszámoltak
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasmenés, többnyire enyhe vagy közepesen súlyos (CTC 1-es vagy 2-es fokozat)
		Hányás, többnyire enyhe vagy közepesen súlyos fokú (CTC 1-es vagy 2-es fokozat)
		Hányinger, többnyire enyhe (CTC 1-es fokozat)

		Stomatitis, többnyire enyhe (CTC 1-es fokozat)
	Gyakori	Kiszáradás, hasmenés, hányinger, hányás vagy anorexia következtében Szájszárazság*, többnyire enyhe (CTC 1-es fokozat)
	Nem gyakori	Pancreatitis. Gastrointestinalis perforáció
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nagyon gyakori	A glutamát-piruvát-transzamináz (GTP) szintjének emelkedése, főként enyhe vagy közepesen súlyos
	Gyakori	A glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) szintjének emelkedése, főként enyhe vagy közepesen súlyos A teljes bilirubinszint emelkedése, főként enyhe vagy közepesen súlyos
	Nem gyakori	Hepatitis**
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Bőrreakciók, többnyire enyhe vagy közepesen súlyos (CTC 1-es vagy 2-es fokozat) pustulával járó bőrkiütés, esetenként viszketéssel, bőrszárazsággal, beleértve a bőr berepedéseit, erythemás alapon
	Gyakori	Körömelváltozások Alopecia
		Allergiás reakciók (1,1%), például angioödéma és urticaria
	Nem gyakori	Palmoplantaris erythrodysaesthesia szindróma
Ritka	Bullosus állapotok, beleértve a toxicus epidermalis necrolysis, a Stevens–Johnson-szindrómát és erythema multiformét is Cutan vasculitis	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	A vér kreatininszintjének tüneteket nem okozó emelkedése
		Proteinuria
Cystitis		
Ritka	Haemorrhagiás cystitis	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Asthenia, többnyire enyhe (CTC 1-es fokozat)
	Gyakori	Pyrexia

A kóros laboratóriumi értékekkel kapcsolatos gyógyszer mellékhatások előfordulási gyakorisága olyan betegek adataiból származik, akiknél a kiindulási ponton a releváns laboratóriumi paraméterek CTC 2-es vagy annál magasabb fokú eltérése volt tapasztalható.

*Ez a mellékhatás társulhat egyéb, a gefitinib kezelés során tapasztalt, szárazsággal járó állapottal (főleg bőrreakciók).

** Beleértve a májelégtelenségről szóló, elszigetelt bejelentéseket, amely néhány esetben halálos kimenetelű volt.

Intersticiális tüdőbetegség (ILD)

Az INTEREST vizsgálatban az intersticiális tüdőbetegség típusú események a gefitinib-csoportban a betegek 1,4%-ánál (10 beteg), míg a docetaxel-csoportban a betegek 1,1%-ánál (8 beteg) fordultak elő. Egy esetben az intersticiális tüdőbetegség típusú esemény halálos kimenetelű volt, a beteg gefitinib kezelés alatt állt.

Az ISEL vizsgálatban az intersticiális tüdőbetegség típusú esemény előfordulás a teljes vizsgált populációban megközelítőleg 1% volt mindkét kezelési ágban. Az intersticiális tüdőbetegség típusú eseményeket túlnyomórészt ázsiai etnikumú betegek esetében jelentették. Az ázsiai etnikumú betegek körében az intersticiális tüdőbetegség típusú események előfordulása 3% volt a gefitinib, és 4% a placebo kezelésben részesülő csoportban. Egy esetben az intersticiális tüdőbetegség típusú esemény halálos kimenetelű volt, a beteg placebo kezelés alatt állt.

Egy Japánban végzett poszt-marketing surveillance vizsgálat (3350 beteg) szerint a gefitinib-kezelésben részesülő betegek körében jelentkező intersticiális tüdőbetegség típusú események jelentett aránya 5,8% volt. A halálos kimenetelű intersticiális tüdőbetegség típusú események hányada 38,6% volt.

Egy nyílt, fázis III klinikai vizsgálatban (IPASS), amelyet 1217 előrehaladott nem kissejtes tüdőrákban szenvedő beteg bevonásával végeztek Ázsiában, az Iressa kezelést hasonlították össze a kombinált karboplatin/paklitaxel kemoterápiával elsővonalbeli terápiaként. Az intersticiális tüdőbetegség típusú események gyakorisága 2,6% volt az Iressa míg 1,4% a karboplatin/paklitaxel kezelési ágban.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A gefitinib túlادagolásának nincs specifikus kezelése. Mindazonáltal, I. fázisú klinikai vizsgálatokban akár még 1000 mg-os napi adagokkal is kezeltek néhány beteget. Bizonyos mellékhatások – főleg hasmenés és bőrkiütés - súlyosbodását és előfordulási gyakoriságának megnövekedését figyelték meg. A túlادagolásnak tulajdonított mellékhatások kezelése tüneti, különösen súlyos hasmenés esetén kell a klinikailag javallt kezelésben részesíteni a beteget. Egy vizsgálatban korlátozott számú beteget kezeltek heti 1500-3500 mg-os adaggal. Ebben a vizsgálatban az Iressa-expozíció nem nőtt a dózis emelésével, a nemkívánatos események főként enyhék vagy közepesen súlyosak voltak és megfeleltek az Iressa ismert biztonságossági profiljának.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, protein-kináz inhibitorok; ATC kód: L01EB01

Hatásmechanizmus és farmakodinámiai hatások

A normális és daganatos sejtek növekedési és proliferációs folyamatában kulcsfontosságú szerepet játszik az epidermális növekedési faktor (EGF) és annak receptora (EGFR [HER1; ErbB1]). Egy daganatos sejtben az EGFR aktiváló mutáció fontos faktor a tumoros sejtnövekedés elősegítésében, blokkolva az apoptózist, növelve az angiogén faktorok termelődését és segítve a metasztázis képződés folyamatát.

