

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IRESSA, 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 250 mg gefitiniibi.

INN. *Gefitiniib*

Abiaine: iga tablett sisaldab 163,5 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina)

Abiained vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Tablett on kaksikkumer, ümar, pruuni värvi, ühel küljel kirje „IRESSA 250“, teine külg sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

IRESSA on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikeserakulise kopsuvähi (*non small cell lung cancer*, NSCLC) raviks täiskasvanud patsientidel, kes on positiivse EGFR mutatsiooni staatusega (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Gefitiniibravi peab alustama ning jälgima varasema vähktõvevastase ravi kogemusega arst.

Annustamine

IRESSA soovitatav annustamine on 250 mg üks kord ööpäevas. Kui IRESSA annus on unustatud võtmata, tuleb see sisse võtta niipea, kui meelde tuleb. Kui järgmise annuse võtmiseni on vähem kui 12 tundi, ei tohi ununenud annust võtta. Ununenud annuse kompenseerimiseks ei tohi kahekordset annust (kaks annust ühel ajal) võtta.

Pediaatrilised patsiendid

Ravimil IRESSA puudub näidustus lastel ja noorukitel kasutamiseks.

Maksapuudulikkus

Tsirroosi tõttu tekkinud mõõduka või raske maksapuudulikkusega (Child-Pugh' skaalal B või C) patsientidel on gefitiniibi plasmakontsentratsioon tõusnud. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida kõrvaltoimete osas. Maksametastaaside tõttu tõusnud aspartaataminotransferaasi (ASAT), alkaalse fosfataasi või bilirubiini väärtustega patsientidel ei olnud ravimi plasmakontsentratsioon tõusnud (vt lõik 5.2).

Neerupuudulikkus

Häirunud neerutalitlusega patsientidel, kellel on kreatiiniini kliirens >20 ml/min, ei ole annuse kohandamine vajalik. Patsientide kohta, kelle kreatiiniini kliirens on ≤ 20 ml/min, on olemas piiratud hulk andmeid, mistõttu nende ravimisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 5.2).

Vanemaealised patsiendid

Vanuse tõttu ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

CYP2D6 halvad metaboliseerijad

Teadaoleva CYP2D6 halva metaboliseerija genotüübiga patsientide osas puuduvad annuse kohandamise kohta soovitusel, kuid neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida kõrvaltoimete osas (vt lõik 5.2).

Annuse kohandamine toksilisuse tõttu

Raskesti talutava kõhulahtisuse või nahareaktsioonidega kõrvaltoimetega patsientidel võib IRESSA manustamise lühiajaliselt (kuni 14 päevaks) katkestada, taas alustades seejärel ravimi manustamist annuses 250 mg päevas (vt lõik 4.8). Patsientidel, kes ei talu ravi ka pärast ravi lühiajalist katkestust, tuleb ravi IRESSAga lõpetada ning määrata alternatiivne ravi.

Manustamisviis

Tabletti võib sisse võtta koos toiduga või ilma, igal päeval ligikaudu samal ajal. Tabletti võib sisse võtta tervena koos veega või kui terve tableti sissevõtmine ei ole võimalik, võib seda manustada (karboniseerimata) vees lahustatuna. Teistes vedelikes tabletti lahustada ei tohi. Tablett tuleb panna ilma purustamata poole klaasi joogivee sisse. Loksutada klaasi aeg-ajalt, kuni tablett on lahustunud (see võtab kuni 20 minutit). Lahus tuleb ära juua kohe peale tableti lahustamist (60 minuti jooksul). Klaasi tuleb loputada poole klaasi veega ning see samuti ära juua. Lahust võib manustada ka nasogastraalsondi või gastrostoomi kaudu.

4.3 Vastunäidustused

Teadaolev ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Rinnaga toitmine (vt lõik 4.6).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

EGFR mutatsiooni olemasolu määramine

Patsiendi EGFR mutatsiooni staatuse määramisel on valenegatiivsete ja valepositiivsete vastuste vältimiseks oluline valida hästivalideeritud ja kindel metodoloogia.

Interstitsiaalne kopsuhaigus (IKH)

1,3 %-l gefitiniibi manustavatel patsientidel on täheldatud interstitsiaalset kopsuhaigust (IKH), mis võib alata ägedalt ning mille lõpe on mõnedel juhtudel osutunud fataalseks (vt lõik 4.8). Kui patsiendil süvenevad hingamisteede sümptomid, nagu näiteks õhupuudus, kõha ja palavik, tuleb IRESSA manustamine katkestada ning koheselt alustada uuringuid. Interstitsiaalse kopsuhaiguse diagnoosimisel tuleb IRESSA manustamine katkestada ning haiget vastavalt ravida.

Jaapani farmakoepidemioloogilises juhtkontrolluuringus, milles osales 3159 ravimit IRESSA või kemoteeraapiat saavat NSCLC patsienti, keda jälgiti 12 nädalat, tehti kindlaks järgmised interstitsiaalse kopsuhaiguse riskitegurid (riskitegurid ei sõltunud sellest, kas patsient sai raviks gefitiniibi või kemoteeraapiat): suitsetamine, madal toimetulek ($PS \geq 2$), CT-uuringul kinnitunud normaalse kopsupinna vähenemine ($\leq 50\%$), NSCLC hiljutine diagnoos (< 6 kuud), varem põetud interstitsiaalne kopsuhaigus, vanus ≥ 55 a. ja kaasuv südamehaigus. Tõusnud risk (OR ehk šansside suhe) gefitiniibi rühmas võrreldes kemoteeraapia rühmaga ilmnis peamiselt esimese 4 ravinädala jooksul (kohandatud OR 3,8; 95 % CI 1,9...7,7), seejärel suhteline risk langes (kohandatud OR 2,5; 95 % CI 1,1...5,8) (vt lõik 4.4). Mõlemal juhul oli suuremuse risk tõusnud nendel interstitsiaalse kopsuhaigusega patsientidel, kellel lisandusid järgnevad riskitegurid: suitsetamine, CT-uuringul kinnitunud normaalse kopsupinna vähenemine ($\leq 50\%$), varem põetud interstitsiaalne kopsuhaigus, vanus ≥ 65 a. ja interstitsiaalne kopsuhaigus pleuraga laialdaselt külgnevatel kopsualadel ($\geq 50\%$).

Hepatotoksilisus ja maksatalitluse häired

Kuigi kõrvalekalded maksaanalüüsid (kaasa arvatudalaniinaminotransferaasi, aspartaataminotransferaasi ja bilirubiini tõus) olid sagedased, viitasid need harva maksapõletikule (vt lõik 4.8). Seetõttu on soovitatav maksafunktsioone regulaarselt kontrollida. Maksaanalüüside kergekujulise kuni mõõduka kõrvalekalde korral tuleb IRESSA manustada ettevaatusega. Raskekujuliste muutuste korral tuleb kaaluda manustamise katkestamist.

Tsirroosi tõttu tekkinud maksatalitluse häire võib põhjustada gefitiniibi plasmakontsentratsiooni tõusu (vt lõik 5.2).

Koostoimed teiste ravimitega

CYP3A4 aktiivsust indutseerivad ained võivad gefitiniibi ainevahetust kiirendada ning plasmakontsentratsiooni langetada. Seetõttu võib CYP3A4 indutseerijate (nt fenütoin, karbamasepiin, rifampitsiin, barbituraadid või naistepuna sisaldavad taimsed preparaadid) samaaegne manustamine ravi efektiivsust vähendada ning võimaluse korral tuleks nende kasutamist vältida (vt lõik 4.5).

Üksikutel CYP2D6 halva metaboliseerija genotüübiga patsientidel võib ravi tugeva CYP3A4 inhibiitoriga viia gefitiniibi plasmakontsentratsiooni tõusule. CYP3A4 inhibiitorravi alustamisel tuleb patsiente hoolikalt jälgida gefitiniibi kõrvaltoimete osas (vt lõik 4.5).

