

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IRESSA 250 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 250 mg гефитиниб (gefitinib).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 163,5 mg лактоза (като монохидрат).

Всяка таблетка съдържа 3,86 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки (таблетки)

Таблетките са кафяви, кръгли, двойноизпъкнали, с отпечатан надпис "IRESSA 250" от едната страна и без надпис от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

IRESSA е показан за лечение като монотерапия на възрастни пациенти с локално авансирал или метастатичен недребноклетъчен белодробен карцином (NSCLC) с активиращи мутации на EGFR-TK (вж. точка 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с гефитиниб трябва да се започва и контролира от лекар с опит в приложението на противоракови лекарства.

Дозировка

Препоръчаната дозировка на IRESSA е една таблетка от 250 mg еднократно дневно. Ако бъде пропусната една доза IRESSA, тя трябва да бъде приета веднага щом пациентът си спомни. Ако до следващия прием остават по-малко от 12 часа, пациентът не трябва да приема пропусната доза. Пациентът не трябва да приема двойна доза (две дози едновременно), за да компенсира пропуснатата доза.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на IRESSA при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Няма съответно приложение на гефитиниб в педиатричната популация за показанието NSCLC.

Чернодробно увреждане

Пациентите с умерено до тежко чернодробно увреждане (клас В или С по Child-Pugh) в резултат на цироза са с повишени плазмени концентрации на гефитиниб. Тези пациенти трябва да са под стриктно наблюдение за развитие на нежелани реакции. При пациенти с повишени

стойности на аспартатаминотрансфераза (АСАТ), алкална фосфатаза или билирубин в резултат на чернодробни метастази плазмените концентрации не са повишени (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

При пациентите с нарушена бъбречна функция при креатининов клирънс >20 ml/min не се налага корекция на дозата. Данните при пациенти с креатининов клирънс ≤ 20 ml/min са ограничени и при такива пациенти се препоръчва повишено внимание (вж. точка 5.2).

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата в зависимост от възрастта на пациента (вж. точка 5.2).

Бавни метаболитатори по CYP2D6

При пациенти, за които е известно, че са с генотип на бавни метаболитатори по CYP2D6, не се налага корекция на дозата, но те трябва да са под стриктно наблюдение за развитие на нежелани реакции (вж. точка 5.2).

Корекция на дозата поради прояви на токсичност

Пациенти с тежка диария или кожни нежелани реакции могат да се повлияят добре от кратко (до 14 дни) прекъсване на приема, последвано от възстановяване на дозата от 250 mg (вж. точка 4.8). При пациенти, които не понасят приема след прекъсването му, лечението с гефитиниб трябва да се спре и да се обсъди алтернативно лечение.

Начин на приложение

Таблетката може да се приема перорално със или без вода, по приблизително едно и също време на деня. Таблетката може да се погълне цяла с малко вода или, ако приемът на цели таблетки не е възможен, таблетките могат да се приемат разтворени във вода (негазирана вода). Не трябва да се използват други течности. Без да се разчупва, таблетката трябва да се пусне в половин чаша вода за пиене. Чашата трябва да се разклаща от време на време, докато таблетката се разтвори (това може да отнеме до 20 минути). Разтворът трябва да се изпие веднага след като таблетката се разтвори (т.е. в рамките на 60 минути). Чашата трябва да се изплакне с половин чаша вода, която също трябва да се изпие. Разтворът може да се приложи и през назогастрална сонда или гастростомна тръба.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Като се има предвид употребата на IRESSA за лечение на локално авансирал или метастатичен NSCLC, важно е да се направи оценка на EGFR-мутационния статус на туморната тъкан за всички пациенти. Ако туморната проба не може да бъде оценена, тогава може да се използва проба за циркулираща туморна ДНК (ctDNA), получена от кръв (плазма).

Трябва да се използва(т) само ясен(ни), надежден(и) и чувствителен(ни) тест(ове) с доказана полза за определяне на EGFR-мутационния статус на тумори или ctDNA, за да се избегнат фалшиво-отрицателни или фалшиво-положителни резултати (вж. точка 5.1).