A gefitinib az epidermális növekedési faktor receptor tirozin-kináz szelektív, kis molekulájú inhibitora, és bármely terápiás vonalban hatékony kezelést biztosít olyan betegek számára, akiknél az EGFR tirozin-kináz aktiváló mutáció kimutatható a tumorban. EGFR negatív mutáció tumorban szenvedő betegek esetén klinikailag releváns hatás nem mutatkozott.

A gyakori EGFR aktiváló mutációk (19-es exon deléció; L858R) esetében a gefitinibre mutatott érzékenységet alátámasztó szilárd terápiás válaszadatok állnak rendelkezésre. Például a progressziómentes túlélés relatív házárda (95%-os CI) 0,489 (0,336, 0,710) a gefitinib esetén, szemben a kettős kemoterápiás kombinációval [WJTOG3405]. Azoknál a betegeknél, akik kevésbé gyakori mutációt hordoznak, kevesebb adat áll rendelkezésre a gefitinibre adott terápiás válasz tekintetében. Az elérhető adatok azt mutatják, hogy a G719X, L861Q és S768I mutációk szenzitizáló mutációk, a T790M mutáció önmagában, vagy a 20-as exon inzerciók önmagukban rezisztencia mechanizmusok.

Rezisztencia

A legtöbb, érzékenyítő EGFR-kináz mutációt hordozó NSCLC tumor végül az Iressa-kezeléssel szemben rezisztenciát fejleszt ki, a betegség progressziójáig eltelt 1 éves medián időtartammal. Az esetek 60%-ában ez a rezisztencia a T790M nevű másodlagos mutációhoz kapcsolódik, melyekre a T790M mutációra specifikus TKI-k (tirozin-kináz-inhibitorok) tekinthetők következő vonalbeli kezelésnek. Az EGFR szignált gátló szereklle történő kezelést követően kialakuló egyéb, potenciális rezisztencia-mechanizmusok: a jelátvivő út megkerülése a HER2 és MET gének megsokszorozódása, illetve a PIK3CA gén mutációja. Kissejtes tüdőkarinómára változó fenotípusról az esetek 5-10%-ában számoltak be.

Keringő tumor DNS (ctDNA)

Az IFUM vizsgálatban a tumor szövetsminta és a plazmából nyert keringő tumor DNS mutáció státuszát határozták meg, Therascreen EGFR RQ PCR kit (Qiagen) felhasználásával. Az 1060 szűrt betegből 652 beteg esetében volt értékelhető a keringő tumor DNS és a tumorminta is. Az objektív válaszadási arány (ORR) 77% (95%-os CI: 66% – 86%) volt azoknál a betegeknél, akiknél a tumor és a keringő tumor DNS is mutáció pozitív volt, és 60% (95%-os CI: 44% – 74%) azoknál a betegeknél, akiknél csak a tumor volt mutáció pozitív.

2. táblázat: A tumorminták és a keringő tumor DNS minták kiindulási mutáció státuszának összefoglalása minden olyan beteg vonatkozásában, akinek mindkét mintája értékelhető volt

Mérték	Definíció	IFUM arány % (CI)	IFUM N
Szenzitivitás	Azon tumor M+ esetek aránya, amelyek M+-nak bizonyultak a ctDNA-ból is	65,7 (55,8; 74,7)	105
Specifititás	Azon tumor M- esetek aránya, amelyek M--nak bizonyultak a ctDNA-ból is	99,8 (99,0; 100,0)	547

Ezek az adatok megegyeznek az IPASS vizsgálatban előre tervezett, feltáró, japán alcsoprt-analízis adataival (Goto 2012). A vizsgálatban a szérumból, nem pedig a plazmából nyert keringő tumor DNS-t használtak az EGFR mutáció meghatározáshoz, amelyet EGFR Mutáció Teszt Kit-tel végeztek (DxS) (N= 86). A vizsgálatban a szenzitivitás 43,1%, specifititás pedig 100% volt.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Elsővonalbeli kezelés

Az elsővonalbeli, randomizált, III. fázisú IPASS vizsgálatot olyan előrehaladott (III B vagy IV-es stádiumú), adenocarcinoma szövetsminta típusú, nem kissejtes tüdőkarinómában szenvedő ázsiai¹ betegek bevonásával végezték, akik korábban enyhe dohányosok voltak (a dohányzást 15, vagy több mint 15 éve abbahagyták és a csomag év (Pack years, PY) indexük ≤ 10 volt) vagy egyáltalán nem dohányoztak (lásd 3. táblázat).

¹Kína, Hongkong, Indonézia, Japán, Malajzia, Fülöp-szigetek, Szingapúr, Tajvan, Thaiföld

3. táblázat Hatékonysági mutatók az IPASS vizsgálatban, gefitinib vs karboplatin/paklitaxel

Populáció	N	Objektív válaszadási arányok és 95%-os CI a kezelések közötti különbségre ^a	Elsődleges végpont Progressziómentes túlélés ^{a,b}	Teljes túlélés ^{a,b}
Teljes	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
EGFR mutáció-pozitív	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 mutáció-negatív	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 mutáció-ismeretlen	780	43,3% vs 29,2% [7,3%; 20,6%]	HR 0,68 [0,58 – 0,81] 6,6 m vs 5,8 m p<0,0001	HR 0,82 [0,70 – 0,96] 18,9 m vs. 17,2 m

^a Iressa vs. karboplatin/paklitaxel értékek.