Mõnedel gefitiniibi ja varfariini kasutataval patsientidel on täheldatud INR'i (*International Normalised Ratio* s.o. rahvusvaheline normaliseeritud indeks) tõusu ja/või veritsust (vt lõik 4.5). Gefitiniibi ja varfariini samaaegselt kasutataval patsientidel tuleb regulaarselt jälgida protrombiini aega (PT) või INR'i.

Mao pH olulist püsivat tõusu põhjustavad ravimid, näiteks prootonpumba inhibiitorid ja H₂-antagonistid võivad langetada gefitiniibi biosaadavust ja kontsentratsiooni plasmas ning seetõttu vähendada efektiivsust. IRESSA manustamisega ligikaudu samal ajal manustatavad antatsiidid võivad omada sarnast toimet (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

II faasi kliinilistest uuringutest, kus gefitiniibi ja vinorelbiini on samaaegselt kasutatud, ilmneb, et gefitiniib võib süvendada vinorelbiini neutropeenilist toimet.

Laktoos

IRESSA sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, laktaasi puudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi ravimit IRESSA kasutada.

Ettevaatust kasutamisel

Patsientidel tuleb soovitada viivitamatult arsti poole pöörduda juhul, kui neil tekib:

- mistahes silmasümptom
- raskekujuline või püsiv kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine või anoreksia, mis võib kaudselt viia veetustumiseni.

Neid sümptomeid tuleb ravida vastavalt kliinilistele nähtudele (vt lõik 4.8).

I/II faasi uuringus, kus uuriti gefitiniibi ja kiiritusravi kasutamist pediaatrilistel patsientidel äsjadiagnoositud ajutüve glioomi või mittetäielikult resetseeritud supratentoriaalse maliigse glioomiga, tekkis 45 hõlmatud patsiendist neljal (neist ühel fataalne) kesknärvisüsteemi hemorraagia. Gefitiniibi monoravi uuringus tekkis ühel endümoomi diagnoosiga lapspatsiendil kesknärvisüsteemi hemorraagia.

Ajuhemorraagia kõrgemat riski gefitiniibi kasutataval täiskasvanud NSCLC patsientidel ei ole täheldatud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Gefitiniibi ainevahetus toimub tsütokroom P450 isoensüüm CYP3A4 (valdavalt) ning CYP2D6 kaudu.

Toimeained, mis võivad suurendada gefitiniibi plasmakontsentratsiooni

In vitro uuringud on näidanud, et gefitiniib on p-glükoproteiini (Pgp) substraat. Olemasolevatel andmetel ei ole see *in vitro* leid kliiniliselt oluline.

CYP3A4 pärssivad toimeained võivad gefitiniibi kliirensit vähendada. Samaaegne manustamine potentsete CYP3A4 aktiivsuse inhibiitoritega (nt ketokonasool, posakonasool, vorikonasool, proteaasi inhibiitorid, klaritromütsiin, telitromütsiin) võib tõsta gefitiniibi plasmakontsentratsiooni. Tõus võib olla kliiniliselt oluline, kuna kõrvaltoimete esinemus sõltub annusest ja ekspositsioonist. Tõus võib olla kõrgem üksikutel CYP2D6 halva metaboliseerija genotüübiga patsientidel. Eelravi itrakonasooliga (potentne CYP3A4 inhibiitor) andis tulemuseks gefitiniibi keskmise AUC (Area Under Curve) 80 % tõusu tervetel vabatahtlikel. Samaaegse ravi korral potentsete CYP3A4 inhibiitoritega tuleb patsienti kõrvaltoimete suhtes hoolikalt jälgida.

Puuduvad andmed samaaegse CYP2D6 inhibiitoritega tehtava ravi kohta, kuid selle ensüümi potentsed inhibiitorid võivad põhjustada gefitiniibi plasmakontsentratsiooni ligikaudu kahekordse tõusu (vt lõik 5.2). Samaaegse CYP2D6 inhibiitoritega tehtava ravi alustamisel tuleb patsienti kõrvaltoimete suhtes hoolikalt jälgida.

Toimeained, mis võivad langetada gefitiniibi plasmakontsentratsiooni

CYP3A4 indutseerijad võivad kiirendada gefitiniibi ainevahetust, vähendada selle plasmakontsentratsiooni ning sellega IRESSA toimet langetada. CYP3A4 indutseerijate (nt fenütoiin, karbamasepiin, rifampitsiin, barbituraadid või naistepuna) samaaegset manustamist tuleks võimaluse korral vältida. Eelravi rifampitsiiniga (potentne CYP3A4 inhibiitor) vähendas gefitiniibi AUC 83 % võrra tervetel vabatahtlikel (vt lõik 4.4).

Toimeained, mis põhjustavad mao pH taseme olulise tõusu, võivad vähendada gefitiniibi plasmakontsentratsiooni ja sellega IRESSA toimet langetada. Lühitoimeliste antatsiidide suurtel annustel võib olla sarnane toime, kui neid kasutatakse gefitiniibi manustamisega ligilähedaselt samadel aegadel. Gefitiniibi samaaegne manustamine ranitidiiniga, mille annus kindlustab mao pH püsimise ≥ 5 , andis tulemuseks gefitiniibi AUC languse 47 % võrra tervetel vabatahtlikel (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Toimeained, mille plasmakontsentratsiooni taset võib gefitiniib mõjutada

In vitro uuringud on näidanud, et gefitiniib inhibeerib CYP2D6 piiratud ulatuses. Kliinilises uuringus manustati gefitiniibi patsientidele koos metoprolooliga (CYP2D6 substraat). Tekkis vähene (35 %) metoprolooli ekspositsiooni tõus. Selline tõus võib osutada oluliseks CYP2D6 substraatidele, millel on kitsas terapeutiline vahemik. Kui CYP2D6 substraati soovitakse kasutada koos gefitiniibiga, tuleb mõelda CYP2D6 substraadi annuse muutmisele, eriti kitsa terapeutilise vahemikuga preparaatide korral.

Gefitiniib pärssib *in vitro* transportervalgu BCRP, kuid selle leiu kliiniline tähendus on teadmata.

Teised võimalikud koostoimed

Üksikutel varfariini samaaegselt manustavatel patsientidel on tekkinud INR tõus ja/või veritsusepisood (vt lõik 4.4).

4.6 Rasedus ja imetamine

Andmed gefitiniibi toimest rasedatele puuduvad. Loomkatsed on näidanud reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3). Potentsiaalne risk inimestele on teadmata. Gefitiniibi ei tohi kasutada raseduse jooksul, välja arvatud juhtudel, kus see on selgelt vajalik, fertiilses eas olevatele naistele tuleb soovitada mitte rasestuda ravi jooksul.

On teadmata, kas gefitiniib eritub inimese rinnapiima. Gefitiniib ja tema metaboliidid akumuleeruvad imetavate rottide piima (vt lõik 5.3). Rinnaga toitmine on vastunäidustatud, seetõttu tuleb see katkestada IRESSA ravi ajaks (vt lõik 4.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

IRESSA ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Gefitiniibi manustamise ajal on täheldatud astenia teket; selliste nähtudega patsiendid peavad autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel olema ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

III faasi kliinilistest uuringutest (ISEL, INTEREST ja IPASS; 2462 IRESSAga ravitud patsienti) saadud summeeritud kõrvaltoimete andmed näitavad, et kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mis esinevad üle 20 % patsientidest, on kõhulahtisus ja nahareaktsioonid (sealhulgas lööve, akne, nahakuivus ja nahasügelus). Kõrvaltoimed tekivad tavaliselt ravi esimese kuu jooksul ja on üldiselt pöörduvad.

