

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

IRESSA 250 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje gefitinibum 250 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 163,5 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Tablety jsou hnědé, kulaté, bikonvexní, s vyraženým "IRESSA 250" na jedné straně a hladké na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

IRESSA v monoterapii je indikována k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi EGFR-TK (viz bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem IRESSA má být zahajována a sledována lékařem, který je zkušený v používání protinádorových léčiv.

Dávkování

Doporučené dávkování přípravku IRESSA je jedna 250 mg tableta jednou denně. Při opomenutí dávky je třeba ji užít, jakmile si pacient vzpomene. Jestliže však zbývá méně než 12 hodin do další dávky, pacient nemá opomenutou dávku užít. Pacient nemá užívat dávku dvojnásobnou (dvě dávky ve stejném čase), aby nahradil opomenutou dávku.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku IRESSA u dětí a adolescentů ve věku do 18 let nebyla stanovena. Neexistuje žádné relevantní použití gefitinibu v pediatrické populaci v indikaci NSCLC.

Porucha funkce jater

Pacienti se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh klasifikace B nebo C) v důsledku jaterní cirhózy mají zvýšené plazmatické koncentrace gefitinibu. Tito pacienti mají být pečlivě sledováni z hlediska nežádoucích účinků. Plazmatické koncentrace gefitinibu nebyly zvýšeny u pacientů se zvýšenými hladinami aspartátaminotransferázy (AST), alkalické fosfatázy nebo bilirubinu, v důsledku jaterních metastáz (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin s clearance kreatininu >20 ml/min není třeba upravovat dávkování. U pacientů s clearance kreatininu ≤ 20 ml/min jsou k dispozici pouze omezené údaje a je třeba postupovat s opatrností (viz bod 5.2).

Starší pacienti

Není třeba upravovat dávkování s ohledem na věk pacienta (viz bod 5.2).

Pacienti s pomalým metabolismem CYP2D6

U pacientů se známým genotypem pomalého metabolismu CYP2D6 není třeba upravovat dávkování, avšak je třeba je pečlivě sledovat s ohledem na nežádoucí účinky (viz bod 5.2).

Úprava dávkování v důsledku toxicity

Pacienti, kteří špatně tolerují průjem nebo kožní nežádoucí účinky, mohou být úspěšně léčeni tak, že se krátkodobě přeruší léčba (až na 14 dnů), a léčba se znovu zahájí dávkou 250 mg (viz bod 4.8).

U pacientů, kteří netolerují léčbu ani po jejím přerušení, je třeba gefitinib vysadit a uvažovat o alternativní léčbě.

Způsob podání

Tableta se užívá perorálně a lze ji užívat s jídlem nebo mimo jídlo, přibližně ve stejnou dobu každý den. Tabletou lze spolknout celou a zapít vodou. Pokud není možné spolknout celou tabletu, tablety lze podat jako disperzi ve vodě (prosté oxidu uhličitého). Jiné tekutiny by se neměly používat. Celá tableta se vhodí do sklenice z poloviny naplněné pitnou vodou. Obsah sklenice se občas zamíchá, až se tableta úplně rozpadne (to může trvat až 20 minut). Vzniklá disperze se okamžitě vypije, nejpozději do 60 minut. Sklenice se vypláchne stejným množstvím vody, která se rovněž vypije. Disperze může být podána také pomocí nazogastrické sondy nebo gastrické sondy.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V rámci zvažování, zda předepsat přípravek IRESSA k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC, je důležité, aby u všech pacientů byla vyšetřena EGFR mutace nádorové tkáně. Pokud není vzorek nádorové tkáně hodnotitelný, lze využít cirkulující nádorovou DNA (ctDNA) získanou ze vzorku krve (plazmy).

Je nutno použít pouze robustní spolehlivé a citlivé testy s prokázanou použitelností pro stanovení mutace EGFR nebo ctDNA, aby se vyloučily falešně negativní a falešně pozitivní výsledky stanovení (viz bod 5.1).

Intersticiální plicní nemoc (ILD)

ILD, která může probíhat zpočátku akutně, byla pozorována u 1,3 % pacientů léčených gefitinibem a některé případy byly fatální (viz bod 4.8). Pokud dojde u pacientů ke zhoršení respiračních symptomů jako je dyspnoe, kašel a horečka, podávání přípravku IRESSA je třeba přerušit a pacient by měl být rychle vyšetřen. Potvrdí-li se ILD, je třeba léčbu přípravkem IRESSA ukončit a zahájit vhodnou léčbu.

V japonské farmakoepidemiologické studii případů a kontrol u 3159 pacientů s NSCLC, kterým byl podáván gefitinib nebo chemoterapie a kteří byli sledováni po dobu 12 týdnů, byly identifikovány následující rizikové faktory pro rozvoj ILD (bez ohledu na to, zda byl podáván přípravek IRESSA nebo chemoterapie): kouření, špatný výkonnostní stav ($PS \geq 2$), redukce normální plicní tkáně prokázaná počítačovou tomografií (≤ 50 %), čerstvá diagnóza NSCLC (< 6 měsíců), již existující ILD, vyšší věk (≥ 55 let) a současné onemocnění srdce. Zvýšené riziko úmrtí pacientů, u kterých se

vyvinulaILD při léčbě gefitinibem nebo chemoterapii, bylo pozorováno především v průběhu prvních 4 týdnů léčby (upravené relativní riziko (OR) 3,8; 95% interval spolehlivosti (CI) 1,9 až 7,7); poté bylo relativní riziko nižší (upravený OR 2,5; 95% CI 1,1 až 5,8). Riziko smrti u pacientů, u kterých se rozvinulaILD při léčbě přípravkem IRESSA nebo chemoterapii, bylo vyšší u pacientů s následujícími rizikovými faktory: kouření, redukce normální plicní tkáně prokázaná počítačovou tomografií ($\leq 50\%$), již existujícíILD, vyšší věk (≥ 65 let) a rozsáhlé oblasti plic adheující k pleuře ($\geq 50\%$).

Hepatotoxicita a poškození jater

Ačkoliv byly pozorovány abnormality jaterních funkčních testů (včetně vzestupu alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy a biliribinu), hepatitida byla pozorována méně často (viz bod 4.8). Existují jednotlivé případy hlášení selhání jater, které byly v některých případech fatální. Proto se doporučuje pravidelně kontrolovat jaterní funkce. V případě mírných až středně závažných změn jaterních funkčních testů by se měl gefitinib používat s opatrností. Pokud jsou změny závažné, mělo by se uvažovat o ukončení léčby.

Porucha funkce jater v důsledku jaterní cirhózy mělo za následek zvýšení plazmatických koncentrací gefitinibu (viz bod 5.2).

Interakce s jinými léčivými přípravky

Induktory CYP3A4 mohou urychlit metabolismus gefitinibu a snížit koncentrace gefitinibu v plazmě. Současné podávání induktorů CYP3A4 (např. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, barbituráty nebo bylinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou/*Hypericum perforatum*) může snížit účinnost léčby a mělo by být vyloučeno (viz bod 4.5).