^b Az "m" a medián értékek hónapban kifejezve. A szögletes zárójelben lévő számok 95%-os konfidencia-intervallumok a kockázati arányra (HR).

NR „Not reached” –Nem sikerült elérni

N Randomizált betegek száma.

HR Hazard ratio – (relatív hazard < 1 az IRESSA javára)

Az életminőségi eredmények az EGFR mutáció státuszának megfelelően különbözőek voltak. Az EGFR mutáció pozitív betegek közül szignifikánsabb több Iressával kezelt beteg tapasztalt javulást az életminőségben és a tüdőcarcinóma tüneteiben a karboplatin/paklitaxel csoporttal összehasonlítva (lásd 4. táblázat).

4. táblázat Életminőségi adatok az IPASS vizsgálatban, gefitinib vs karboplatin/paklitaxel

Populáció	N	FACT-L QoL javulási arány ^a %	LCS tünetek javulási aránya ^a %
Teljes	1151	(48,0% vs 40,8%) p=0,0148	(51,5% vs 48,5%) p=0,3037
EGFR mutáció-pozitív	259	(70,2% vs 44,5%) p<0,0001	(75,6% vs 53,9%) p=0,0003

Populáció	N	FACT-L QoL javulási arány ^a %	LCS tünetek javulási aránya ^a %
EGFR mutáció-negatív	169	(14,6% vs 36,3%) p=0,0021	(20,2% vs 47,5%) p=0,0002

A "trial outcome index" eredményei a FACT-L és LCS eredményeket alátámasztották

^a Iressa vs. karboplatin/paklitaxel értékek

N Életminőségi analízisre alkalmas betegek száma

QoL Quality of life – Életminőség

FACT-L Functional assessment of cancer therapy-lung, Tüdő-daganatellenes terápia funkcionális mérése

LCS Lung cancer subscale – Tüdőkarcinóma alskála

Az IPASS vizsgálatban az Iressa jobbnak bizonyult a progressziómentes túlélés, az objektív válaszadási arány, az életminőség és a tünetenyhítés tekintetében, de nem volt jelentős különbség a teljes túlélésben a karboplatin/paklitaxel kezeléshez képest azoknál a korábban nem kezelt, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegeknél, akiknél a daganat EGFR tirozin-kináz aktiváló mutációt hordozott.

Korábban már kezelésben részesült betegek

A randomizált, III. fázisú INTEREST vizsgálatban olyan lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem kissejtes tüdőkarzinómában szenvedő betegeket vizsgáltak, akik korábban platina alapú kemoterápiát kaptak. A teljes populációra nézve nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a gefitinib és a docetaxel (75 mg/m²) között a teljes túlélés, a progressziómentes túlélés és az objektív válaszadási arány szempontjából (lásd 5. táblázat).

5. táblázat Hatékonysági mutatók az INTEREST vizsgálatban, gefitinib vs docetaxel

Populáció	N	Objektív válaszadási arányok és 95%-os CI a kezelések közötti különbségre ^a	Progressziómentes túlélés ^{a,b}	Elsődleges végpont teljes túlélés ^{a,b}
Teljes	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 mutáció-pozitív	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 mutáció-negatív	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
Ázsiaiak ^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

Populáció	N	Objektív válaszadási arányok és 95%-os CI a kezelések közötti különbségre ^a	Progressziómentes túlélés ^{a,b}	Elsődleges végpont teljes túlélés ^{a,b}
Nem-ázsiaiak	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 Iressa vs. docetaxel értékek.

^b "m" = medián értékek hónapban. A szögletes zárójelben lévő számok 96%-os konfidencia-intervallumok a teljes túlélési kockázati arányra vonatkozóan a teljes populációban, vagy másképp a HR 95%-os konfidencia-intervallumai.

^c Konfidencia intervallum az 1,154-es non-inferioritási határ alatt.

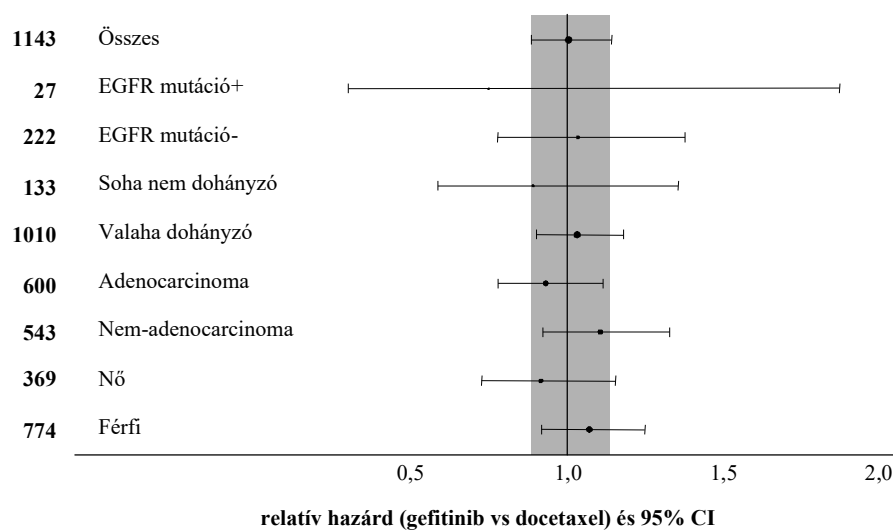
N A randomizált betegek száma.