Интерстициална белодробна болест (ИББ)

При 1,3% от пациентите, приемащи гефитиниб, е наблюдавано развитие на ИББ, която може да започне остро, в някои случаи – с летален изход (вж. точка 4.8). Ако при даден пациент се наблюдава влошаване на симптомите от страна на дихателната система, като диспнея, кашлица и фебрилитет, приемът на IRESSA трябва да се спре и пациентът трябва да бъде изследван. Ако

се потвърди ИББ, трябва да се преустанови приемът на IRESSA и да се започне съответното лечение.

В японско фармако-епидемиологично контролирано проучване при 3 159 пациенти с NSCLC, лекувани с гефитиниб или химиотерапия, и проследявани в продължение на 12 седмици, са установени следните рискови фактори за развитие на ИББ (без значение дали са лекувани с гефитиниб или друг цитостатик): тютюнопушене, пациенти в лошо общо състояние ($PS \geq 2$ по скалата на ECOG), КАТ данни за редуциран белодробен паренхим ($\leq 50\%$), новодиагностициран NSCLC (< 6 месеца), предшестваща ИББ, напреднала възраст (≥ 55 години) и съпътстващо сърдечно заболяване. Повишен риск от развитие на ИББ при лечение с гефитиниб, в сравнение с лечението с химиотерапевтик, е наблюдаван през първите 4 седмици от терапията (коригирано OR 3,8; 95% CI 1,9 до 7,7); след това относителният риск е по-нисък (коригирано OR 2,5; 95% CI 1,1 до 5,8). Рискът за повишена смъртност при пациенти, лекувани с гефитиниб или химиотерапия, е по-висок при пациентите със следните рискови фактори: тютюнопушене, КАТ данни за редуциран белодробен паренхим ($\leq 50\%$), предшестваща ИББ, напреднала възраст (≥ 65 години), обширна локализация в близост до плеврата ($\geq 50\%$).

Хепатотоксичност и чернодробно увреждане

Въпреки че често са наблюдавани отклонения в чернодробните ензими (включително повишаване на аланинаминотрансферазата, аспартатаминотрансферазата и билирубина), те рядко са свързани с развитие на хепатит (вж. точка 4.8). Има изолирани съобщения за чернодробна недостатъчност, която в някои случаи е довела до фатален изход. Поради това се препоръчва периодичен контрол на чернодробните ензими. Гефитиниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с отклонения в чернодробната функция. Ако промените са изразени, трябва да се обмисли спиране на приема на гефитиниб.

Установено е, че нарушената чернодробна функция в резултат на цироза води до повишаване на плазмената концентрация на гефитиниб (вж. точка 5.2).

Взаимодействия с други лекарствени продукти

Индукторите на CYP3A4 могат да ускорят метаболизирването на гефитиниб и да доведат до понижаване на плазмената му концентрация. Поради това едновременният прием на гефитиниб с индуктори на CYP3A4 (напр. фенитоин, карбамазепин, рифампицин, барбитурати или билкови препарати, съдържащи жълт кантарион/*Hypericum perforatum*) може да намали ефикасността на лечението и трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

При отделни пациенти с генотип на бавни метаболитори по CYP2D6, лечението с мощен инхибитор на CYP3A4 може да доведе до повишаване на плазменото ниво на гефитиниб. При започване на лечение с инхибитор на CYP3A4, пациентите трябва да се проследяват стриктно за нежелани реакции от гефитиниб (вж. точка 4.5).

При някои пациенти, приемащи варфарин и гефитиниб, е наблюдавано повишаване на INR и/или кървене (вж. точка 4.5). При пациентите, приемащи едновременно варфарин и гефитиниб, трябва да се осъществява периодичен контрол на протромбиновото време (ПВ) или INR.

Лекарствени продукти, като инхибитори на протонната помпа и H_2 -антагонисти, предизвикващи значимо повишаване на стомашното рН, могат да предизвикат понижаване на бионаличността и плазмената концентрация на гефитиниб, и следователно да намалят ефикасността му. При редовен прием на антиациди във време, близо до приема на гефитиниб, може да се наблюдава сходен ефект (вж. точки 4.5 и 5.2).