U pacientů s genotypem pomalých metabolizátorů pro substráty CYP2D6 může vést léčba účinnými inhibitory CYP3A4 ke zvýšení plazmatických koncentrací gefitinibu. Při zahájení léčby inhibitory CYP3A4 by měli být pacienti pečlivě sledováni s ohledem na nežádoucí účinky gefitinibu (viz bod 4.5).

U některých pacientů užívajících warfarin současně s gefitinibem bylo zaznamenáno zvýšení hodnot INR („International normalized ratio“) a/nebo případy krvácení (viz bod 4.5). U pacientů užívajících warfarin současně s gefitinibem by měla být prováděna pravidelná kontrola změn protrombinového času (PT) nebo INR.

Léčivé přípravky vyvolávající výrazné a trvalé zvýšení hodnoty žaludečního pH, jako jsou inhibitory protonové pumpy a H_2 -antagonisté, mohou snížit biologickou dostupnost a koncentraci gefitinibu v plazmě, a tak snížit účinnost. Pravidelně užívaná antacida podávaná v přibližně stejnou dobu s gefitinibem mohou mít podobný účinek (viz body 4.5 a 5.2).

Výsledky z klinických studií fáze II, kde byl gefitinib podáván současně s vinorelbinem, ukazují, že gefitinib může zvyšovat neutropenický účinek vinorelbinu.

Laktosa

IRESSA obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnou dědičnou intolerancí galaktosy, s vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat.

Další varování

Pacienti mají být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich vyskytnou: těžký nebo přetrvávající průjem, nucení na zvracení, zvracení nebo anorexie, neboť tyto příznaky mohou nepřímo vést k dehydrataci. Tyto příznaky je třeba léčit v závislosti na klinickém stavu (viz bod 4.8).

Pacienti, u kterých je vzhledem k příznakům a projevům, např. akutní nebo zhoršující se zánět očí, slzení, citlivost na světlo, neostře vidění, bolest v očích a/nebo červené oči, podezření na zánět oční rohovky, mají být neodkladně odesláni k oftalmologovi.

Pokud je potvrzena diagnóza ulcerózní keratitidy, je nutné léčbu gefitinibem přerušit, a pokud nedojde k odeznění příznaků nebo pokud se příznaky objevují znovu po opětovném nasazení gefitinibu, je nutné uvažovat o trvalém vysazení léčby.

Ve studii fáze I/II zkoumající použití gefitinibu a ozařování u dětí s čerstvě diagnostikovaným gliomem mozkového kmene nebo neúplně resektovaným supratentoriálním maligním gliomem byly zaznamenány 4 případy (1 smrtelný) krvácení do centrálního nervového systému (CNS) z celkového počtu 45 dětí zařazených do studie. Další případ krvácení do CNS byl zaznamenán u dítěte s ependymomem ve studii se samotným gefitinibem. Zvýšené riziko krvácení do mozku u dospělých pacientů s NSCLC nebylo potvrzeno.

U pacientů užívajících gefitinib byla hlášena gastrointestinální perforace. Ve většině případů to bylo ve spojitosti s jinými známými rizikovými faktory, např. souběžným podáváním léků jako jsou steroidy, nebo nesteroidní protizánětlivé léky, anamnézou gastrointestinální ulcerace, věkem, kouřením nebo metastázami do střeva v místě perforace.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Gefitinib je metabolizován převážně izoenzymy CYP3A4 a CYP2D6 cytochromu P450.

Léčivé látky, které mohou zvyšovat plazmatické koncentrace gefitinibu

Studie *in vitro* prokázaly, že gefitinib je substrátem pro p-glykoprotein (Pgp). Dostupná data však neukazují na žádné klinické důsledky tohoto pozorování *in vitro*.

Látky inhibující CYP3A4 mohou snižovat clearance gefitinibu. Současné podávání s účinnými inhibitory CYP3A4 (tj. ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, inhibitory proteázy, klaritromycin, telitromycin) může zvýšit plazmatické koncentrace gefitinibu. Zvýšení může být klinicky relevantní, neboť nežádoucí účinky jsou závislé na dávce a expozici. Zvýšení může být vyšší u jednotlivých pacientů s genotypem špatných metabolizátorů vázaných na CYP2D6. Předléčení itrakonazolem (účinný inhibitor CYP3A4) u zdravých dobrovolníků způsobilo 80% zvýšení průměrné hodnoty AUC gefitinibu. V případě současného podávání účinných inhibitorů CYP3A4 a gefitinibu musí být pacienti pečlivě sledováni na projevy nežádoucích účinků gefitinibu.

Nejsou k dispozici údaje o současném užívání gefitinibu a inhibitorů CYP2D6, avšak účinné inhibitory tohoto enzymu mohou vyvolat až 2násobné zvýšení plazmatických koncentrací gefitinibu u pacientů s rychlým metabolismem vázaným na CYP2D6 (viz bod 5.2). Pokud se zahajuje současná léčba gefitinibem a účinným inhibitorem CYP2D6, je třeba pečlivě sledovat výskyt nežádoucích účinků.

Léčivé látky, které mohou snížit plazmatické koncentrace gefitinibu

Látky indukující aktivitu CYP3A4 mohou zvyšovat metabolismus a snižovat plazmatické koncentrace gefitinibu, a tím snižovat účinnost gefitinibu. Současné podávání léčivých přípravků, které indukují aktivitu CYP3A4 (tj. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, barbituráty a bylinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou/*Hypericum perforatum*), by mělo být vyloučeno. Předléčení rifampicinem (účinný induktor CYP3A4) u zdravých dobrovolníků způsobilo snížení průměrné hodnoty AUC pro gefitinib o 83 % (viz bod 4.4).

Látky, které významně a trvale zvyšují žaludeční pH, mohou snižovat plazmatické koncentrace gefitinibu, a tím snížit účinnost gefitinibu. Vysoké dávky antacid s krátkodobým účinkem mohou mít podobný účinek, jestliže jsou pravidelně užívána ve stejnou dobu jako gefitinib. Současné podávání gefitinibu s ranitidinem zdravým dobrovolníkům v dávce, která trvale zvyšovala žaludeční aciditu na $\text{pH} \geq 5$, snížilo průměrnou hodnotu AUC pro gefitinib o 47 % (viz body 4.4 a 5.2).

Léčivé látky, jejichž plazmatické koncentrace mohou být ovlivněny gefitinibem

Výsledky studií *in vitro* ukázaly, že gefitinib má omezenou schopnost inhibovat CYP2D6. V klinické studii u pacientů byl gefitinib současně podáván s metoprololem (substrát pro CYP2D6). Výsledkem

bylo zvýšení expozice metoprololu o 35 %. Takové zvýšení může být potenciálně relevantní u substrátů pro CYP2D6 s úzkým terapeutickým indexem. Při současném podávání substrátů pro CYP2D6 a gefitinibu je třeba uvažovat o modifikaci dávky substrátů pro CYP2D6, zvláště u léčiv s úzkým terapeutickým indexem.