Ligikaudu 8 % patsientidest tekkis tõsine kõrvaltoime (CTC III või IV aste (*Common Toxicity Criteria* s.o. tavalised toksilisuse kriteeriumid)). Ligikaudu 3 % haigetest lõpetas ravi kõrvaltoime tõttu.

Interstitsiaalne kopsuhaigus, sageli raske kuluga (CTC III või IV aste) on esinenud 1,3 %-l patsientidest. Teatatud on surmaga lõppenud juhtudest.

Tabelis 1 toodud ohutusalane teave põhineb gefitiniibi kliinilise arendamise programmil ja turuletuleku järgsel kogemusel. Kõrvaltoimede lahterdamine sageduse järgi põhineb III faasi kliiniliste uuringute ISEL, INTEREST ja IPASS andmetel (2462 IRESSAga ravitud patsienti). Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100, \leq 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000, \leq 1/100$); harv ($\geq 1/10000, \leq 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa määrata olemasolevatele andmetele toetudes).

Igas sageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1 Kõrvaltoimed

Organsüsteem	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	Väga sage	Anoreksia , kerge või mõõdukas (CTC I ja II aste).
<i>Silma kahjustused:</i>	Sage	Konjunktiviit, blefariit ja silmade kuivus* peamiselt kerge (CTC I aste).
	Aeg-ajalt	Pöörduv sarvkesta erosioon, mõnikord seoses ripsmekarva hälbinud kasvuga.
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	Sage	Hemorraagia , nt ninaverejooks ja hematuuria.
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	Sage	Interstitsiaalne kopsuhaigus (1,3 %) sageli raske (CTC III-IV aste). Teatatud surmaga lõppenud juhtudest.

<i>Seedetrakti häired:</i>	Väga sage	Kõhulahtisus, peamiselt kerge või mõõdukas (CTC I või II aste). Oksendamine, peamiselt kerge või mõõdukas (CTC I või II aste). Iiveldus, peamiselt kerge (CTC I aste). Stomatiit, peamiselt kerge (CTC I aste).
	Sage	Kõhulahtisusest, iiveldusest, oksendamisest või anoreksiast tekkinud dehüdratsioon. Suukuivus*, peamiselt kerge (CTC I aste).
	Aeg-ajalt	Pankreatiit .
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	Väga sage	Alaniinaminotransferaasi tõus, peamiselt kerge või mõõdukas.
	Sage	Aspartaataminotransferaasi tõus, peamiselt kerge või mõõdukas. Üldbilirubiini tõus, peamiselt kerge või mõõdukas.
	Aeg-ajalt	Hepatiit.
<i>Naha ja naha aluskoe kahjustused:</i>	Väga sage	Nahareaktsioonid, peamiselt kerge või mõõdukas (CTC I või II aste), pustuloosne lööve, aeg-ajalt koos sügeleva ja kuiva nahaga, nahapunetuse foonil.
	Sage	Küünte kahjustused. Alopeetsia.
	Aeg-ajalt	Allergilised reaktsioonid**, sealhulgas angioödeem ja nõgestõbi.
	Harv	Toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevens-Johnsoni sündroom ja <i>erythema multiforme</i> .
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	Sage	Seerumi kreatiniinitaseme asümptomaatiline tõus. Proteinuuria.
	Väga sage	Asteenia, peamiselt kerge (CTC I aste).
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Sage	Palavik.

Laborväärtuste hälbega seotud kõrvaltoimete sagedus põhineb patsientidel, kelle olulised laborväärtused muutusid kaks või enam CTC astet võrreldes algtaseme näitajatega.

* Võib tekkida seoses teiste kuivade seisunditega (peamiselt nahareaktsioonid) gefitiniibi kasutamise ajal.

** ISEL, INTEREST ja IPASS-uuringutes teatatud allergiliste reaktsioonide sagedus oli 1,5 % (36 patsienti). 36-st patsiendist jäeti neliteist kõrvaltoime sageduse hindamisel välja, kuna kõrvaltoime teatised sisaldasid tõendeid juhu mitteallergilise etioloogia kohta või allergilise reaktsiooni põhjustas mingi muu ravim.

Interstitsiaalne kopsuhaigus

INTEREST-uuringus ilmnis interstitsiaalset kopsuhaigust 10 (1,4 %) ja 8 (1,1 %) patsiendil gefitiniibi ja dotsetakseeli rühmas. Üks interstitsiaalse kopsuhaiguse juht gefitiniibi rühmas lõppes surmaga.

ISEL-uuringus oli interstitsiaalse kopsuhaiguse sagedus osalejate seas ligikaudu 1 % kummaski rühmas. Enamus interstitsiaalse kopsuhaiguse tüüpi juhte tekkis Aasia päritolu patsientide seas ning interstitsiaalse kopsuhaiguse sagedus ravirühma ja kontrollrühma Aasia päritolu patsientide seas oli vastavalt 3 % ja 4 %. Üks kõrvaltoime juht kontrollrühmas oli surmlõppega.

Jaapani turuletulekujärgses elulemusuuringus (3350 patsienti) oli interstitsiaalse kopsuhaiguse tüüpi juhtude sagedus gefitiniibi ravi saavate patsientide seas 5,8 %. Surmaga lõppenud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtude osakaal oli 38,6 %.

III faasi avatud kliinilises uuringus (IPASS), milles uuriti võrdlevalt IRESSAt ja karboplatiin/paklitakseeli topeltkeemiaravi kui esimese rea ravi 1217 valitud kaugelearenenud NSCLC-ga Aasia patsiendil, oli ILD-tüüpi juhtude esinemus 2,6 % IRESSA rühmas ning 1,4 % karboplatiin/paklitakseeli rühmas.

4.9 Üleannustamine

Spetsiifilist ravi gefitiniibi üleannustamisele ei ole ning üleannustamise võimalikke sümptomeid ei ole kindlaks tehtud. I faasi kliinilistes uuringutes kasutati piiratud hulga patsientide ravis annuseid kuni 1000 mg ööpäevas. Täheldati mõningate kõrvalnähtude, peamiselt kõhulahtisuse ja nahalööbe sagenemist ning süvenemist. Üleannustamisest põhjustatud kõrvaltoimeid tuleb ravida sümptomaatilisel; eriti asjakohaselt peab ravima rasket kõhulahtisust.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: proteiinkinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01XE02

Toimemehhanism

Epidermaalset kasvufaktorit (EGF) ja selle retseptorit (EGFR (HER1; ErbB1)) peetakse rakukasvu ja proliferatsiooni protsessi võtmeteguriks nii normaalsetes kui vähirakkudes. EGFR aktiveeritud mutatsioon vähirakus võib olla oluliseks teguriks tuumorrakkude kasvamisel, apoptoosi blokeerimisel, angiogeensete tegurite sünteesi suurendamisel ja metastaatiliste protsesside soodustamisel.

Gefitiniib on epidermaalse kasvufaktori türosiinkinaasi selektiivne väikemolekuliline inhibiitor ning efektiivne ravim kasvujate korral, millel on leitud EGFR türosiinkinaasi piirkonda käivitavad mutatsioonid, sõltumata ravivalikust. Gefitiniib ei oma olulist kliinilist aktiivsust patsientidel, kellel on diagnoositud ilma EGFR mutatsioonita kasvaja.

Esimese rea ravi

III faasi kliinilises uuringus (IPASS-uuring) osalesid kaugelearenenud (IIIB või IV staadium) adenokartsinoomi tüüpi NSCLC patsiendid Aasiast¹, kes olid vähesuitsetajad (loobunud suitsetamisest ≥ 15 aasta tagasi ja suitsetanud ≤ 10 pakk-aastat) või mitteduitsetajad (vt tabel 2).

¹ Hiina, Hong Kong, Indoneesia, Jaapan, Malaisia, Filipiinid, Singapur, Taiwan ja Tai.