Данните от клинични изпитвания във фаза II, в които гефитиниб и винорелбин са прилагани съвместно, показват че гефитиниб може да потенцира неутропеничния ефект на винорелбин.

Лактоза

IRESSA съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени заболявания, като непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий

IRESSA съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий в таблетка и затова на практика не съдържа натрий.

Допълнителни предпазни мерки

Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да търсят медицинска помощ при тежка или персистираща диария, гадене, повръщане или безапетитие, тъй като те могат непряко да доведат до дехидратиране.

Тези симптоми трябва да бъдат третирани според клиничните показания (вж. точка 4.8).

Пациентите с признаци и симптоми, предполагащи кератит – остро или влошаващо се: възпаление на окото, съзрване, чувствителност към светлина, замъглено зрение, болка в очите и/или зачервяване на очите, трябва незабавно да бъдат насочвани към специалист офталмолог.

Ако се потвърди улцерозен кератит, лечението с гефитиниб трябва да се прекрати, а ако симптомите не отзвучат, или ако при възобновяване на лечението с гефитиниб рецидивират, трябва да се обсъди трайното му спиране.

В клинично изпитване във фаза I/II, за приложение на гефитиниб и лъчетерапия при деца с новооткрит глиом на мозъчния ствол или непълно резециран супратенториален злокачествен глиом, са съобщени 4 случая (1 със смъртен изход) на кръвоизливи в централната нервна система (ЦНС) при включените 45 пациенти. Допълнително е съобщен още един случай на кръвоизлив в ЦНС при дете с епендимом, включен в клинично изпитване на монотерапия с гефитиниб. Не е установен повишен риск от мозъчен кръвоизлив при възрастни пациенти с NSCLC, получаващи гефитиниб.

Съобщават се случаи на гастроинтестинална перфорация при пациенти, приемащи гефитиниб. В повечето случаи това е свързано с други известни рискови фактори, включително едновременно приемане на лекарства като стероиди или НСПВС, анамнеза за ГИ язва, възраст, тютюнопушене, чревни метастази на местата на перфорация.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Гефитиниб се метаболизира от изоензима CYP3A4 на цитохром P450 (предимно) и от CYP2D6.

Активни вещества, които могат да повишат плазмените концентрации на гефитиниб

Проучванията *in vitro* показват, че гефитиниб е субстрат на р-гликопротеина (Pgp). Наличните данни не говорят за клинични последици от този *in vitro* феномен.

Веществата, които инхибират CYP3A4, могат да понижат клирънса на гефитиниб.

Едновременният прием на мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол, позаконазол, вориконазол, протеазни инхибитори, кларитромицин, телитромицин) може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на гефитиниб. Повишаването може да е клинично значимо, понеже нежеланите реакции са във връзка с дозата и плазмената концентрация. Повишаването може да е по-изразено при отделни пациенти с генотип на бавни метаболитори по CYP2D6. При здрави доброволци предшестваният прием на итраконазол (мощен инхибитор на CYP3A4) води до повишаване с 80% на средната AUC на гефитиниб. При едновременно лечение с мощни инхибитори на CYP3A4 пациентът трябва да е под стриктно наблюдение за развитие на нежелани реакции от гефитиниб.

Няма данни за едновременно лечение с инхибитор на CYP2D6, но мощните инхибитори на този ензим могат да предизвикат около двукратно повишаване на плазмената концентрация на гефитиниб при бързи метаболитори по CYP2D6 (вж. точка 5.2). Ако се започне едновременно

лечение с мощен инхибитор на CYP2D6, пациентът трябва да е под стриктно наблюдение за развитие на нежелани реакции.

Активни вещества, които могат да намалят плазмените концентрации на гефитиниб
Веществата, които индуцират CYP3A4, могат да ускорят метаболизирането и да понижат плазмените концентрации на гефитиниб, и следователно да намалят ефикасността на IRESSA. Едновременният прием с лекарствени продукти, които индуцират CYP3A4 (напр. фенитоин, карбамазепин, рифампицин, барбитурати или жълт кантарион/*Hypericum perforatum*), трябва да се избягва. При здрави доброволци предшествващият прием на рифампицин (мощен индуктор на CYP3A4) води до понижаване на средната AUC на гефитиниб с 83% (вж. точка 4.4).