Gefitinib inhibuje transportní protein BCRP *in vitro*, ale klinická relevance tohoto nálezu je neznámá.

Jiné potenciální interakce

U některých pacientů užívajících warfarin současně s gefitinibem bylo zaznamenáno zvýšení INR a/nebo výskyt krvácení (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy v plodném věku

Ženy v plodném věku musí být poučeny, že nesmí otěhotnět v průběhu léčby.

Těhotenství

Neexistují žádné údaje o používání přípravku IRESSA u těhotných žen. Studie prováděné na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko u lidí není známé. IRESSA se nemá podávat v průběhu těhotenství, pokud to není nezbytné.

Kojení

Není známo, zda gefitinib proniká do lidského mateřského mléka. Gefitinib a jeho metabolity se kumulují v mateřském mléce laboratorních potkanů (viz bod 5.3). Gefitinib je kontraindikován v průběhu kojení a kojení je nutné přerušit v průběhu léčby gefitinibem (viz bod 4.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

V průběhu léčby gefitinibem však byla hlášena astenie. Pacienti, u kterých se tento symptom objeví, mají dbát zvýšené opatrnosti při řízení vozidel nebo obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Data ze spojené databáze studií ISEL, INTEREST a IPASS (klinické studie fáze III, 2462 pacientů léčených přípravkem IRESSA) ukázala, že nejčastěji hlášené nežádoucí účinky, které se objevily u více než 20 % pacientů, jsou průjem a kožní nežádoucí účinky (zahrnující vyrážku, akné, suchou kůži a svědění). Nežádoucí účinky se obvykle projeví během prvního měsíce léčby a jsou obvykle reverzibilní. Přibližně 8 % pacientů mělo závažné nežádoucí účinky (obecná kritéria toxicity (CTC) stupeň 3 nebo 4). Přibližně 3 % pacientů léčbu ukončilo kvůli nežádoucím účinkům.

Intersticiální plicní nemoc (ILD) se objevila u 1,3 % pacientů, často v závažné formě (CTC 3 až 4). Byly hlášeny případy se smrtelnými následky.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Bezpečnostní profil uvedený v Tabulce 1 je podložen daty z klinického vývoje a poregistračních zkušeností s gefitinibem. Nežádoucí účinky byly v Tabulce 1 rozděleny, kde to bylo možné, do kategorií na základě počtu hlášených nežádoucích příhod ze spojené databáze klinických studií fáze III ISEL, INTEREST a IPASS (2462 pacientů léčených přípravkem IRESSA).

Frekvence výskytu nežádoucích účinků jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu		
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Nechutenství, mírné nebo středně závažné (CTC 1 nebo 2).
Poruchy oka	Časté	Zánět spojivky, zánět očního víčka a sucho v očích * (6,0 %), nejčastěji mírné (CTC 1).
	Méně časté	Eroze rohovky, reverzibilní a někdy ve spojení s růstem aberantních řas. Keratitida (0,12 %)
Cévní poruchy	Časté	Krvácení, např. krvácení z nosu a krev v moči.
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Intersticiální plicní nemoc (1,3 %), často závažná (CTC 3-4). Byly hlášeny případy se smrtelným zakončením.
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem, převážně mírný a středně závažný (CTC 1 nebo 2).
		Zvracení, převážně mírné a středně závažné (CTC 1 nebo 2).
		Nucení na zvracení, převážně mírné (CTC 1).
		Zánět dutiny ústní, převážně mírný (CTC 1)
	Časté	Dehydratace jako průvodní projev průjmu, nevolnosti, zvracení nebo nechutenství.
		Sucho v ústech*, převážně mírné (CTC 1).
Méně časté	Zánět slinivky břišní.	
	Gastrointestinální perforace.	
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	Vzestup alaninaminotransferázy převážně mírný až středně závažný.
	Časté	Vzestup aspartátaminotransferázy převážně mírný až středně závažný.
		Vzestup celkového bilirubinu převážně mírný až středně závažný.
	Méně časté	Zánět jater**.

Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Kožní nežádoucí účinky, převážně mírné až středně závažné (CTC 1 nebo 2) – pustulózní vyrážka, někdy svědivá se suchou kůží, včetně fisur, na erytematózním základě.
	Časté	Poruchy nehtů.
		Alopecie.
	Vzácné	Alergické reakce (1,1 %), včetně angioedému a kopřivky
Bulózní projevy zahrnující toxickou epidermální nekrolýzu, Stevens-Johnsonův syndrom a multifonní erytém.		
		Kožní vaskulitida
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Asymptomatické laboratorní zvýšení kreatininu v krvi.
		Proteinurie.
	Cystitida.	
	Vzácné	Hemoragická cystitida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Slabost, převážně mírná (CTC 1).
	Časté	Horečka

Výskyt nežádoucích účinků souvisejících s abnormálními laboratorními hodnotami je založen na hlášeních, kde došlo ke změně příslušných laboratorních parametrů o 2 nebo více stupňů CTC.

- * Tento nežádoucí účinek se může vyskytnout ve spojení s dalšími příznaky suché tkáň (zejména u kožních nežádoucích účinků) u pacientů užívajících gefitinib.
- ** Zahrnuje jednotlivá hlášení selhání jater, která v některých případech skončila smrtí.

Intersticiální plicní nemoc (ILD)

Ve studii INTEREST byl výskyt nežádoucích příhod ILD 1,4 % (10) pacientů ve skupině léčené gefitinibem vs 1,1 % (8) pacientů ve skupině léčené docetaxelem. Jeden případ ILD byl smrtelný a vyskytl se u pacienta léčeného gefitinibem.

Ve studii ISEL byl výskyt nežádoucích příhod ILD v celkové populaci asi 1 % u obou léčených skupin. Většina hlášených nežádoucích příhod ILD byla u pacientů asijského etnika, přičemž výskyt ILD u pacientů asijského etnika užívajících gefitinib a placebo byl asi 3 %, resp. 4 %. Jeden případ ILD byl smrtelný a vyskytl se u pacienta užívajícího placebo.

V peregistrační observační studii v Japonsku (3350 pacientů) byl hlášen výskyt ILD u 5,8 % pacientů užívajících gefitinib. Podíl smrtelných nežádoucích příhod ILD byl 38,6 %.