HR Hazard ratio – (relatív hazard < 1 az IRESSA javára)

1. és 2. ábra Hatékonysági mutatók az INTEREST vizsgálat nem-ázsiai alcsoportjaiban (N betegszám = randomizált betegek száma)

Teljes túlélés

N Betegszám

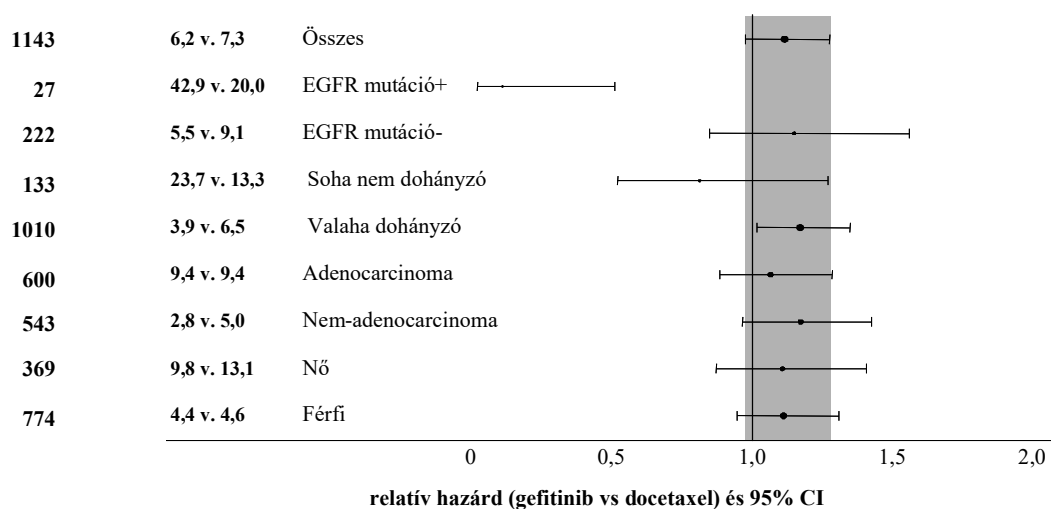


Nem korigált analízis Protokoll szerinti populáció klinikai faktorai Kezelésbe bevont populáció biomarker faktorai

Progressziómentes túlélés

Objektív válaszadási arány (%)

N Betegszám gefitinib v. docetaxel



Nem korigált analízis Epidermális faktor receptor populáció

A randomizált, III. fázisú ISEL vizsgálatban olyan előrehaladott nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek vettek részt, akik korábban már részesültek egy vagy két gyógyszeres kemoterápiás kezelésben, és az utolsó gyógyszeres terápia sem mutatkozott hatékonynak, vagy nem tolerálták. A vizsgálatban a gefitinib + teljes támogató kezelés hatását hasonlították össze a placebo + teljes támogató kezelés hatásával. Az Iressa nem növelte a túlélési időt a populáció egészét tekintve. A túlélési eredmények a dohányzási szokás és az etnikum függvényében különböztek (lásd 6. táblázat).

6. táblázat Hatékonysági mutatók az ISEL vizsgálatban, gefitinib vs placebo

Populáció	N	Objektív válaszadási arányok és 95%-os CI a kezelések közötti különbségre ^a	A kezelés hatástalanságáig eltelt idő ^{a,b}	Elsődleges végpont Teljes túlélés ^{a,b,c}
Teljes	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 mutáció-pozitív	26	37,5% vs 0% [-15,1%; 61,4%]	HR 0,79 [0,20; 3,12] 10,8 m vs 3,8m p=0,7382	HR NC NR vs 4,3 m
EGFR mutáció-negatív	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
Soha nem dohányzó	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
Valaha dohányzó	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
Ázsiai ^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
Nem-ázsiai	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 Iressa vs. placebo értékek.

^b Az "m" a medián értékek hónapban. A szögletes zárójelben lévő számok 95%-os konfidencia-intervallumok a kockázati arányra.

^c Sávos log-rank próba a teljes populációra; a többinél Cox-féle arányos kockázati modell

^d Az ázsiai etnikum megnevezés nem foglalja magába az indiai származású betegeket, egy betegcsoport rasszbeli hovatartozására, és nem feltétlenül a születési helyre vonatkozik.

N Randomizált betegek száma

NC „Not calculated” – Nem számolt teljes túlélés-kockázati arány érték, mivel az események száma túl kevés

NR „Not reached” – Nem sikerült elérni

HR Hazard ratio – (relatív házard < 1 az Iressa javára)

Az IFUM vizsgálat egy egykarú, multicentrikus vizsgálat volt, amelyet EGFR aktiváló, szenzitizáló mutáció pozitív NSCLC-ben szenvedő, fehérbőrű betegek (N = 106) körében végeztek annak igazolására, hogy a gefitinib hatása hasonló a fehérbőrű és az ázsiai populációban. Az ORR a

vizsgálók értékelése alapján 70% volt, a medián PFS pedig 9,7 hónap. Ezek az adatok hasonlóak az IPASS vizsgálatban jelentett adatokhoz.