Вещества, които предизвикват значимо и трайно повишаване на стомашното рН, могат да предизвикат понижаване на плазмените концентрации на гефитиниб и следователно да намалят ефикасността на IRESSA. Краткодействащите антиациди може да имат сходен ефект, ако се приемат редовно и близо по време до приема на гефитиниб. При здрави доброволци едновременният прием на гефитиниб с ранитидин в доза, която води до трайно повишаване на стомашното рН ≥ 5 , води до понижаване на средната AUC с 47% (вж. точки 4.4 и 5.2).

Активни вещества, чиито плазмени концентрации могат да бъдат променени от гефитиниб
Проучванията *in vitro* са показали, че гефитиниб има нисък инхибиторен потенциал по отношение на CYP2D6. В клинично изпитване при пациенти гефитиниб е прилаган заедно с метопролол (субстрат на CYP2D6). Това води до 35% повишаване на плазмената концентрация на метопролол. Такова повишаване може да бъде потенциално значимо при субстрати на CYP2D6 с малка терапевтична ширина. Когато се обсъжда едновременното приложение на субстрати на CYP2D6 и гефитиниб, трябва да се има предвид корекция на дозата на субстрата на CYP2D6, особено при продукти с малка терапевтична ширина.

In vitro гефитиниб инхибира транспортния протеин BCRP, но клиничното значение на тези данни е неизвестно.

Други потенциални взаимодействия

Има съобщения за повишаване на INR и/или кръвоизливи при пациенти, които едновременно с гефитиниб приемат варфарин (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да не забременяват по време на лечението.

Бременност

Няма данни за употребата на гефитиниб при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. IRESSA не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Не е известно дали гефитиниб се екскретира в човешката кърма. Гефитиниб и метаболитите му кумулират в млякото на лактиращи плъхове (вж. точка 5.3). По време на кърмене приемът на гефитиниб е противопоказан и поради това по време на лечение с гефитиниб кърменето трябва да бъде спряно (вж. точка 4.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Има съобщения за астения по време на лечение с гефитиниб. Поради това, пациентите с подобни симптоми трябва да подхождат с повишено внимание при шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

Обобщените данни от клиничните изпитвания във фаза III – ISEL, INTEREST и IPASS (2 462 пациенти, лекувани с IRESSA) – показват, че нежеланите лекарствени реакции (НЛР), за които се съобщава най-често и които се развиват при повече от 20% от пациентите, са диария и нежелани реакции от страна на кожата (включително обриви, акне, ксеродермия и пруритус). НЛР обикновено се развиват през първия месец от лечението и обикновено са обратими. Приблизително 8% от пациентите развиват тежки НЛР (от степен 3 или 4 по СТС (критерии за обща токсичност на Националния раков институт на САЩ)). При приблизително 3% от пациентите лечението е прекратено поради НЛР.

Интерстициална белодробна болест (ИББ) се развива при 1,3% от пациентите, често тежка (от степен 3-4 по СТС). Има съобщения за случаи с летален изход.

Списък на нежеланите реакции, представен в таблица

Профилът на безопасност, представен в таблица 1, се основава на клиничната програма за развитие на гефитиниб и постмаркетинговия опит. Нежеланите реакции са групирани по честота в таблица 1, където е възможно в зависимост от честотата на сравними нежелани лекарствени реакции, за които има съобщения според обобщения доклад от клиничните изпитвания във фаза III - ISEL, INTEREST и IPASS (2 462 пациенти, лекувани с IRESSA).