Tabel 2 Gefitiniibi ja karboplatiini/paklitakseeli tulemusnäitajad IPASS-uuringus

Uuringurühm	Patsientide arv (n)	Objektiivse vastuse määr ja kahe ravi erinevuse 95 % usaldusvahemik ^a	Esmane tulemusnäitaja Progressioonivaba elulemus ^{ab}	Üldine elulemus ^{abc}
Üldine	1217	43.0 % vrlld 32.2 % [5.3 %, 16.1 %]	HR 0,74 [0,65-0,85] 5,7 k vrlld 5,8 k p<0,0001	HR 0,91 [0,76-1,10] 18,6 k vrlld 17,3 k
EGFR-mutatsioon olemas	261	71.2 % vrlld 47.3 %	HR 0,48 [0,36-0,64]	HR 0,78 [0,50-1,20]

		[12.0 %, 34.9 %]	9,5 k vrd 6,3 k p<0,0001	S vrd 19,5 k
EGFR-mutatsioon puudub	176	1.1 % vrd 23.5 % [-32.5 %, -13.3 %]	HR 2,85 [2,05-3,98] 1,5 k vrd 5,5 k p<0,0001	HR 1,38 [0,92-2,09] 12,1 k vrd 12,6 k

^a Esitatud on väärtused IRESSA kohta võrreldes karboplatiin/paklitakseeli raviga.

^b “k” on mediaanväärtused kuudes. Nurksulgudes on toodud 95 % usaldusvahemikud.

^c Esialgselt analüüsist, üldine elulemuse analüüs on lõpetamata.

n randomiseeritud patsientide arv

S saavutamata

HR riski suhe (riski suhe <1 on IRESSA eeliseks)

Elukvaliteet erines sõltuvalt EGFR mutatsiooni olemasolust. EGFR mutatsiooniga patsientide seas tundis oluliselt rohkem IRESSA ravi saavaid patsiente elukvaliteedi paranemist ning kopsuvähi sümptomite taandumist võrreldes karboplatiin/paklitakseeli ravi saavate patsientidega (vt tabel 3).

Tabel 3 Gefitiniibi ja karboplatiini/paklitakseeli elukvaliteedi näitajad IPASS-uuringus

Uuringurühm	Patsientide arv (n)	FACT-L elukvaliteedi paranemise määr ^a %	LCS sümptomite paranemise määr ^a %
Üldine	1151	(48,0 % vrd 40,8 %) p=0,0148	(51,5 % vrd 48,5 %) p=0,3037
EGFR-mutatsioon olemas	259	(70,2 % vrd 44,5 %) p<0,0001	(75,6 % vrd 53,9 %) p=0,0003
EGFR-mutatsioon puudub	169	(14,6 % vrd 36,3 %) p=0,0021	(20,2 % vrd 47,5 %) p=0,0002

UTI Uuringu Tulemuse Indeks toetas FACT-L ja LCS tulemusi

^a Esitatud on väärtused IRESSA kohta võrreldes karboplatiin/paklitakseeli raviga.

n Patsientide arv, kelle andmeid arvestati elukvaliteedi analüüsis

FACT-L Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung; e.k. vähiravi funktsionaalne hindamine-kops

LCS Lung Cancer Subscale; e.k. kopsuvähi alaskaala

Eelnevalt ravi saanud patsientide ravi

III faasi randomiseeritud uuringus (INTEREST-uuring) osalesid lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLC patsiendid, kes olid varasemalt saanud platinapreparaatidel põhinevat kemoteraapiat. Üldises uuringurühmas ei leitud üldises elulemuses, progressioonivabas elulemuses ja objektiivse ravivastuse tasemes statistiliselt olulist erinevust gefitiniibi ja dotsetakseeli (75 mg/m²) vahel (vt tabel 4).

Tabel 4 Gefitiniibi efektiivsus võrreldes dotsetakseeliga INTEREST-uuringu alarühmades

Uuringurühm	Patsientide arv (n)	Objektiivse ravivastuse tase ja kahe ravi erinevuse 95 % usaldusvahemik ^a	Progressioonivaba elulemus ^{ab}	Esmane tulemusnäitaja Üldine elulemus ^{ab}
Üldine	1466	9.1 % vrd 7.6 % [-1.5 %, 4.5 %]	HR 1,04 [0,93-1,18] 2,2 k vrd 2,7 k p=0,4658	HR 1,020 [0,905-1,150] 7,6 k vrd 8,0 k p=0,7332
EGFR-mutatsioon olemas	44	42.1 % vrd 21.1 %	HR 0,16 [0,05-0,49]	HR 0,83 [0,41-1,67]

		[-8.2 %, 46.0 %]]	7,0 k vrlld 4,1 k p=0,0012	14,2 k vrlld 16,6 k p=0,6043
EGFR-mutatsioon puudub	253	6.6 % vrlld 8.7 % [-10.5 %, 4.4 %]	HR 1,24 [0,94-1,64] 1,7 k vrlld 2,6 k p=0,1353	HR 1,02 [0,78-1,33] 6,4 k vrlld 6,0 k p=0,9131
Aasia päritolu ^c	323	19.7 vrlld 8.7 % [3.1 %, 19.2 %]	HR 0,83 [0,64-1,08] 2,9 k vrlld 2,8 k p=0,1746	HR 1,04 [0,80-1,35] 10,4 k vrlld 12,2 k p=0,7711
Mitte-Aasia päritolu	1143	6.2v vrlld 7.3 % [-4.3 %, 2.0 %]	HR 1,12 [0,98-1,28] 2,0 k vrlld 2,7 k p=0,1041	HR 1,01 [0,89-1,14] 6,9 k vrlld 6,9 l p=0,9259

^a Esitatud on väärtused IRESSA kohta võrreldes dotsetakseeli raviga.

^b “k” on mediaanväärtused kuudes. Nurksulgudes on toodud 96 % usaldusvahemikud üldise elulemuse kohta arvestades kõiki patsiente, muudes veergudes HR 95 % usaldusvahemikud.

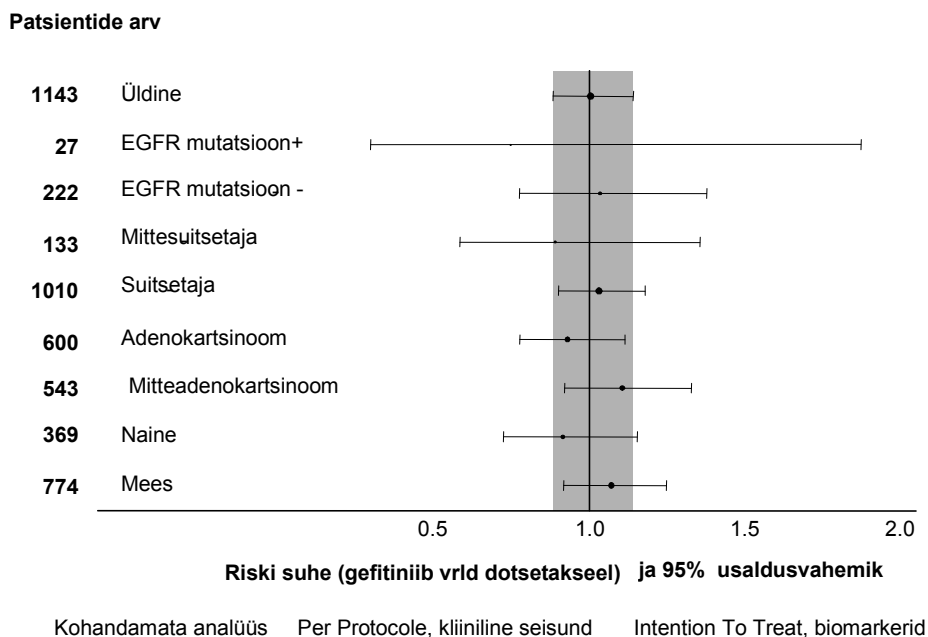
^c Usaldusvahemik allpool mittehalvemuse piiri (1,154)