EGFR mutáció státusz és klinikai jellemzők

Gefitinib vizsgálatokban részt vett 786 kaukázusi beteg többvariációs analízise alapján kimutatták, hogy a nem dohányzók, az adenocarcinoma szövettípus, és a női betegek klinikai jellemzői az EGFR mutáció pozitív státusz független előrejelzői* (lásd 7. táblázat). Az ázsiai betegek körében szintén magasabb az EGFR mutáció pozitív tumorok incidenciája.

7. táblázat Többvariációs logisztikus regressziós analízis eredményeinek összefoglalása azon faktorok meghatározásához, melyek függetlenül előrejelezték az EGFR mutációk fennállását 786 kaukázusi betegnél*

Az EGFR mutáció jelenlétét előrejelző faktorok	p-érték	Az EGFR mutáció valószínűsége	Pozitív előrejelzési érték (a teljes populáció 9,5%-a EGFR mutáció pozitív (M+))
Dohányzási státusz	<0,0001	6,5-ször nagyobb azoknál akik soha nem dohányoztak, mint azoknál akik dohányoznak vagy korábban dohányoztak	Azoknál akik soha nem dohányoztak 70-ből 28 (40%) M+ A dohányzók vagy korábban dohányzók esetében 716-ből 47 (7%) M+
Szövetten	<0,0001	4,4-szer nagyobb az adenocarcinoma szövettani típusúaknál, mint a nem adenocarcinoma típusúaknál	A szövettan szerint adenocarcinómában szenvedő 396 betegekből 63 (16%) M+ A szövettan szerint nem adenocarcinómában szenvedő 390 betegekből 12 (3%) M+
Nem	0,0397	1,7-szer nagyobb nők esetében, mint férfiaknál	235 nő közül 40 (17%) M+ 551 férfi közül 35 (6%) M+

*a következő vizsgálatokból: INTEREST, ISEL, INTACT 1 és 2, IDEAL 1 és 2, INVITE

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A gefitinib orális alkalmazását követően a felszívódás mérsékelten lassú, a gefitinib plazma-csúcskoncentrációja jellemzően az alkalmazás után 3-7 óra múlva alakul ki. Az abszolút biohasznosulás átlaga karcinómában szenvedő betegeken 59%. A gefitinib expozíciót az étkezés nem befolyásolja jelentős mértékben. Egy egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban, amelyben a gyomor pH-t 5 feletti értéken tartották, a gefitinib expozíció 47%-kal csökkent, melynek valószínű oka, a gefitinib csökkent oldhatósága a gyomorban (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Eloszlás

A gefitinib steady-state eloszlási térfogatának átlaga 1400 l, ami kiterjedt szöveti eloszlásra utal. A plazmafehérje-kötődés megközelítőleg 90%. A gefitinib a szérumalbuminhoz és az alfa-1-savas glikoproteinhez (AAG) kötődik.

In vitro adatok szerint a gefitinib a Pg-p membrán transzportfehérje szubsztrátja.

Biotranszformáció

In vitro adatok alapján a gefitinib oxidatív metabolizmusában főbb szerepet játszó P450 izoenzim a CYP3A4 és CYP2D6.

In vitro vizsgálatok kimutatták, hogy a gefitinib a CYP2D6 működését csak korlátozott mértékben képes gátolni. A gefitinib állatokon végzett kísérletekben nem mutat enzim indukáló, vagy más citokróm P450 enzimre kifejtett jelentős gátló hatást (*in vitro*).

Emberben a gefitinib nagymértékben metabolizálódik. A salakanyagokban öt, a plazmában nyolc metabolitot azonosítottak teljes mértékben. Fő metabolitként az O-dezmetil-gefitinibet azonosították, amely a gefitinibnél 14-szer kevésbé hatékony az EGFR-stimulált sejtnövekedés gátlásában, és egerekben sem mutat tumorsejt növekedés gátló hatást. Ezért nem valószínű, hogy a gefitinib klinikai hatását erősíti.

In vitro kimutatták, hogy az O-dezmetil-gefitinib képződése a CYP2D6 közvetítésével történik. A CYP2D6-nak a gefitinib metabolikus clearance-ében játszott szerepét egy klinikai vizsgálatban értékelték, CYP2D6 genotípusú egészséges önkéntesek bevonásával. A lassú metabolizálókban képződött O-dezmetil-gefitinib szintje nem érte el a mérhető mennyiséget. A gefitinib expozíciós szintek a gyors és a lassú metabolizálók csoportjaiban is széles értékhatárok között mozogtak és átfedést mutattak, azonban a gyengén metabolizálók csoportjában a gefitinib expozíció átlaga 2-szer magasabb volt. Azoknál az egyéneknél, akiknél fennáll a CYP2D6 aktivitás hiánya, az elérhető legmagasabb átlag expozíció klinikai jelentőséggel bírhat, mivel a mellékhatások dózis és expozíció függőek.

Elimináció

A gefitinib főleg a széklettel ürül metabolitok formájában, a vesén keresztül ürülő gefitinib és metabolitjai az alkalmazott dózis kevesebb, mint 4%-át teszik ki.

A gefitinib teljes plazma clearance-e megközelítőleg 500 ml/perc és daganatos betegeknél az átlagos terminális felezési idő 41 óra. A 7-10 dózis után kialakult steady-state expozícióban, a gefitinib napi egyszeri alkalmazása 2-8-szoros akkumulációt eredményez. Steady-state állapotban a 24-órás adagolási intervallum alatt a keringő plazmakoncentráció legtöbbször a 2-3-szoros értéktartományban marad.