По честота на развитие нежеланите реакции са групирани като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции

Нежелани лекарствени реакции по системно-органен клас и честота		
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Анорексия, лека или умерена (степен 1 или 2 по СТС)
Нарушения на очите	Чести	Конюнктивит, блефарит, ксерофталмия*, предимно леки (степен 1 по СТС)
	Нечести	Ерозии на роговицата, обратими и понякога свързани с аберантен растеж на мигли Кератит (0,12%)
Съдови нарушения	Чести	Кръвоизливи, като епистаксис и хематурия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Интерстициална белодробна болест (1,3%), често тежка (степен 3-4 по СТС); има съобщения за случаи с летален изход

Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария, предимно лека или умерена (степен 1 или 2 по СТС)
		Повръщане, предимно леко или умерено (степен 1 или 2 по СТС)
		Гадене, предимно леко (степен 1 по СТС)
		Стоматит, предимно лек (степен 1 по СТС)
	Чести	Дехидратация в резултат на диария, гадене, повръщане или анорексия
		Ксеростомия*, предимно лека (степен 1 по СТС)
Нечести	Панкреатит	
	Стомашно-чревна перфорация	
Хепатобилиарни нарушения	Много чести	Повишаване на аланинаминотрансферазата, предимно леко до умерено
	Чести	Повишаване на аспаратаминотрансферазата, предимно леко до умерено
		Повишаване на общия билирубин, предимно леко до умерено
Нечести	Хепатит**	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Кожни реакции, предимно леки до умерени (степен 1 или 2 по СТС) пустулозен обрив, понякога сърбящ, с ксеродермия, включително кожни фисури, на еритемна основа
		Нарушения на ноктите
	Чести	Алопеция
		Алергични реакции (1,1%), включително ангиоедем и уртикария
		Булозни състояния, включващи токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън и еритема мултиформе
Редки	Кутанен васкулит	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Асимптоматични лабораторни повишавания на серумния креатинин
		Протеинурия
		Цистит
	Редки	Хеморагичен цистит

Общи нарушения и реакции на мястото на приложение	Много чести	Астения, предимно лека (степен 1 по СТС)
	Чести	Пирексия

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, свързани с отклонения в лабораторните изследвания, е оценена въз основа на пациентите с промяна на съответния лабораторен показател от 2 или повече степени по СТС в сравнение с изходната стойност.

*Тази нежелана реакция може да бъде свързана с други състояния с намалена секреция (предимно кожни реакции), наблюдавани при прием на гефитиниб.

**Това включва изолирани съобщения за чернодробна недостатъчност, която в някои случаи е довела до фатален изход.

Интерстициална белодробна болест (ИББ)

В клиничното изпитване INTEREST, честотата на реакциите по типа на ИББ е 1,4% (10 пациенти) в групата на гефитиниб, спрямо 1,1% (8 пациенти) в групата на доцетаксел. Едно от събитията по типа на ИББ завършва летално, като се развива при пациент, получаващ гефитиниб.

В клиничното изпитване ISEL честотата на реакциите по типа на ИББ е приблизително 1% и в двата терапевтични рамена. Повечето съобщения за реакции по типа на ИББ са при пациенти с азиатски произход, като честотите на ИББ при пациенти с азиатски произход, получаващи гефитиниб и плацебо, са съответно приблизително 3% и 4%. Една реакция по типа на ИББ завършва с летален изход и тя се развива при пациент, получаващ плацебо.

В постмаркетингово изпитване в Япония (включващо 3 350 пациенти) честотата на реакциите по типа на ИББ при пациенти, приемащи гефитиниб, е 5,8%. Процентът на реакциите по типа на ИББ, завършили летално, е 38,6%.

В открито клинично изпитване във фаза III (IPASS), сравняващо приложението на IRESSA с това на двойна химиотерапия с карбоплатина/паклитаксел като лечение от първа линия при 1 217 подбрани пациенти с авансирал NSCLC в Азия, честотата на реакциите по типа на ИББ е 2,6% в рамото на лечение с IRESSA срещу 1,4% в рамото на лечение с карбоплатина/паклитаксел.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

При предозиране на гефитиниб няма специфично лечение. Все пак в клинични изпитвания във фаза I ограничен брой пациенти получават дневни дози до 1 000 mg. Наблюдавана е повишена честота на развитие и по-голяма тежест на някои нежелани реакции, главно диария и кожни обриви. Нежеланите реакции, свързани с предозиране, трябва да се лекуват симптоматично; като особено тежката диария трябва да бъде лекувана както е клинично показано. В едно проучване ограничен брой пациенти са били третирани седмично с дози от 1 500 mg до 3 500 mg. В това проучване експозицията на IRESSA не се повишава с повишаване на дозата, нежеланите събития са предимно леки до умерени по тежест и са в съответствие с познатия профил на безопасност на IRESSA.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, инхибитори на протеинкиназата, АТС код: L01XE02