n randomiseeritud patsientide arv

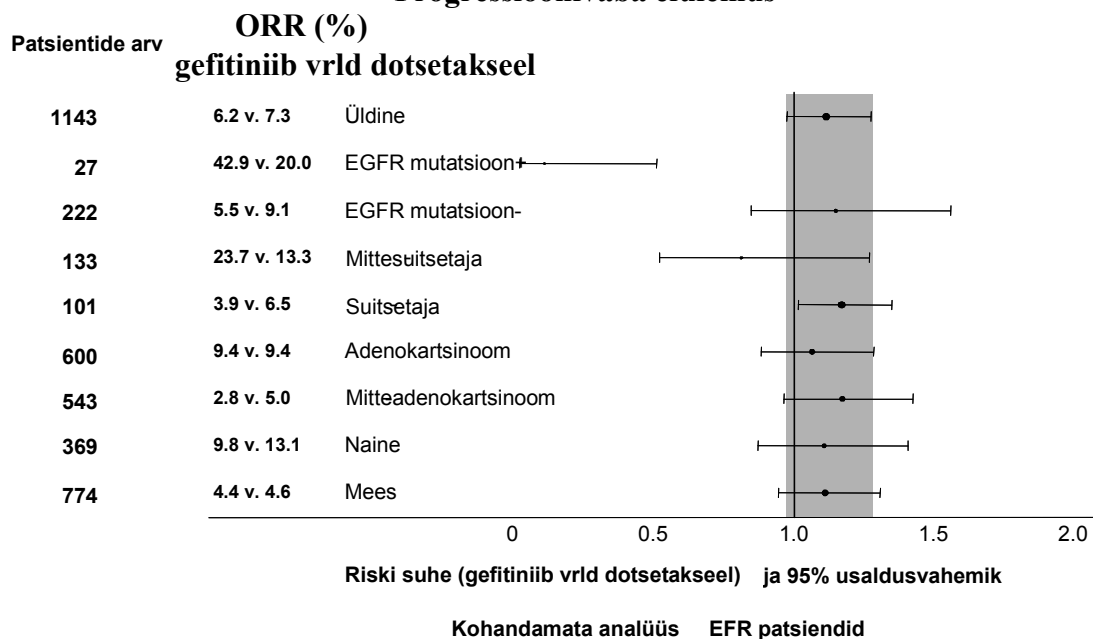
HR riski suhe (riski suhe <1 on IRESSA eeliseks)

Joonised 1 ja 2 Efektiivsuse näitajad mitte-Aasia päritolu patsientide alarühmades INTEREST-uuringus (n= randomiseeritud patsientide arv)

Üldine elulemus



Progressioonivaba elulemus



III faasi randomiseeritud uuringus (ISEL-uuring) osalesid kaugelerarenenud NSCLC patsiendid, kes olid varasemalt saanud 1 või 2 kemoterapia kuuri ning olid ravimrefraktaarsed või ei talunud viimast saadud kuuri. Gefitiniibi ja parima võimaliku hoolduse kombinatsiooni võrreldi platseebo ja parima võimaliku hoolduse kombinatsiooniga. IRESSA ei pikendanud elulemust patsientide üldises rühmas. Elulemusnäitajad erinesid vastavalt suitsetamise staatusele ja etnilisele päritolule (vt tabel 5).

Tabel 5 Gefitiniibi efektiivsuse näitajad võrreldes platseeboga ISEL-uuringus

Uuringurühm	Patsientide arv (n)	Objektiivse ravivastuse tase ja kahe ravi erinevuse 95 % usaldusvahemik ^a	Aeg ravi ebaõnnestumiseni ^{ab}	Esmane tulemusnäitaja Üldine elulemus ^{abc}
Üldine	1692	8.0 % vrlld 1.3 % [4.7 %, 8.8 %]	HR 0,82 [0,73-0,92] 3,0 k vrlld 2,6 k p=0,0006	HR 0,89 [0,77-1,02] 5,6 k vrlld 5,1 k p=0,0871
EGFR-mutatsioon olemas	26	37.5 % vrlld 0 % [-15.1 %, 61.4 %]	HR 0,79 [0,20-3,12] 10,8 k vrlld 3,8 k p=0,7382	HR mitteamrutatud S vrlld 4,3 k
EGFR-mutatsioon puudub	189	2.6 % vrlld 0 % [-5.6 %, 7.3 %]	HR 1,10 [0,78-1,56] 2,0 k vrlld 2,6 k p=0,5771	HR 1,16 [0,79-1,72] 3,7 k vrlld 5,9 k p=0,4449
Mittesuitsetaja	375	18.1 % vrlld 0 % [12.3 %, 24.0 %]	HR 0,55 [0,42-0,72] 5,6 k vrlld 2,8 k p<0,0001	HR 0,67 [0,49-0,92] 8,9 k vrlld 6,1 k p=0,0124
Suitsetaja	1317	5.3 % vrlld 1.6 % [1.4 %, 5.7 %]	HR 0,89 [0,78-1,01] 2,7 k vrlld 2,6 k p=0,0707	HR 0,92 [0,79-1,06] 5,0 k vrlld 4,9 k p=0,2420
Aasia päritolu ^d	342	12.4 % vrlld 2.1 % [4.0 %, 15.8 %]	HR 0,69 [0,52-0,91] 4,4 k vrlld 2,2 k p=0,0084	HR 0,66 [0,48-0,91] 9,5 k vrlld 5,5 k p=0,0100
Mitte-Aasia päritolu	1350	6.8 % vrlld 1.0 % [3.5 %, 7.9 %]	HR 0,86 [0,76-0,98] 2,9 k vrlld 2,7 k p=0,0197	HR 0,92 [0,80-1,07] 5,2 k vrlld 5,1 k p=0,2942

^a Esitatud on väärtused IRESSA kohta võrreldes platseeboga.

^b “k” on mediaanväärtused kuudes. Nurksulgudes on toodud 95 % usaldusvahemikud.

^c stratifitseeritud logaritmiline astaktest reas “Üldine”; teistes ridades Coxi suhtelise riski mudel.

^d Aasia päritolu patsientide hulka ei ole arvestatud India patsiente. Aasia päritolu määramisel on arvestatud patsiendi rassilist päritolu, mitte sünnikohta.

n randomiseeritud patsientide arv

Mitteamrutatud üldise elulemuse korral riski suhte väärtus, kuna juhtude arv liiga väike.

S saavutamata

HR riski suhe (riski suhe <1 on IRESSA eeliseks)

EGFR mutatsiooni staatus ja kliiniline iseloomustus

Mittesuitsetaja staatus, adenokartsinoomina määratletud histoloogiline tüüp ning naissugu on EGFR mutatsiooni olemasolu sõltumatuteks tunnusteks gefitiniibi uuringutes osalenud 786 europiidse patsiendi mitmemõõtmelises analüüsis* (vt Tabel 6). Ka Aasia päritolu patsientide seas on sel juhul rohkem levinud EGFR mutatsiooniga kasvajakasvajad (vt Tabelid 4 ja 5).

EGFR mutatsiooniga patsientidel on progressioonivaba elulemus ja objektiivne ravivastuse tase oluliselt suuremad gefitiniibi ravi ajal kui topeltkemoterapia ajal esimese rea ravina Aasia päritolu

patsientide seas või monoravimiga kemoterapia ajal eelnevalt ravi saanud muud päritolu patsientide seas (joonis 2, tabel 3).