Különleges betegcsoportok

Daganatos betegek populációs farmakokinetikai adatainak elemzése során nem mutattak ki összefüggést a várható legalacsonyabb steady-state plazmakoncentráció és a beteg kora, testsúlya, neme, etnikai hovatartozása vagy a kreatinin clearance (20 ml/perc felett) között.

Májkárosodás

Egy I. fázisú, nyílt vizsgálatban, amiben egyszeri 250 mg gefitinib hatását vizsgálták cirrhosis következtében enyhe, közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh osztályozás szerint) betegeknél, az egészséges kontroll csoporthoz viszonyítva mindegyik betegcsoportban megemelkedett az expozíciós érték. Közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a gefitinib expozíció átlag 3,1-szeres növekedését figyelték meg. Egyik betegnél sem állt fenn karcinómás megbetegedés, viszont cirrhosisban mindegyikük szenvedett, néhányuk hepatitisben is. Ez az expozíció-növekedés klinikai jelentőséggel bírhat, mivel a mellékhatások összefüggésben állnak a dózissal és a gefitinib expozícióval.

A gefitinibet 41 szolid tumoros és normál májfunkciójú, illetve májmetasztázis miatt közepesen súlyos, vagy súlyos májkárosodásban (a kiindulási ponton mért glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT), alkalikus-foszfátáz, és bilirubinszint CTC fokozatai szerint osztályozva) szenvedő beteg bevonásával vizsgálták egy klinikai vizsgálatban. Kimutatták, hogy napi 250 mg gefitinib adagolását követően a steady-state kialakulásáig eltelt idő, a teljes plazma clearance (C_{maxSS}), és a steady-state expozíció (AUC_{24SS}) a normál májműködésű és a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegcsoportokban hasonló volt. A májmetasztázis miatt súlyos májkárosodásban szenvedő 4 beteg adatai szerint a steady-state expozíció ezeknél a betegeknél is hasonló a normál májfunkciójú betegekéhez.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A következő mellékhatásokat klinikai vizsgálatban nem tapasztalták, de a klinikai expozíciós szintnek megfelelő expozíció mellett állatokon észlelték, és a klinikai alkalmazásra nézve jelentőséggel bírhatnak:

- A cornea epithelium atrophíája, cornea elhomályosodás
- Renális papilláris necrosis
- Hepatocelluláris necrosis, és eosinophil sinusoid macrophag infiltratio

Nem klinikai (*in vitro*) vizsgálatok szerint a gefitinib képes a kardiális akciós potenciál repolarizációs folyamatot gátolni (pl. QT-szakasz). A klinikai tapasztalat nem mutat ok-okozati összefüggést a QT-szakasz megnyúlása és a gefitinib között.

A nőtény patkányok fogamzóképeségének csökkenését figyelték meg 20 mg/kg/nap adagolás mellett.

Publikált vizsgálatokban kimutatták, hogy genetikailag módosult génállományú, EGFR receptorral nem rendelkező, egerekben, a hám fejlődésének elmaradásával összefüggő, különböző szervrendszereket, pl. a bőrt, a gastrointestinalis traktust és a tüdőt érintő fejlődési rendellenességek jelentkeztek.

Patkányoknál, a szervek kialakulásának ideje alatt, a legmagasabb dózisban (30 mg/kg/nap) alkalmazott gefitinib nem volt hatással az embrionális magzat fejlődésére. Ugyanakkor nyulaknál, a 20 mg/kg/nap és annál magasabb dózisok a magzati testsúlygyarapodás csökkenését okozták. Egyik állatfajnál sem tapasztaltak vegyület okozta testi deformitást. Patkányoknál a vemhesség és az ellés időszaka alatt alkalmazva 20 mg/kg/nap dózis mellett a kölykök életképességének csökkenését figyelték meg.

Szoptató patkányoknál az ellés utáni 14. napon ¹⁴C-izotóppal jelölt gefitinib orális alkalmazását követően, a tejben 11-19-szer volt magasabb a radioaktivitás koncentráció, mint a vérben.

A gefitinib nem mutatott genotoxikus hatást.

Egy patkányokon végzett két éves karcinogenitási vizsgálat eredményei szerint, kizárólag a legmagasabb dózis alkalmazásakor (10 mg/kg/nap), kismértékű, de statisztikailag szignifikáns növekedés mutatkozott a hím és nőtény egyedekben a hepatocelluláris adenomák, valamint a nőtény egyedeken a mesenterialis nyirokmirigy haemangiosarcomák incidenciájában. Hepatocelluláris adenomák kialakulását egy egereken végzett két éves karcinogenitási vizsgálatban is tapasztalták, a vizsgálat ezen elváltozás incidenciájának kismértékű emelkedését mutatta ki közepes dózis alkalmazása mellett hím egerekben, a legmagasabb dózis adása mellett pedig mind a hím mind nőtény egerekben. A nőtény egerek érintettsége elérte a statisztikailag szignifikáns mértéket, míg a hímeké nem. A hatástalansági szinteken, sem egereknél, sem patkányoknál, a klinikai expozícióban nem mutatkozott különbség. Ezen eredmények klinikai jelentősége nem ismert.

Egy *in vitro* fototoxicitási vizsgálat eredményei szerint a gefitinibnek lehet fototoxikus hatása.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

Laktóz-monohidrát

Mikrokristályos cellulóz (E460)

Kroszkarmellóz-nátrium

Povidon (K29-32) (E1201)
Nátrium-lauril-szulfát
Magnézium-sztearát

Tabletta bevonat
Hipromellóz (E464)
Makrogol 300
Titán-dioxid (E171)
Sárga vas-oxid (E172)
Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 tablettát tartalmazó PVC/alumínium perforált buboréksomagolás vagy 10 tablettát tartalmazó PVC/alumínium nem-perforált buboréksomagolás.
Három buboréksomagolás egy laminált alumínium fólia tasakban, dobozban.