V otevřené části klinické studie fáze III (IPASS) u 1217 pacientů srovnávající přípravek IRESSA a kombinační chemoterapii karboplatina/paklitaxel jako léčbu první volby u vybraných pacientů s pokročilým NSCLC v Ásii byl výskyt nežádoucích příhod ILD 2,6 % v rameni na IRESSA vs. 1,4 % v rameni karboplatina/paklitaxel.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Pro případ předávkování gefitinibem neexistuje žádný specifický léčebný postup. V klinických studiích fáze I však byl omezený počet pacientů léčen denními dávkami až 1000 mg. Bylo pozorováno zvýšení četnosti výskytu a závažnosti některých nežádoucích účinků, zejména průjmu a kožní vyrážky. Nežádoucí účinky související s předávkováním by měly být léčeny symptomaticky; zejména závažný průjem by měl být léčen, podle klinické situace. V jedné studii byl omezený počet pacientů týdně léčen dávkami od 1500 mg do 3500 mg. V této studii se expozice přípravku IRESSA nezvyšovala s rostoucí dávkou, nežádoucí příhody byly většinou mírné až středně závažné a byly v souladu s očekávaným bezpečnostním profilem přípravku IRESSA.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkinázy; ATC kód: L01XE02

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Epidermální růstový faktor (EGF) a jeho receptor (EGFR [HER1; ErbB-1]) byly identifikovány jako klíčové faktory v procesu buněčného růstu a proliferace normálních a nádorových buněk. Aktivační mutace EGFR v rakovině buňce jsou důležitým faktorem pro podporu růstu nádorových buněk, blokádu apoptózy, zvýšenou produkci angiogenních faktorů a podporu procesu metastazování.

Gefitinib je malá molekula, selektivní inhibitor tyrozinkinázy receptoru pro epidermální růstový faktor a je účinnou léčbou pro pacienty s aktivační mutací EGFR-TK bez ohledu na linii léčby. Nebyla prokázána klinicky relevantní aktivita u pacientů bez známé mutace genu pro EGFR-TK.

Pro běžné aktivační mutace EGFR (delece exonu 19; L858R) existují robustní údaje o odpovědi podporující citlivost na gefitinib; např. přežití bez progresu HR (95% CI) 0,489 (0,336; 0,710) pro gefitinib vs duální chemoterapie [WJTOG3405]. Existuje daleko méně údajů o odpovědi na gefitinib u pacientů s nádory, které nesou méně časté mutace; dostupné údaje ukazují, že G719X, L861Q a S7681 jsou mutacemi zvyšující citlivost; samotná mutace T790M nebo vložení samotného exonu 20 jsou mechanismy pro vznik rezistence.

Rezistence

Většina nádorů NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR kinázy se nakonec stane rezistentní k léčbě přípravkem IRESSA, s mediánem doby do progresu onemocnění 1 rok. V přibližně 60 % případů je rezistence vázána na sekundární mutaci T790M, pro kterou lze považovat inhibitory EGFR-TK cílené na T790M za další léčebnou možnost. Mezi další potenciální mechanismy rezistence, které byly hlášeny při léčbě látkami blokuující signální cesty pro EGFR patří: signální bypass, jako je amplifikace genu pro HER2 a MET a mutace PIK3CA. V 5-10 % případů byla též hlášena transformace na malobuněčný plicní karcinom.

Cirkulující nádorová DNA (ctDNA)

Ve studii IFUM byl hodnocen stav mutace ve vzorcích nádorové tkáně a ctDNA získané z plazmy za použití Therscreen EGFR RGQ PCR soupravy (Qiagen). Vzorky ctDNA a nádorové tkáně byly hodnotitelné u 652 pacientů z 1060 vybraných pacientů. Výskyt objektivní odpovědi (ORR) u pacientů, kde byla stanovena pozitivní mutace v nádorové tkáni i ctDNA byl 77 % (95% CI: 66 % až 86 %) a u pacientů, u kterých byla mutace pozitivní pouze v nádorové tkáni, 60 % (95% CI: 44 % až 74 %).

Tabulka 2 Souhrn základního stavu mutace nádoru a ctDNA vzorků u všech vybraných pacientů s oběma hodnotitelnými vzorky

Kritérium	Definice	IFUM frekvence % (CI)	IFUM N
Senzitivita	Podíl M+ nádorů, které jsou M+	65,7 (55,8; 74,7)	105

	v ctDNA		
Specifická	Podíl M- nádorů, které jsou M- v ctDNA	99,8 (99,0; 100,0)	547

Tyto údaje jsou v souladu s předem plánovanou analýzou v podskupině japonských pacientů ve studii IPASS (2012). V této studii byla ctDNA použita k analýze mutace EGFR za použití soupravy „EGFR Mutation Test“ (DxS) (N = 86) získávána ze séra, nikoliv plazmy. V této studii byla senzitivita stanovení 43,1 %, specifická 100 %.

Klinická účinnost a bezpečnost

První linie léčby

Randomizovaná klinická studie fáze III, první linie, studie IPASS provedená u 1217 pacientů z Asie¹ s pokročilým (stádium IIIB nebo IV) NSCLC, histologicky potvrzeným adenokarcinomem, dříve mírní kuřáci (zanechali kouření před ≥ 15 roky a kouřili ≤ 10 roků) nebo nekuřáci (viz Tabulka 3).

¹ Čína, Hong-Kong, Indonézie, Japonsko, Filipíny, Singapur, Thajvan, Thajsko.

Tabulka 3 Výsledky účinnosti pro gefitinib vs. karboplatina/paklitaxel ze studie IPASS

Populace	N	Výskyt objektivní odpovědi a 95% interval spolehlivosti pro rozdíl mezi léčbami ^a	Primární cílový parametr účinnosti Přežití bez progresu ^{a,b}	Celkové přežití ^{ab}
Celá	1217	43,0 % vs. 32,2 % [5,3 %, 16,1 %]	HR 0,74 [0,65; 0,85] 5,7 m vs. 5,8 m p < 0,0001	HR 0,90 [0,79; 1,02] 18,8 m vs. 17,4 m p = 0,1087
Aktivační mutace EGFR	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
Bez aktivační mutace EGFR	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
Mutace EGFR neznámá	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 Uvedené hodnoty jsou pro IRESSA vs. karboplatina/paklitaxel.

^b "m" je medián v měsících. Čísla v hranatých závorkách jsou pro 95% interval spolehlivosti pro HR.

N počet randomizovaných pacientů

HR poměr rizik (poměr rizik < 1 je ve prospěch IRESSA)

NR nebylo dosaženo

Hodnocení kvality života se lišilo podle stavu mutace EGFR. U pacientů s aktivační mutací EGFR došlo u významně většího počtu pacientů léčených přípravkem IRESSA ke zlepšení kvality života a příznaků karcinomu plic ve srovnání s karboplatinou/paklitaxelem (viz Tabulka 4).

Tabulka 4 Výsledky hodnocení kvality života pro gefitinib vs. karboplatina/paklitaxel ve studii IPASS

Populace	N	FACT-L míra zlepšení QoL ^a %	LCS míra zlepšení symptomů ^a %
Celá	1151	(48,0% vs. 40,8%) p = 0,0148	(51,5% vs. 48,5%) p = 0,3037
Aktivační mutace EGFR	259	(70,2% vs. 44,5%) p < 0,0001	(75,6% vs. 53,9%) p = 0,0003
Bez aktivační mutace EGFR	169	(14,6% vs. 36,3%) p = 0,0021	(20,2% vs. 47,5%) p = 0,0002

Výsledky “Trial outcome index” podporovaly výsledky FACT-L a LCS

^a Uvedené hodnoty jsou pro IRESSA vs karboplatina/paklitaxel

N Počet pacientů hodnotitelných v analýze kvality života.

QoL Kvalita života.