Tabel 6 EGFR mutatsiooni olemasolu sõltumatud tunnused 786 europiidsel patsiendil, mitmemõõtmelise logistilise regressiooni analüüsi kokkuvõte*

EGFR mutatsiooni sõltumatud tunnused	p-väärtus	EGFR mutatsiooni šanss	Positiivne eeldatav väärtus (9,5 % üldpopulatsioonist on EGFR mutatsiooniga (M+))
Suitsetamisstaatus	<0,0001	6,5 korda suurem mitesuitsetajatel kui kunagi elu jooksul suitsetanutel	28/70 (40 %) mitesuitsetajatest on M+ 47/716 (7 %) kunagi elu jooksul suitsetanutest on M+
Histoloogia	<0,0001	4,4 korda suurem adenokartsinoomi kui mitte-adenokartsinoomi korral	63/396 (16 %) adenokartsinoomiga patsientidest on M+ 12/390 (3 %) mitte-adenokartsinoomiga patsientidest on M+
Sugu	<0,0397	1,7 korda suurem naistel kui meestel	40/235 (17 %) naistest on M+ 35/551 (6 %) meestest on M+

*järgnevate uuringute alusel: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine.

Suukaudse manustamise järgselt on imendumine mõõdukalt aeglane; gefitiniibi maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub tavaliselt 3...7 tundi pärast manustamist. Keskmine absoluutne biosaadavus vähihaigetel on 59 %. Toit ei mõjuta oluliselt gefitiniibi imendumist. Uuringus tervete vabatahtlikega, kus mao pH hoiti >pH5, vähenes gefitiniibi imendumine 47 % võrra, tõenäoliselt gefitiniibi vähenenud lõhustumise tõttu maos (vt 4.4 ja 4.5).

Jaotumine.

Keskmine jaotusruumala gefitiniibi püsitasakaalu korral on 1400 l, mis näitab laialdast jaotumist kudedesse. Seundumine plasmavalkudega toimub ligikaudu 90 % ulatuses. Gefitiniib seondub seerumi albumiini ja α 1-happelise glükoproteiiniga.

In vitro andmed näitavad, et gefitiniib on membraani transportproteiini Pgp substraat.

Metabolism.

In vitro andmed näitavad, et CYP3A4 ja CYP2D6 on peamised gefitiniibi oksüdatiivses metabolismis osalevad P450 isoensüümid.

In vitro uuringud on näidanud, et gefitiniibil on piiratud võime inhibeerida CYP2D6.

Gefitiniibil ei avaldunud ensüüme indutseerivat toimet loomkatsetes ega mõne teise tsütokroom P450 ensüümi märkimisväärset pärssivat toimet *in vitro*.

Gefitiniib metaboliseerub inimorganismis laialdaselt. Sekreetides on tuvastatud 5 metaboliiti ning vereplasmas 8. Põhiline leitud metaboliit on O-desmetüülgefitiniib, mis pärsib EGFR stimuleeritud rakukasvu 14 korda nõrgemalt kui gefitiniib ning mis ei oma pärssivat toimet tuumorirakkude kasvule hiirtes. Seetõttu peetakse ebatõenäoliseks, et sellel metaboliidil oleks panust gefitiniibi kliinilisesse aktiivsusesse.

In vitro uuringutes on näidatud, et O-desmetüülgefitiniibi moodustumine toimub CYP2D6 ensüümsüsteemi kaudu. CYP2D6 rolli gefitiniibi ainevahetuslikus kliirensis on uuritud tervetel vabatahtlikel, kellel määrati genotüüp CYP2D6 suhtes. Nõrkadel metaboliseerijatel ei sünteesitud O-desmetüülgefitiniibi avastataval tasemel. Ekspositsiooni tase gefitiniibile oli nii nõrkade kui tugevate metaboliseerijate rühmas laiaulatuslik ning kattuv, kuid keskmine ekspositsioon gefitiniibile oli kaks korda suurem nõrkade metaboliseerijate rühmas. Kõrgemad keskmised ekspositsioonid isikutel, kellel ei ole aktiivset CYP2D6, võivad osutada kliiniliselt olulisteks, kuna kõrvaltoimed sõltuvad annusest ja ekspositsioonist.

Eritumine.

Gefitiniibi eritumine toimub peamiselt metaboliitide kujul väljaheitega; neerude kaudu eritub ravimit ja metaboliite vähem kui 4 % manustatud annusest.

Gefitiniibi täielik plasmakliirens on umbes 500 ml/min ning keskmine lõpp-poolväärtusaeg 41 tundi vähipatsientidel. Gefitiniibi annustamine üks kord päevas annab tulemuseks 2- kuni 8-kordse püsitasakaalu kontsentratsiooni akumulierumise, mis on tekkinud peale 7.-10. annust. Püsitasakaalu seisundis püsivad tsirkuleerivad plasma kontsentratsioonid 2 kuni 3 kordses vahemikus 24-tunnise annustamisintervalli jooksul.

Patsientide erirühmad.

Erinevate patsientide rühmade farmakokineetilisi andmeid analüüsid ei leitud seoseid eeldatava tasakaalukontsentratsiooni ja patsiendi vanuse, kehakaalu, soo, rahvuse või kreatiiniini kliirensiga (suurem kui 20 ml/min).

I faasi avatud uuringus, kus tsirroosist tingitud kerge, mõõduka või raske maksapuudulikkusega (vastavalt Child-Pugh' klassifikatsioonile) patsientidele manustati 250 mg gefitiniibi üks kord päevas, ilmnes kõikides ravirühmades ekspositsiooni tõus võrreldes kontrollrühmaga. Gefitiniibi ekspositsioon suurenes mõõduka ja raske maksapuudulikkusega patsientidel keskmiselt 3,1 korda. Ühelgi neist patsientidest ei olnud vähktõbe, kõikidel oli tsirroos, mõnel hepatiit. Ekspositsiooni tõus võib olla kliiniliselt tähtis, kuna kõrvaltoimed sõltuvad annusest ja ekspositsioonist gefitiniibile.

Gefitiniibi toimet uuriti kliinilises uuringus 41-l soliidtuumoriga ning maksametastaaside poolt põhjustatud normaalse või mõõdukalt või raskelt häirunud maksatalitlusega (klassifitseeriti CTC astmetesse ASAT, alkaalse fosfataasi ja bilirubiini tõusu alusel) patsiendil. Selgus, et pärast gefitiniibi manustamist annuses 250 mg päevas olid püsitasakaalu seisundi saabumise aeg, plasmakliirens ($C_{max,SS}$) ja ekspositsioon püsitasakaalu seisundis ($AUC_{24,SS}$) normaalse ja mõõdukalt kahjustatud maksafunktsiooniga patsientidel sarnased. 4 maksametastaasidest tingitud raske maksapuudulikkusega patsiendilt saadud andmetest ilmnes, et eeldatav tasakaalukontsentratsioon neil patsientidel on sarnane normaalse maksafunktsiooniga patsientidele.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kõrvaltoimed, mis kliinilistes uuringutes ei ilmnenu, kuid mida täheldati loomkatsetes, kus ravimi ekspositsioon oli sarnane kliinilistes uuringutes kasutatud tasemega ning mis võivad omada kliinilist tähendust, olid järgmised:

- Sarvkesta epiteeli atroofia ja sarvkesta hõljum
- Neerude papillaarne nekroos
- Hepatotsellulaarne nekroos ja eosinofiilne sinusoidaalne makrofagaalne infiltratsioon

In vitro uuringute tulemused viitavad gefitiniibi võimele pärssida südamelihase repolarisatsiooniprotsessi (nt QT- intervalli). Selle leiu kliiniline tähendus on teadmata.

Emaste rottide viljakus vähenes annuse juures 20 mg/kg/p.

Avaldatud uuringutest ilmneb, et geneetiliselt muundatud hiirtel, kellel EGFR ekspressioon puudub, esineb arengudefekte, mis on seotud epiteeli mitteküpsusega erinevates elundites, nagu nahas, seedetraktis ja kopsudes. Gefitiniibi manustamisel rottidele organogeneesi ajal embrüofetaalsele arengule toimet ei ilmnenud (30 mg/kg/p), kuid küülikutel vähenes loote sünnikaal annuste juures 20 mg/kg/p ja kõrgemad. Kummalgi liigil ei täheldatud koostisainetega seotud vääringuid. Ravimi manustamine rottidele annuses 20 mg/kg/ööpäevas gestatsiooni ja sünnituse ajal vähendas poegade elulemust.