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Епидермалният растежен фактор (EGF) и неговият рецептор (EGFR [HER1; ErbB1]) са идентифицирани като ключови в процеса на клетъчен растеж и пролиферация както при нормални, така и при ракови клетки. Активиращата EGFR мутация в раковите клетки е важен фактор, който подпомага туморния клетъчен растеж, като блокира апоптозата, повишава продукцията на ангиогенни фактори и улеснява метастатичните процеси.

Гефитиниб е селективен инхибитор с ниска молекулна маса на рецепторната тирозинкиназа за епидермалния растежен фактор и е ефикасно терапевтично средство при пациенти с тумори, положителни за активиращи мутации на EGFR-тирозинкиназния домен, независимо от линията на лечение. Не е установена клинично значима активност при пациенти с тумори, за които е известно, че са отрицателни за мутации на EGFR.

За често срещаните мутации, активиращи EGFR (делекции на екзон 19; L858R), има ясни данни за отговор, подкрепящи чувствителността към гефитиниб; например преживяемост без прогресия HR (95% CI) от 0,489 (0,336; 0,710) при гефитиниб, спрямо двойна химиотерапия [WJTOG3405]. Данните за отговор на гефитиниб са по-оскъдни при пациенти, чиито тумори съдържат по-редки мутации; наличните данни показват, че G719X, L861Q и S7681 са мутации определящи ефекта от лечението; а T790M самостоятелно или екзон 20 инсерции самостоятелно са механизми за резистентност.

Резистентност

Повечето недребноклетъчни тумори на белия дроб с мутации, активиращи киназата на EGFR, развиват резистентност към лечението с IRESSA, с медиана на времето до прогресия на заболяването от 1 година. При около 60% от случаите, резистентността се свързва с вторична T790M мутация и при тях T790M насочените EGFR TKIs могат да бъдат разглеждани като възможност за следваща линия терапия. Други съобщавани потенциални механизми на резистентност след лечение със средства, блокиращи сигналите на EGFR, включват: байпас сигнализиране като HER2 и MET гена амплификация и PIK3CA мутации. Също така се съобщава за фенотипна промяна към дребноклетъчен рак на белия дроб при 5-10% от случаите.

Циркулираща туморна ДНК (Circulating Tumour DNA, ctDNA)

В изпитването IFUM, е направена оценка на мутационния статус на туморни и ctDNA проби, извлечени от плазмата, използвайки Therascreen EGFR RGQ PCR комплект (Qiagen). И двете проби - ctDNA и туморни - са били годни за оценка при 652 пациенти от 1 060 скринирани. Обективното повлияване от лечението (ОПЛ) при тези пациенти, които са позитивни за туморни и ctDNA мутации, е 77% (95% CI: 66% до 86%), а при тези, които са позитивни само за туморни мутации, е 60% (95% CI: 44% до 74%).

Таблица 2 Обобщение на мутационния статус от изходното ниво в проби от тумори и ctDNA при всички скринирани пациенти за двете проби

Показател	Дефиниция	Степен на IFUM % (CI)	IFUM N
Чувствителност	Съотношение на тумори с M+, които имат M+ за ctDNA	65,7 (55,8; 74,7)	105
Специфичност	Съотношение на тумори с M-, които имат M- за ctDNA	99,8 (99,0; 100,0)	547

Тези данни са в съответствие с предварително планиран изследователски анализ на японска подгрупа в IPASS (Goto 2012). В това проучване, ctDNA е извлечена от серума, а не от

плазмата, и се използва за анализ на EGFR мутации, с помощта на комплект за тест на EGFR мутации (DxS) (N=86). В това проучване, чувствителността е 43,1%; специфичността е 100%.