FACT-L Funkční hodnocení protinádorové léčby – plíce.

LCS Podškála pro plicní nádory

Ve studii IPASS prokázala IRESSA u pacientů bez předchozí léčby a s lokálně pokročilým nebo metastatickým NSCLC s aktivační mutací pro EGFR tyrosinkinázu lepší PFS, ORR, QoL a zlepšení symptomů a nevýznamný rozdíl v celkovém přežití ve srovnání s karboplatinou/paklitaxelem.

Předléčení pacientů

Randomizovaná klinická studie fáze III, studie INTEREST, provedená u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC, kteří dříve podstoupili chemoterapii na bázi platiny. V celé populaci nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl pro celkové přežití, přežití bez progresu a výskyt objektivní odpovědi pro gefitinib a docetaxel (75 mg/m²) (viz Tabulka 5).

Tabulka 5 Výsledky účinnosti pro gefitinib vs. docetaxel ve studii INTEREST

Populace	N	Výskyt objektivní odpovědi a 95% interval spolehlivosti pro rozdíl mezi léčbami ^a	Přežití bez progresu ^{ab}	Primární cílový parametr účinnosti celkové přežití ^{ab}
Celá	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] ^b 7,6 m vs. 8,0 m p = 0,7332

Populace	N	Výskyt objektivní odpovědi a 95% interval spolehlivosti pro rozdíl mezi léčbami ^a	Přežití bez progres ^{ab}	Primární cílový parametr účinnosti celkové přežití ^{ab}
Aktivační mutace EGFR	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
Bez aktivační mutace EGFR	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
Asijské etnikum ^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
Neasijské etnikum	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 Uvedené hodnoty jsou pro IRESSA vs. docetaxel.

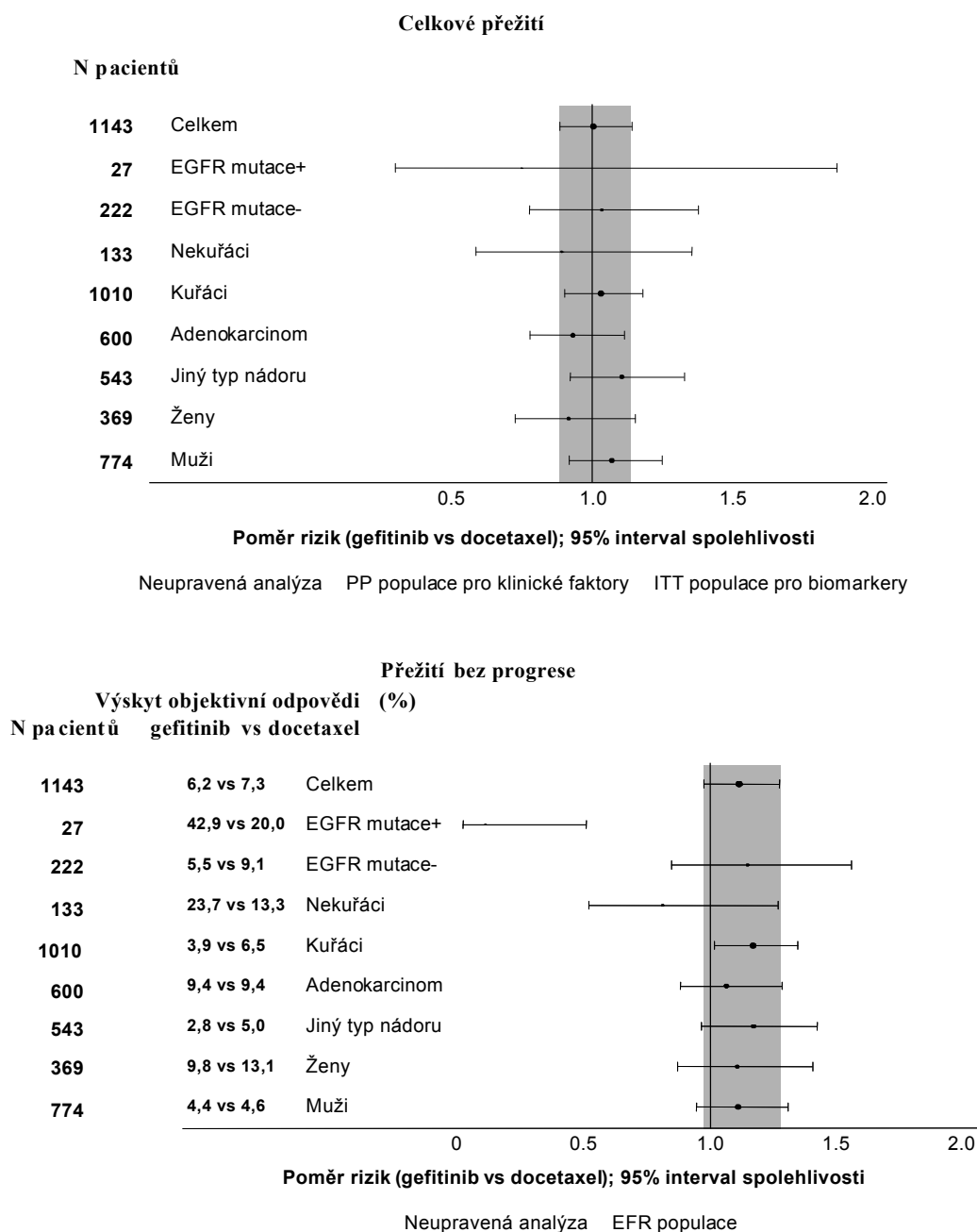
^b "m" je medián v měsících. Čísla v hranatých závorkách jsou pro 96% interval spolehlivosti pro celkové přežití pro HR v celé populaci a pro 95% interval spolehlivosti pro HR pro ostatní případy.

^c Interval spolehlivosti zcela pod hranicí "non inferiority" 1,154.

N Počet randomizovaných pacientů.

HR poměr rizik (poměr rizik < 1 je ve prospěch IRESSA)

Obrázky 1 a 2 Výsledky účinnosti v podskupinách neasijského etnika ve studii INTEREST (N = počet randomizovaných pacientů)



Randomizovaná klinická studie fáze III, studie ISEL, byla provedena u pacientů s pokročilým NSCLC, kteří byli již dříve léčeni jedním až dvěma režimy chemoterapie a neodpovídali na poslední režim nebo režim netolerovali. Gefitinib a nejlepší podpůrná léčba byly srovnávány s placebem plus nejlepší podpůrná léčba. IRESSA neprodloužila přežití v celé populaci. Výsledky přežití se lišily podle vztahu ke kouření a podle rasové příslušnosti (viz Tabulka 6).