C¹⁴-ga märgistatud gefitiniibi suukaudsel manustamisel imetavatele rottidele 14 päeva pärast sünnitust olid radioaktiivsuse kontsentratsioonid piimas 11-19 korda kõrgemad kui veres.

Gefitiniibil ei ole täheldatud genotoksilist toimet.

Kaks aastat kestnud kartsinogeensuse uuringus rottidel leiti väike, kuid statistiliselt oluline hepatotsellulaarse adenoomi sageduse tõus emastel ja isastel rottidel ning mesenteriaalsete lümfisõlmede hemangiosarkoomide sageduse tõus emastel rottidel kõige kõrgema annuse (10 mg/kg/ööpäevas) juures. Ka kaheaastases uuringus hiirtel leiti hepatotsellulaarse adenoomi sageduse väikest tõusu isastel hiirtel keskmise annuse juures ning nii emastel kui isastel hiirtel kõrge annuse juures. Toime oli statistiliselt oluline emastel, kuid mitte isastel hiirtel. Nii hiirtel kui rottidel ei ilmnenud mitteefektiivse seerumi taseme juures kliiniliselt efektiivset marginaali. Leiu kliiniline tähendus on teadmata.

In vitro fototoksilisuse uuring näitas, et gefitiniib võib olla fototoksiline.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalne tselluloos (E460)
Kroskarmelloosnaatrium
Povidoon (K29-32) (E1201)
Naatriumlauriilsulfaat
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Hüpromelloos (E464)
Makrogool 300
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, et kaitsta niiskuse eest.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Perforeeritud PVC/alumiiniumblister, mis sisaldab 10 tabletti või perforeerimata PVC/alumiiniumblister, mis sisaldab 10 tabletti.

1 karp sisaldab 3 blisterit alumiiniumfooliumist ümbrises.

Pakendi suurus: 30 õhukese polümeerikattega tabletti. Kõiki pakendi suurusi ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Kasutamata jäetud ravim tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
S-15 185
Södertälje, Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/09/526/001

EU/1/09/526/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

24. juuni 2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti (EMA) kodulehel <http://www.emea.europa.eu/>.

LISA II

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST**
- B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

AstraZeneca UK Limited
Macclesfield
Cheshire SK10 2NA
Ühendkuningriik

B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

• MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA -PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

• TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA TÕHUSAT KASUTAMIST

Ei ole kohaldatav.

• MUUD TINGIMUSED

Ravimjärelevalve süsteem

Müügiloa hoidja on kohustatud kindlustama ravimjärelevalve süsteemi olemasolu ning toimimise enne toote turule jõudmist ning toote turustamise ajal, nagu seda on kirjeldatud versioonis 10.0, mis on esitatud müügiloa registreerimise taotluse moodulis 1.8.1.

Riski käsitlemise plaan

Müügiloa hoidja kohustub läbi viima uuringud ja ravimjärelevalve plaanis toodud täiendavad ravimjärelevalve tegevused, nagu need on kokkulepitud Riskikäsitusplaani (RMP) 4. versioonis, mis on esitatud müügiloa registreerimise taotluse moodulis 1.8.2 ning kõikides sellejärgsetes ajakohastatud ja CHMP-ga kokkulepitud RMP versioonides.

Vastavalt CHMP juhisele inimestel kasutatavate ravimite riskikäsitlussüsteemide kohta peab esitama ajakohastatud RMP samal ajal koos uue Perioodilise Ohutusraportiga (PSUR).

Lisaks tuleb esitada ajakohastatud PSUR

- Kui ilmneb uut teavet, mis võib mõjutada ravimi kehtivat ohutusalast määratlust, ravimjärelevalve plaani või riski minimeerimise tegevusi
- 60 päeva jooksul pärast olulise (ravimjärelevalvega või riski minimeerimisega seotud) teetähise saavutamist
- EMEA nõudmisel.

PSUR

IRESSA Rahvusvaheline Sünnikuupäev on 5. juuli 2009. Kuupäeva 5. juuli 2009.a. kasutatakse gefitiniibi EL Sünnikuupäevana ning kõikide eelseivate Euroopa PSUR-ide kuupäevana, kindlustamaks tegevuste kooskõla kõikides riikides.

LISA III
PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

IRESSA 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
gefitiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 250 mg gefitiniibi

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati, edasine informatsioon vt pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Loe pakendis olevat infolehte.
Suukaudseks manustamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, et kaitsta niiskuse eest.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/09/526/001

EU/1/09/526/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. BRAILLE INFORMATSIOON

iressa

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IRESSA 250 mg tabletid
gefitinib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

LOT

5. MUU

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTERPAKENDIL VÕI
ALUMIINIUMFOOLIUMIST ÜMBRISEL**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IRESSA 250 mg tabletid
gefitinib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

LOT

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE
Iressa, 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
gefitiniib

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage palun nõu arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud isiklikult teile ja seda ei tohi anda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Iressa ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Iressa kasutamist
3. Kuidas ravimit Iressa kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ravimit Iressa säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON IRESSA JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Iressa sisaldab toimeainet nimega gefitiniib, mis tõkestab ühe valgu – epidermaalse kasvufaktori retseptori tegevust. See valk on seotud vähirakkude kasvu ja levikuga. Ravimit Iressa kasutatakse mitte-väikeserakulise kopsuvähi raviks täiskasvanutel. See vähitüüp on haigus, mille korral tekivad pahaloomulised (vähi-)rakud kopsukoos.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE IRESSA KASUTAMIST

Ärge kasutage Iressat:

- kui te olete ülitundlik (allergiline) gefitiniibi või Iressa mõne teise koostisosa suhtes (toodud lõigus 6);
- kui te toidate last rinnapiimaga.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Iressa:

Rääkige oma arsti või apteekriga enne Iressa kasutamist,

- kui te põete või olete põdenud teisi kopsuhaigusi. Mõned kopsuhaigused võivad Iressa manustamise ajal süveneda;
- kui teil on praegu või on olnud varem maksaprobleeme.

Kasutamine koos teiste ravimitega:

Palun informeerige oma arsti, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita saadud ja taimsed ravimid.

Kindlasti rääkige oma arstile või apteekrile, kui te kasutate järgmisi ravimeid:

- fenütoiin või karbamasepiin (epilepsia ravim);
- rifampitsiin (tuberkuloosi ravim);
- itrakonasool (seenhaiguse ravim);
- barbituraadid (teatud unehäirete raviks kasutatavad ravimid);
- naistepuna sisaldavad taimsed preparaadid (ehk liht-naistepuna, kasutatakse rahvameditsiinis, mh depressiooni ja ärevuse korral);
- prootonpumba inhibiitorid, H₂-antagonistid ja antatsiidid (haavandi, seedimishäirete ja kõrvetiste raviks ning maohappe vähendamiseks);

- varfariin (niinimetatud suukaudne ravim veretrombide ehk hüüvete tekke ennetamiseks). Kui te kasutate ravimit, mis sisaldab seda toimeainet, peab teie arst vereanalüüse tihedamini tegema.

Kui te kasutate ühtegi ülaltoodud ravimitest, või kui te ei ole kindel, palun rääkige oma arsti või apteekriga enne Iressa kasutamist.

Rasedus ja imetamine:

Kui te olete rase, arvate et võite rasestuda või toidate last rinnapiimaga, teatage sellest oma arstile enne Iressa manustamist.

Iressa ravi ajal on soovitatav hoiduda rasestumast, kuna Iressa võib kahjustada teie last.

Ärge kasutage Iressat, kui te toidate last rinnapiimaga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine:

Iressa ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Siiski, kui tunnete selle ravimi võtmisel nõrkust, olge ettevaatlik autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel.