Kiszerelés: 30 db filmtabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/526/001 perforált buboréksomagolás

EU/1/09/526/002 nem-perforált buboréksomagolás

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. június 24.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. április 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svédország

AstraZeneca UK Limited
Macclesfield
Cheshire SK10 2NA
Nagy-Britannia

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv (Risk Management Plan RMP)

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

IRESSA 250 mg filmtabletta
gefitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg gefitinibet tartalmaz filmtablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot és nátriumot tartalmaz, további információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/526/001 perforált buboréksomagolás

EU/1/09/526/002 nem-perforált buboréksomagolás

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

iressa

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS/ LAMINÁLT ALUMÍNIUM FÓLIA TASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Iressa 250 mg filmtabletta
gefitinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Iressa 250 mg filmtabletta gefitinib

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Iressa és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Iressa alkalmazása előtt
3. Hogyan kell szedni az Iressát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Iressát tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Iressa és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Iressa a gefitinib nevű hatóanyagot tartalmazza, amely meggátolja egy fehérje, az ún. „epidermális növekedési faktor receptor” (EGFR) működését. Ez a fehérje a daganatsejtek növekedésében és szétterjedésében játszik szerepet.

Az Iressa a nem-kissejtes tüdőrákban szenvedő felnőtt betegek kezelésére szolgál. Ez egy olyan daganatos betegség, amikor rosszindulatú (rákos) sejtek alakulnak ki a tüdőszövetben.

2. Tudnivalók az Iressa alkalmazása előtt

Ne szedje az Iressát

- ha allergiás a gefitinibre vagy a gyógyszer (6. pontban a „Mit tartalmaz az Iressa?” részben felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha szoptat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Iressa szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével

- ha korábban szenvedett bármilyen egyéb tüdőbetegségben. Bizonyos tüdőbetegségek súlyosbodhatnak az Iressa kezelés ideje alatt.
- ha korábban szenvedett valamely májbetegségben.

Gyermekek és serdülők

Az Iressa alkalmazása nem javallt 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és az Iressa

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg, a nemrégiben szedett vagy szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:

- fenitoin vagy karbamazepin (epilepszia kezelésére)
- rifampicin (tuberkulózis kezelésére)
- itrakonazol (gombás fertőzések kezelésére)
- barbiturátok (alvászavarok kezelésére használatos gyógyszer)
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) tartalmú gyógynövény-készítmények (depresszió és szorongás kezelésére)
- protonpumpa-gátlók, H₂-antagonisták és antacidok (fekélyre, emésztési problémákra, gyomorégésre és gyomorsav-csökkentésre)

Ezek a gyógyszerek befolyásolhatják az Iressa hatását.

- warfarin (ún. szájon át alkalmazott antikoaguláns, véralvadásgátló). Ha ilyen hatóanyag tartalmú készítményt szed, kezelőorvosa gyakrabban tarthatja szükségesnek vérvizsgálat elvégzését.

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre, vagy bizonytalan, az Iressa alkalmazása előtt konzultáljon kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, tájékoztassa kezelőorvosát, ha terhes, terhességet tervez, vagy szoptat.

Az Iressa kezelés ideje alatt ajánlott a teherbeesés ellen védekezni, mivel az Iressa alkalmazása károsíthatja a születendő gyermeket.

Gyermeke biztonsága érdekében ne szedje az Iressát amennyiben Ön szoptat.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Iressa szedése mellett gyengének érezheti magát. Ebben az esetben ne vezessen gépjárművet, illetve ne használjon szerszámot vagy ne kezeljen gépeket.

Az Iressa laktózt tartalmaz.

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezd szedni ezt a gyógyszert.

Az Iressa nátriumot tartalmaz.

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, vagyis tulajdonképpen „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Iressát?

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

- Az ajánlott adag napi egy 250 mg-os tablettá.
- A tablettát naponta megközelítőleg azonos időben vegye be.
- A tablettá étkezés közben vagy éhgyomorral is bevehető.
- Ne vegyen be antacid tartalmú készítményt (a gyomorsav tartalom csökkentésére) két órával az Iressa bevétele előtt és azt követően egy óráig.

Amennyiben a tablettá lenyelése nehézséget okoz, oszlassa el egy pohár szénsavmentes (nem buborékos) vízben. Ne használjon más folyadékot. A tablettát ne törje össze. Kevergesse a vizet, amíg a tablettá el nem oszlik, ez akár 20 percet is igénybe vehet, majd azonnal igya meg a folyadékot. Hogy biztosan bevegje a teljes gyógyszeradagot, alaposan öblítse ki a poharat fél pohár vízzel, és igya meg.

Ha az előírtnál több Iressát vett be

Ha az előírtnál több tablettát vett be, azonnal értesítse kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha elfelejtette bevenni az Iressát

Hogy mit kell tennie, ha elfelejti bevenni a tablettát, az attól függ, hogy mennyi idő múlva esedékes a következő adag bevétel.

- Ha még 12 óra vagy annál több van hátra a következő adag bevételéig: vegye be a kihagyott tablettát, amint eszébe jut. Ezután vegye be a soron következő adagot a szokásos időben.
- Ha a következő adag bevételéig kevesebb, mint 12 óra van hátra: hagyja ki az elfelejtett tablettát. Ezután vegye be a következő tablettát a megszokott időpontban.