Tabulka 6 Výsledky účinnosti pro gefitinib vs. placebo ve studii ISEL

Populace	N	Výskyt objektivní odpovědi a 95% interval spolehlivosti pro rozdíl mezi léčbami ^a	Doba do selhání léčby ^{ab}	Primární cílový parametr účinnosti celkové přežití ^{abc}
Celá	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
Aktivační mutace EGFR	26	37,5 % vs. 0 % [-15,1 %, 61,4 %]	HR 0,79 [0,20; 3,12] 10,8 m vs. 3,8 m p = 0,7382	HR NC NR vs. 4,3 m
Bez aktivační mutace EGFR	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
Nekuřák	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
Kuřák	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
Asijské etnikum ^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
Neasijské etnikum	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 Zobrazené hodnoty jsou pro IRESSA vs. placebo.

^b "m" je medián v měsících. Čísla v hranatých závorkách jsou pro 95% interval spolehlivosti pro HR.

^c Stratifikovaný log-rank test pro celou populaci, jinak cox model proporcionálních rizik.

^d Asijská populace s vyloučením pacientů indického původu je charakterizována podle rasového původu a nikoliv podle místa narození.

N Počet randomizovaných pacientů.

NC Nebylo počítáno pro celkové přežití HR, neboť počet příhod byl příliš malý.

NR nedosaženo/nedosáhl

HR poměr rizik (poměr rizik < 1 je ve prospěch IRESSA)

Studie IFUM byla jednoramenná multicentrická studie provedená u pacientů bělošské rasy (n = 106) s NSCLC s aktivační senzitivizující mutací EGFR k potvrzení teze, že aktivita gefitinibu je podobná u bělošské i asijské populace. Výskyt objektivní odpovědi (ORR) byl podle řešitelů 70 % a střední čas přežití bez progresu (PFS) byl 9,7 měsíce. Tyto údaje jsou podobné údajům hlášeným ve studii IPASS.

Stav mutace EGFR a klinické charakteristiky

Multivariační analýzou u 786 pacientů kavkazské populace ze studií s gefitinibem* (viz Tabulka 7) bylo prokázáno, že klinické charakteristiky nekuřák/nekuřačka, histologicky adenokarcinom a ženské pohlaví jsou nezávislými předpovědními charakteristikami pro přítomnost aktivované mutace EGFR. Asijské etnikum má též vyšší výskyt nádorů s aktivovanou mutací EGFR.

Tabulka 7 Souhrn multivariační logistické regresní analýzy zaměřené na identifikaci charakteristik, které nezávisle predikují přítomnost mutací EGFR u 786 pacientů bělošské populace*

Faktory predikující přítomnost aktivační mutace EGFR	p-hodnota	Pravděpodobnost aktivační mutace EGFR	Pozitivní predikční hodnota (9,5 % celé populace má aktivační mutaci EGFR (M+))
Kouření	< 0,0001	6,5krát vyšší u nekuřáků než u kuřáků	28/70 (40 %) nekuřáků je M+ 47/716 (7 %) kuřáků je M+
Histologie	< 0,0001	4,4krát vyšší u adenokarcinomu než u jiných typů	63/396 (16 %) pacientů s histologicky adenokarcinomem je M+ 12/390 (3 %) pacientů s histologicky jiným typem je M+
Pohlaví	0,0397	1,7krát vyšší u žen než u mužů	40/235 (17 %) žen je M+ 35/551 (6 %) mužů je M+

* Z následujících klinických studií: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání gefitinibu je absorpce poměrně pomalá a maximálních koncentrací gefitinibu v plazmě je dosaženo obvykle 3 až 7 hodin po podání. Průměrná absolutní biologická dostupnost u pacientů s karcinomem je 59 %. Expozice gefitinibu není významně ovlivněna jídlem. Ve studii se zdravými dobrovolníky, kdy bylo žaludeční pH udržováno nad hodnotou pH5, byla expozice gefitinibu snížena o 47 %, pravděpodobně kvůli snížené rozpustnosti gefitinibu v žaludku (viz body 4.4 a 4.5).

Distribuce

Průměrný distribuční objem gefitinibu v ustáleném stavu je 1400 l, což naznačuje rozsáhlou distribuci do tkání. Vazba na plazmatické bílkoviny je asi 90 %. Gefitinib se váže na sérový albumin a na kyselý alfa-1-glykoprotein.

Studie *in vitro* ukazují, že gefitinib je substrátem pro membránový transportní protein Pg-p.

Biotransformace

Data *in vitro* ukazují, že hlavními izoenzymy P450, které se podílejí na oxidačním metabolismu gefitinibu, jsou CYP3A4 a CYP2D6.

Studie *in vitro* prokázaly, že gefitinib má pouze omezený potenciál inhibovat CYP2D6. Ve studiích na zvířatech gefitinib neprokázal vliv na indukci enzymů a žádnou významnou inhibici (*in vitro*) jakéhokoliv jiného izoenzymu cytochromu P450.

Gefitinib je u lidí intenzivně metabolizován. Pět metabolitů bylo plně identifikováno v exkretech a osm v plazmě. Hlavním identifikovaným metabolitem je O-desmetylgefitinib, který je čtrnáctkrát méně účinný v inhibici buněčného růstu stimulovaného EGFR a nemá žádnou inhibiční aktivitu na růst nádorových buněk u myši. Je tedy nepravděpodobné, že by přispíval ke klinické účinnosti gefitinibu.

In vitro bylo prokázáno, že tvorba O-desmetylgefitinibu probíhá prostřednictvím CYP2D6. Úloha CYP2D6 v metabolické clearance gefitinibu byla hodnocena v klinické studii u zdravých dobrovolníků se stanoveným genotypem CYP2D6. U pomalých metabolizátorů nebyla vytvořena měřitelná hladina O-desmetylgefitinibu. Rozsah expozice gefitinibu dosažený ve skupině rychlých a pomalých metabolizátorů byl široký a vzájemně se překrýval, ale průměrná expozice gefitinibu byla dvakrát vyšší ve skupině pomalých metabolizátorů. Vyšší průměrná expozice, které může být dosaženo u jedinců bez aktivního izoenzymu CYP2D6, může být klinicky relevantní, protože nežádoucí účinky jsou spojené s dávkou a expozicí.

Eliminace

Gefitinib je vylučován převážně ve formě metabolitů stolicí, renální eliminace gefitinibu a jeho metabolitů je menší než 4 % z podané dávky.

Celková plazmatická clearance gefitinibu je přibližně 500 ml/min a průměrný terminální poločas eliminace je u pacientů s karcinomem 41 hodin. Podávání gefitinibu jednou denně vedlo k 2 až 8násobné kumulaci a ustálené expozice bylo dosaženo po 7 až 10 dávkách. V ustáleném stavu jsou plazmatické koncentrace udržovány v rozsahu 2 až 3násobku v průběhu 24hodinového dávkového intervalu.

Zvláštní skupiny pacientů

Analýzy farmakokinetických údajů pacientů s karcinomem plic neprokázaly vztah mezi minimální předpokládanou koncentrací léčiva v ustáleném stavu a věkem pacienta, tělesnou hmotností, pohlavím, rasou nebo clearance kreatininu (vyšší než 20 ml/min).