Oluline teave mõningate Iressa koostisainete suhtes:

See ravim sisaldab laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et teil on mõne suhkru suhtes talumatus, võtke ühendust oma arstiga enne ravimi võtmist.

3. KUIDAS IRESSAT KASUTADA

Kasutage Iressat alati vastavalt arstilt saadud juhistele. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arsti või apteekriga.

- Tavaline annus on üks 250 mg tablett üks kord ööpäevas.
- Võtke Iressat iga päev enam-vähem samal ajal.
- Te võite Iressat võtta koos toiduga või ilma.
- Ärge kasutage antatsiide (maohappe vähendamiseks maos) kaks tundi enne või üks tund pärast Iressa sisse võtmist.

Kui teil on probleeme tableti allaneelamisega, lahustage see pooles klaasis tavalises (gaseerimata) vees. Ärge kasutage lahustamiseks mingeid muid vedelikke. Ärge purustage tabletti. Loksutage vett seni, kuni tablett on lahustunud. See võib võtta kuni 20 minutit. Jooge vedelik viivitamatult ära. Selleks, et te kogu ravimi kätte saaksite, loputage klaasi poole klaasi veega ning jooge see ära.

Kui te kasutate Iressat rohkem kui ette nähtud:

Kui olete tablette igapäevasest annusest rohkem võtnud, informeerige sellest otsekohe oma arsti või apteekrit.

Kui te unustate Iressat kasutada:

Mida teha, kui te olete unustanud tabletti võtta, sõltub sellest, kui pikk on aeg teie järgmise annuseni.

- Kui järgmise annuseni on 12 tundi või enam, võtke tablett kohe sisse. Järgmise tableti võtate selleks määratud tavapärasel ajal.
- Kui järgmise annuseni on vähem kui 12 tundi, ärge unustatud tabletti enam võtke. Oodake järgmise annuse võtmise ajani.

Ärge võtke kahte annust samal ajal, et unustatud annust tasa teha.

Kui teil on ravimi kasutamise osas veel küsimusi, palun küsige oma arstilt või apteekrilt.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Iressa põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimed võivad ilmned teatud sagedusega, mis on määratletud järgmiselt:

- väga sage: tekib enam kui ühel patsiendil kümnest;
- sage: tekib ühel kuni kümnel patsiendil sajast;
- aeg-ajalt: tekib ühel kuni kümnel patsiendil tuhandest;
- harv: tekib ühel kuni kümnel patsiendil kümnest tuhandest;
- väga harv: tekib vähem kui ühel patsiendil kümnest tuhandest;
- teadmata: sagedust ei ole võimalik olemasolevate andmete põhjal määrata.

Pöörduge viivitamatult oma arsti poole järgmiste nähtude tekkimisel, sest võite vajada kiiret arstiabi:

- Allergiline reaktsioon (sage), eriti kui sümptomitena ilmnevad näo, keele või kõri turse, neelamisraskused, lööve ja hingamisraskused.
- Tugev õhupuudus või õhupuuduse järsk süvenemine, mõnikord koos köha ja palavikuga. See võib tähendada, et teil on põletik kopsudes, mida nimetatakse interstitsiaalseks kopsuhaiguseks. See võib tekkida ligikaudu ühel patsiendil sajast, kes kasutavad Iressat ning see võib olla eluohtlik.
- Raskekujulised nahareaktsioonid laialdasel kehapiinal (harv). Haigusnähtudeks võivad olla punetus, valu, haavandid, villid ja naha koorumine. See reaktsioon võib tabada ka huuli, nina, silmi või suguelundeid.
- Dehüdratsioon ehk veetustumine (seisund, mis tekib organismi vee liigse kaotuse tagajärjel) (sage), mida tekitab püsiv või raskekujuline kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus (halb enesetunne) või söögiisu vähenemine.
- Probleemid silmadega (aeg-ajalt), nagu näiteks valu, punetus, nägemise muutus või sissepoole kasvavad ripsmed. Mõnedel patsientidel on tekkinud silma välispinnal e sarvkestal haavand.

Informeerige oma arsti, kui teil ilmneb mõni allpool loetletud kõrvaltoimetest:

Väga sagedased kõrvaltoimed

- kõhulahtisus
- oksendamine
- iiveldus
- nahareaktsioonid nagu aknetaoline lööve, vahel sügelus koos naha kuivusega
- söögiisu vähenemine
- nõrkus
- kuiv, punetav ja kipitav suuõõs
- alaniini aminotransferaasi nimega maksaensüümi taseme tõus vereanalüüsil; kui maksaensüümide tase tõuseb väga kõrgele, võib teie arst ravi katkestada.

Sagedased kõrvaltoimed

- kuivad, punetavad ja sügelevad silmad
- punetavad ja kipitavad silmalaud
- probleemid küüntega
- juuste väljalangemine
- palavik
- veritsus (näiteks ninaverejooks või veri uriinis)
- valk uriinis (näitab uriinianalüüs)
- bilirubiini ja aspartaadi aminotransferaasi nimega maksaensüümi taseme tõus vereanalüüsil ; kui maksaensüümide tase tõuseb väga kõrgele, võib teie arst ravi katkestada.
- kreatiniini taseme tõus veres (näitab vereanalüüs; seotud neerude talitlusega).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

- kõhunäärmepõletik. Sellega kaasneb äärmiselt tugev valu ülakõhu piirkonnas, tugev iiveldus ja oksendamine.

Harvad kõrvaltoimed

- maksapõletik, mille tunnusteks on üldine halb enesetunne ning naha ja silmade kollasus (ikterus).

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. IRESSA SÄILITAMINE

- Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Mitte kasutada pärast pakendil märgitud kõlblikkusaaja lõppu. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.
- Hoida ravimit originaalpakendis, et kaitsta niiskuse eest.
- Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Iressa sisaldab

- Toimeaine on gefitiniib. Iga tablett sisaldab 250 mg gefitiniibi.
- Abiained on laktoosmonohüdraat, mikrokristalne tselluloos (E460), kroskarmelloosnaatrium, povidoon K29-32 (E1201), naatriumlauriilsulfaat, magneesiumstearaat, hüpromelloos (E464), makrogool 300, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172) ja punane raudoksiid (E172).

Kuidas Iressa välja näeb ja pakendi sisu

Iressa tablett on ümmargune ja pruuni värvi, ühel küljel on kirje “IRESSA 250“ ja teine külg on sile.

Iressa tabletid on pakendatud 30 kaupa blisterisse. Blister võib olla perforeeritud või perforeerimata.

Müügiloa hoidja:

AstraZeneca AB, S-151 85, Södertälje, Rootsi

Tootja:

AstraZeneca UK Limited, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Ühendkuningriik

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole (vaata kontaktaadresside nimekirja).

België/Belgique/Belgien

NV AstraZeneca SA
Tel: +32 2 370 48 11

Luxembourg/Luxemburg

NV AstraZeneca SA
Tel: +32 2 370 48 11

България

ТП AstraZeneca UK Limited
Тел.: +359 2 971 25 33

Magyarország

AstraZeneca kft
Tel: +36 23 517 300

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420222807232

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 21232175

Danmark

Nederland

AstraZeneca A/S
Tel: +43 66 64 62

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Norge
AstraZeneca AS
Tel: +47 21 00 64 00

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: + 30 2 106871500

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 874 35 00

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

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

France
AstraZeneca
Tél: + 33 1 41 29 40 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel.: +40 21 317 60 41

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

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: + 39 02 980111

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Tel: + 358 10 23 010

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
AstraZeneca AB pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7321747

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: + 44 1582 836 836

Lietuva
UAB AstraZeneca
Tel.: +3705 2660550

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Üksikasjalikum teave selle ravimi kohta on saadaval Euroopa Ravimagentuuri (EMA) koduleheküljel: <http://www.emea.europa.eu/>.