Ne vegyen be kétszeres adagot (egyszerre két tablettát) a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbi mellékhatások közül bármelyiket észleli – sürgős orvosi beavatkozás válhat szükségessé:

- Allergiás reakciók (gyakori), különösen, ha a tünetek között arc-, ajak-, nyelv-, vagy torokduzzanat, nyelési nehézség, bőrkiütés, csalánkiütés vagy nehézlégzés jelentkezik.
- Súlyos vagy hirtelen súlyosbodó légszomj, amely járhat köhögéssel vagy lázzal. Ez azt jelezheti, hogy egy „intersticiális tüdőbetegség” nevű gyulladós tüdőbetegség alakult ki Önnél. Ez 100 Iressát szedő betegből körülbelül 1-et érinthet, és életveszélyes is lehet.
- Súlyos bőrreakciók (ritka), melyek testfelületének nagy részét érintik. A tünetek között előfordulhat bőrpír, fájdalom, fekély, hólyagosodás vagy bőrhámlás. Az ajkakat, az orrot, a szemet és a nemi szerveket is érintheti.
- Kiszáradás (gyakori), melynek oka lehet hosszú ideje fennálló vagy súlyos hasmenés, hányás, hányinger vagy étvágytalanság.
- Szemtünetek (nem gyakori), mint például fájdalom, vörösség, könnyezés, fényérzékenység, látászavar vagy befelé növő szempillák. Ez azt jelezheti, hogy fekély alakult ki a szem felszínén (a szaruhártyán).

Minél hamarabb forduljon kezelőorvosához, ha az alábbi mellékhatások közül bármelyiket észleli:

Nagyon gyakori: 10 -ből több mint 1 beteget érinthet

- Hasmenés
- Hányás
- Hányinger
- Bőrreakciók, mint pl. akne-jellegű bőrkiütés, ami időnként viszketéssel, bőrszárazsággal és/vagy a bőr berepedésével jelentkezik
- Étvágycsökkenés
- Gyengeség
- Vörös szájnyalvakahártya, szájnyalvakahártya-fekély
- A glutamát-piruvat-transzferáz (GTP) nevű májenzim szintjének vérvizsgálattal kimutatott emelkedése; ha ez az érték túl magas, kezelőorvosa utasíthatja az Iressa-kezelés abbahagyására.

Gyakori: 10 -ből kevesebb mint 1 beteget érinthet

- Szájszárazság
- Szemszárazság, vörös szem, szemviszketés
- A szemhéjak vörössége, fájdalma
- Köröm rendellenességek
- Hajhullás
- Láz
- Vérzés (például orrvérzés vagy véres vizelet)
- A vizeletben megjelenő fehérje (vizeletvizsgálattal kimutatható)
- A bilirubin, és a másik májenzim, az aszpartát-aminotranszferáz szintjének vérvizsgálattal kimutatott emelkedése; ha túl magas, kezelőorvosa elrendelheti az Iressa-kezelés felfüggesztését.
- Vérvizsgálattal kimutatott kreatininszint-emelkedés (a veseműködésre utal)
- Húgyhólyaggyulladás (égő érzés vizeletürítéskor, gyakori, sürgető vizelési inger)

Nem gyakori: 100 -ből kevesebb mint 1 beteget érinthet

- Hasnyálmirigy-gyulladás. Tünetei a rendkívül erős fájdalom a has felső területén, súlyos hányinger és hányás.
- Májgyulladás. Tünete lehet az általános rossz közérzet, esetleges sárgasággal (a bőr és a szem sárgás elszíneződése) vagy anélkül is. Ez a mellékhatás nem gyakori, de néhány betegnél halálos volt.
- A tápcsatorna falának átlyukadása
Bőrreakció a tenyéren és a talpon, beleértve a bizsergést, zsibbadást, fájdalmat, duzzanatot vagy vörösséget (Palmoplantáris eritrodizisztézia szindróma vagy kéz-láb szindróma néven ismert).

Ritka: 1000 -ből kevesebb mint 1 beteget érinthet

- Az erek gyulladása a bőrben. Ez megjelenhet véraláfutásként vagy foltokban jelentkező nem-kifehéredő bőrkiütésként.
- Vérzéssel járó húgyhólyaggyulladás (égő érzés vizeletürítéskor, gyakori, sürgető vizelési inger, véres vizelet)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Iressát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, a buboréksomagoláson és a fólia tasakon feltüntetett lejáratási idő után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejáratási idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Iressa?

- A készítmény hatóanyaga a gefitinib. Tablettánként 250 mg gefitinibet tartalmaz.
- Egyéb összetevők (segédanyagok): laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz (E460), kroszkarmellóz-nátrium, povidon (K29-32) (E1201), nátrium-lauril-szulfát, magnézium-sztearát, hipromellóz (E464), makrogol 300, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172)

Milyen az Iressa külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Iressa barna, kerek tablettá, egyik oldalán „IRESSA 250” jelzéssel, a másik oldalán jelzés nélkül.

Az Iressa 30 db tablettát tartalmazó buboréksomagolásban kerül forgalomba. A buboréksomagolás perforált vagy nem-perforált lehet.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

Gyártó

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svédország

AstraZeneca UK Limited
Macclesfield
Cheshire SK10 2NA
Nagy-Britannia

Ha további információra van szüksége, forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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) 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

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

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.