Porucha funkce jater

V otevřené klinické studii fáze I zkoumající účinky jedné dávky 250 mg gefitinibu u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou jater způsobeným cirhózou (dle klasifikace Child-Pugh) byl zaznamenán nárůst expozice ve všech skupinách ve srovnání se zdravou kontrolní populací. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater bylo pozorováno průměrně 3,1násobné zvýšení expozice gefitinibu. Žádný z pacientů neměl karcinom, všichni měli cirhózu a někteří měli hepatitidu. Zvýšení expozice může být klinicky relevantní, protože nežádoucí účinky souvisejí s dávkou a expozicí gefitinibu.

Gefitinib byl hodnocen v klinické studii prováděné u 41 pacienta se solidním nádorem a normální funkcí jater nebo se středně těžkou či těžkou poruchou funkce jater (klasifikace na podkladě obecných kritérií toxicity pro AST, alkalickou fosfatázu a bilirubin) v důsledku jaterních metastáz. Bylo prokázáno, že po podání 250 mg gefitinibu denně byl čas do dosažení ustáleného stavu, celková plazmatická clearance ($C_{\max,SS}$) a expozice v ustáleném stavu (AUC_{24ss}) podobná ve skupině s normální a středně těžkou poruchou funkce jater. Údaje získané u 4 pacientů s těžkou poruchou funkce jater způsobenou jaterními metastázami naznačily, že expozice v ustáleném stavu u těchto pacientů je podobná expozici u pacientů s normální funkcí jater.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Dále jsou uvedeny nežádoucí účinky, které nebyly zaznamenány v klinických studiích, avšak byly pozorovány u laboratorních zvířat po expozicích podobných klinickým expozicím, a s možnou relevancí ke klinickému použití:

- Atrofie epitelu rohovky a průsvitnost rohovky

- Nekróza ledvinných papil
- Hepatocelulární nekróza a eosinofilní sinusoidální infiltrace makrofágy

Údaje z neklinických studií (*in vitro*) naznačují, že gefitinib má potenciál inhibovat srdeční akční potenciál repolarizace (např. QT interval). Klinické zkušenosti neprokázaly příčinnou souvislost mezi prodloužením QT intervalu a gefitinibem.

U samic laboratorních potkanů bylo pozorováno snížení plodnosti při dávce 20 mg/kg/den.

Publikované studie ukázaly, že geneticky modifikované myši, které neexprimovaly EFGR, mají vývojové vady týkající se epiteliální nezralosti různých orgánů, včetně kůže, gastrointestinálního traktu a plic. Jestliže byl gefitinib podáván laboratorním potkanům během organogeneze, nebyl nalezen vliv na embryofetální vývoj při nejvyšší dávce (30 mg/kg/den), avšak u králíků byla snížena hmotnost plodů při dávkách 20 mg/kg/den a vyšších. U žádného z obou druhů nebyla nalezena malformace plodů způsobená léčivem. Jestliže byl gefitinib podáván samicím laboratorních potkanů v průběhu březosti a vrhu, došlo ke snížení počtu přežívajících mláďat při dávce 20 mg/kg/den.

Po perorálním podávání značeného C¹⁴ gefitinibu kojícím samicím laboratorních potkanů po dobu 14 dní od vrhu byly koncentrace radioaktivity v mateřském mléce 11-19krát vyšší než v krvi.

Nebyl prokázán genotoxický potenciál gefitinibu.

Dvouletá studie kancerogenity u laboratorních potkanů prokázala malé, ale statisticky významné, zvýšení výskytu hepatocelulárního adenomu u samců i samic a hemangiosarkom mezenterické mizní uzliny u samic pouze při nejvyšší dávce (10 mg/kg/den). Hepatocelulární adenomy byly také pozorovány ve 2leté studii kancerogenity u myši, která prokázala malé zvýšení výskytu tohoto nálezu u samců se střední dávkou a u samců i samic s nejvyšší dávkou. Účinek dosáhl statistické významnosti u samic, ale nikoliv u samců. Hladiny, které u myši a laboratorních potkanů nevedou k žádným nežádoucím účinkům (NOAEL), neumožňují stanovit bezpečnostní rozmezí při klinických expozicích. Klinická významnost těchto nálezů není známa.

Výsledky studie *in vitro* na fototoxicitu ukázaly, že gefitinib může mít fototoxický potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

monohydrát laktosy
mikrokrytalická celulóza (E460)
kroskarmelosa
povidon K29-32 (E1201)
natrium-lauryl-sulfát
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

hypromelosa (E464)
makrogol 300
oxid titaničitý (E171)
žlutý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al perforovaný blistr obsahující 10 tablet nebo PVC/Al neperforovaný blistr obsahující 10 tablet.

Tři blistry jsou uzavřeny v hliníkové laminované fólii v krabičce.

Velikost balení: 30 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními předpisy.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/09/526/001

EU/1/09/526/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. června 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 23. dubna 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

AstraZeneca UK Limited
Macclesfield
Cheshire SK10 2NA
Velká Británie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

IRESSA 250 mg potahované tablety
gefitinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje gefitinibum 250 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktosy, další informace viz v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/526/001

EU/1/09/526/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

iressa

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR/HLINÍKOVÉ LAMINOVANÉ FÓLIOVÉ POUZDRO

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IRESSA 250 mg tablets
gefitinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

IRESSA 250 mg potahované tablety gefitinibum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité informace.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte i v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je IRESSA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IRESSA užívat
3. Jak se IRESSA užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek IRESSA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je IRESSA a k čemu se používá

IRESSA obsahuje léčivou látku gefitinib, která blokuje bílkovinu nazývanou “receptor epidermálního růstového faktoru“ (EGFR). Tato bílkovina se účastní růstu a rozsevu nádorových buněk.

IRESSA se používá k léčbě dospělých s nemalobuněčným karcinomem plic. Je to onemocnění, při kterém se tvoří zhoubné nádorové buňky v tkáni plic.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IRESSA užívat

Neužívejte přípravek IRESSA

- jestliže jste alergický(á) na gefitinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6 „Co přípravek IRESSA obsahuje“).
- pokud kojíte.

Upozornění a opatření

Před zahájením léčby přípravkem IRESSA se poradte se svým lékařem:

- jestliže jste někdy měl(a) jakékoliv jiné plicní problémy. Některé plicní problémy se mohou během léčby přípravkem IRESSA zhoršit.
- jestliže jste někdy měl(a) problémy s játry.

Děti a dospívající

IRESSA není určena dětem a dospívajícím do 18 let.

Další léčivé přípravky a IRESSA

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Zejména je třeba informovat svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některý z následujících léků:

- fenytoin nebo karbamazepin (k léčbě epilepsie).

- rifampicin (k léčbě tuberkulózy).
- itraconazol (k léčbě plísňových infekcí).
- barbituráty (druh léčiv určený k léčbě problémů se spánkem).
- bylinné přípravky s obsahem třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*, k léčbě deprese a úzkosti).
- inhibitory protonové pumpy, H₂-antagonisté a antacida (k léčbě žaludečních vředů, trávicích potíží, pálení žáhy a ke snížení kyselosti žaludku).

Tyto léky mohou ovlivňovat účinek přípravku IRESSA.

- warfarin (nazývaný perorální antikoagulans, k prevenci krevních sraženin). Pokud užíváte tento lék, lékař Vám bude pravděpodobně provádět krevní testy častěji.

Pokud se Vás cokoliv z výše uvedeného týká nebo si nejste jisti, poraďte se před zahájením užívání přípravku IRESSA se svým lékařem nebo lékárníkem.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo kojíte, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Během užívání přípravku IRESSA je třeba vyloučit těhotenství, protože tento přípravek může poškodit Vaše dítě.

Neužívejte přípravek IRESSA, pokud kojíte, kvůli bezpečnosti svého dítěte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud při užívání tohoto léku cítíte tělesnou slabost, buďte opatrní při řízení vozidla nebo používání nástrojů či strojů.

IRESSA obsahuje laktosu.

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se před užitím přípravku IRESSA se svým lékařem.

3. Jak se IRESSA užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Doporučená dávka přípravku je jedna 250 mg tableta denně.
- Užívejte tabletu každý den v přibližně stejnou dobu.
- Tabletou můžete užívat společně s jídlem nebo bez jídla.
- Neužívejte antacida (léky ke snížení kyselosti žaludku) 2 hodiny před a 1 hodinu po užití přípravku IRESSA.

Pokud máte potíže s polknutím tablety, rozpusťte ji v polovině sklenice pitné (neperlivé) vody. Nepoužívejte jiné tekutiny. Tabletou nedrtěte. Míchejte, dokud se tableta nerozpustí, což může trvat až 20 minut. Vzniklou tekutinu hned vypijte. Abyste vypili všechnen lék, pečlivě sklenici vypláchněte vodou naplněnou do poloviny a vypijte.

Jestliže jste užil(a) více přípravku IRESSA, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) více tablet, než jste měl(a), okamžitě informujte svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) přípravek IRESSA užít

Co dělat v případě, že jste zapomněl(a) užít tabletu, záleží na tom, jak dlouhá doba zbývá do další dávky.

- Pokud do další dávky zbývá 12 hodin a více: vezměte si vynechanou tabletu, jakmile si vzpomenete. Další dávku pak užíjte normálně.
- Pokud do další dávky zbývá méně než 12 hodin: vynechejte opomenutou dávku. Další dávku pak užíjte v obvyklou dobu.

Nezdvojnásobujte následující dávku (dvě tablety ve stejnou dobu), abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento léčivý přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte okamžitě svého lékaře, pokud zaznamenáte jakýkoli z následujících nežádoucích účinků – můžete potřebovat neodkladné lékařské ošetření:

- Alergická reakce (časté), zvláště v přítomnosti příznaků jako je otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla, potíže s polykáním, vyrážka, kopřivka a obtížné dýchání.
- Pokud se Vám velmi těžce dýchá/nemůžete se nadechnout nebo se dýchání náhle ztíží, někdy doprovázené kašláním nebo horečkou. Tyto příznaky mohou znamenat, že máte zánět plic označovaný jako „intersticiální plicní nemoc“. Tato komplikace postihuje přibližně 1 pacienta ze 100 léčených přípravkem IRESSA a může být život ohrožující.
- Závažné kožní reakce (vzácné) postihující rozsáhlé plochy těla. Příznaky mohou zahrnovat zarudnutí, bolest, vředy, puchýře a odlupování kůže. Postiženy mohou být také rty, nos, oči a pohlavní orgány.
- Odvodnění/dehydratace (časté) způsobené dlouhodobým nebo úporným průjmem, zvracením, nevolností a nechutenstvím.
- Oční problémy (méně časté), jako je bolest, zarudnutí očí, slzení, citlivost na světlo, poruchy vidění nebo vrůstání řas směrem do oka. Tyto příznaky mohou znamenat, že máte vřed na povrchu oka (rohovce).

Informujte svého lékaře co nejdříve, pokud zaznamenáte jakýkoli z následujících nežádoucích účinků:

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- Průjem
- Zvracení
- Nevolnost/nucení na zvracení
- Kožní reakce, jako je vyrážka podobná akné, která je doprovázena svěděním a suchou a/nebo rozpraskanou kůží
- Nechutenství/ztráta chuti k jídlu
- Tělesná slabost
- Zarudnutá a bolavá sliznice dutiny ústní
- Zvýšení hladin jaterního enzymu označovaného jako alaninaminotransferáza v krevním testu; pokud jsou příliš vysoké, lékař Vám může říci, abyste přestal(a) užívat přípravek IRESSA

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob

- Sucho v ústech
- Suché, červené nebo svědící oči
- Červená a bolavá víčka
- Problémy s nehty

- Vypadávání vlasů
- Horečka
- Krvácení (např. krvácení z nosu nebo krev v moči)
- Bílkovina v moči (prokázaná rozbořem moči)
- Zvýšení hladiny bilirubinu a jiného jaterního enzymu označovaného jako aspartátaminotransferáza v krevním testu; pokud jsou příliš vysoké, lékař Vám může říci, abyste přestal(a) užívat přípravek IRESSA
- Zvýšení hladin kreatininu v krevním testu a ukazující na funkci ledvin
- Zánět močového měchýře (pocit pálení v průběhu močení a častá, okamžitá potřeba močení)

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- Zánět slinivky břišní. Příznaky zahrnují velmi silnou bolest v horní části břicha a silnou nevolnost a zvracení
- Zánět jater. Příznaky mohou zahrnovat celkový pocit slabosti doprovázený žloutenkou nebo bez projevu žloutenky (zežloutnutí kůže a očního bělma). Tento nežádoucí účinek je méně častý, avšak několik pacientů na něj zemřelo
- Proděravění (perforace) žaludku nebo střeva

Vzácné: mohou postihnout až 1 z 1000 osob

- Zánět krevních cév v kůži. Vzhledem se může podobat modřině nebo skvrnám neblednoucí vyrážky na kůži
- Krvácivý zánět močového měchýře (pocit pálení v průběhu močení a častá, okamžitá potřeba močení s příměsí krve v moči)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek IRESSA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, blistru a ochranné fólii (za EXP). Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek IRESSA obsahuje

- Léčivou látkou je gefitinibum. Jedna tableta obsahuje 250 mg gefitinibu.
- Dalšími složkami (pomocnými látkami) jsou: monohydrát laktosy, mikrokrystalická celulóza (E460), kroskarmelosa, povidon (K29-32) (E1201), natrium-lauryl-sulfát, magnesium-stearát, hypromelosa (E464), makrogol 300, oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172) a červený oxid železitý (E172).

Jak přípravek IRESSA vypadá a co obsahuje toto balení

IRESSA je kulatá hnědá tableta, na jedné straně označená „IRESSA 250“ a na druhé straně je hladká.

IRESSA se dodává v blistrech v balení po 30 tabletách. Blistr může být děrovaný nebo neděrovaný.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

AstraZeneca AB
S-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobce:

AstraZeneca UK Limited
Macclesfield
Cheshire SK10 2NA
Velká Británie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.