Клинична ефикасност и безопасност

Лечение от първа линия

Рандомизираното клинично изпитване във фаза III за лечение от първа линия IPASS е проведено при пациенти в Азия¹ с авансирал (стадий IIIB или IV) NSCLC с хистология на аденокарцином, бивши умерени пушачи (спрели да пушат преди >15 години и пушили <10 пакетогодини) или непущачи (вж. таблица 3).

¹Китай, Хонконг, Индонезия, Япония, Малайзия, Филипините, Сингапур, Тайван и Тайланд.

Таблица 3 Резултати за ефикасността за гефитиниб спрямо карбоплатина/паклитаксел от изпитването IPASS

Популация	N	Обективно повлияване от лечението и 95% CI за разликата между лечението ^a	Първична крайна точка – преживяемост без прогресия (ПБП) ^{a,b}	Обща преживяемост ^{a,b}
Общо	1 217	43,0% c/y 32,2% [5,3%, 16,1%]	HR 0,74 [0,65, 0,85] 5,7 мес. c/y 5,8 мес. p< 0,0001	HR 0,90 [0,79, 1,02] 18,8 мес. c/y 17,4 мес. p=0,1087
Положителни за мутации на EGFR	261	71,2% c/y 47,3% [12,0%, 34,9%]	HR 0,48 [0,36, 0,64] 9,5 мес. c/y 6,3 мес. p< 0,0001	HR 1,00 [0,76, 1,33] 21,6 мес. c/y 21,9 мес.
Отрицателни за мутации на EGFR	176	1,1% c/y 23,5% [-32,5%, -13,3%]	HR 2,85 [2,05, 3,98] 1,5 мес. c/y 5,5 мес. p< 0,0001	HR 1,18 [0,86, 1,63] 11,2 мес. c/y 12,7 мес.
Неизвестни за мутации на EGFR	780	43,3% c/y 29,2% [7,3%, 20,6%]	HR 0,68 [0,58 до 0,81] 6,6 мес. c/y 5,8 мес. p< 0,0001	HR 0,82 [0,70 до 0,96] 18,9 мес. c/y 17,2 мес.

^a Представените стойности са за IRESSA срещу карбоплатина/паклитаксел.

^b Със съкращението „мес.“ са обозначени средните стойности в месеци. Стойностите в средни скоби представляват 95-процентните доверителни интервали за HR.

N Брой рандомизирани пациенти.

HR Относителен риск (относителен риск <1 обозначава предимство за IRESSA).

Резултатите за качество на живот се различават в зависимост от EGFR-мутационния статус. При пациенти, положителни за мутации на EGFR, качеството на живот и симптомите на рак на белия дроб се подобряват при значимо по-голям брой лекувани с IRESSA пациенти, отколкото при лекувани с карбоплатина/паклитаксел пациенти (вж. таблица 4).

Таблица 4 Резултати за качество на живот за гефитиниб спрямо карбоплатина/паклитаксел от изпитването IPASS

Популация	N	Подобрение на качеството на живот по FACT-L ^a %	Подобрение по симптомите от LCS ^a %
Общо	1 151	(48,0% срещу 40,8%) p=0,0148	(51,5% срещу 48,5%) p=0,3037
Положителни за мутации на EGFR	259	(70,2% срещу 44,5%) p< 0,0001	(75,6% срещу 53,9%) p=0,0003
Отрицателни за мутации на EGFR	169	(14,6% срещу 36,3%) p=0,0021	(20,2% срещу 47,5%) p=0,0002

Резултатите от индекса на изпитването подкрепят резултатите по FACT-L и LCS.
^a Представените стойности са за IRESSA срещу карбоплатина/паклитаксел.
N Брой пациенти, подходящи за оценка на качеството на живот.
FACT-L Функционална оценка на противотуморното лечение на рака на белия дроб.
LCS Субскала за белодробен карцином

В изпитването IPASS, IRESSA демонстрира превъзходство по отношение на преживяемостта без прогресия, степента на обективно повлияване от лечението, подобрението на качеството на живот и облекчението на симптомите, без разлика в общата преживяемост, в сравнение с карбоплатина/паклитаксел при нелекувани предварително пациенти, с локално авансирал или метастатичен NSCLC, тумори при които са налични мутации активиращи EGFR тирозин киназата.

Пациенти след предшестващо лечение

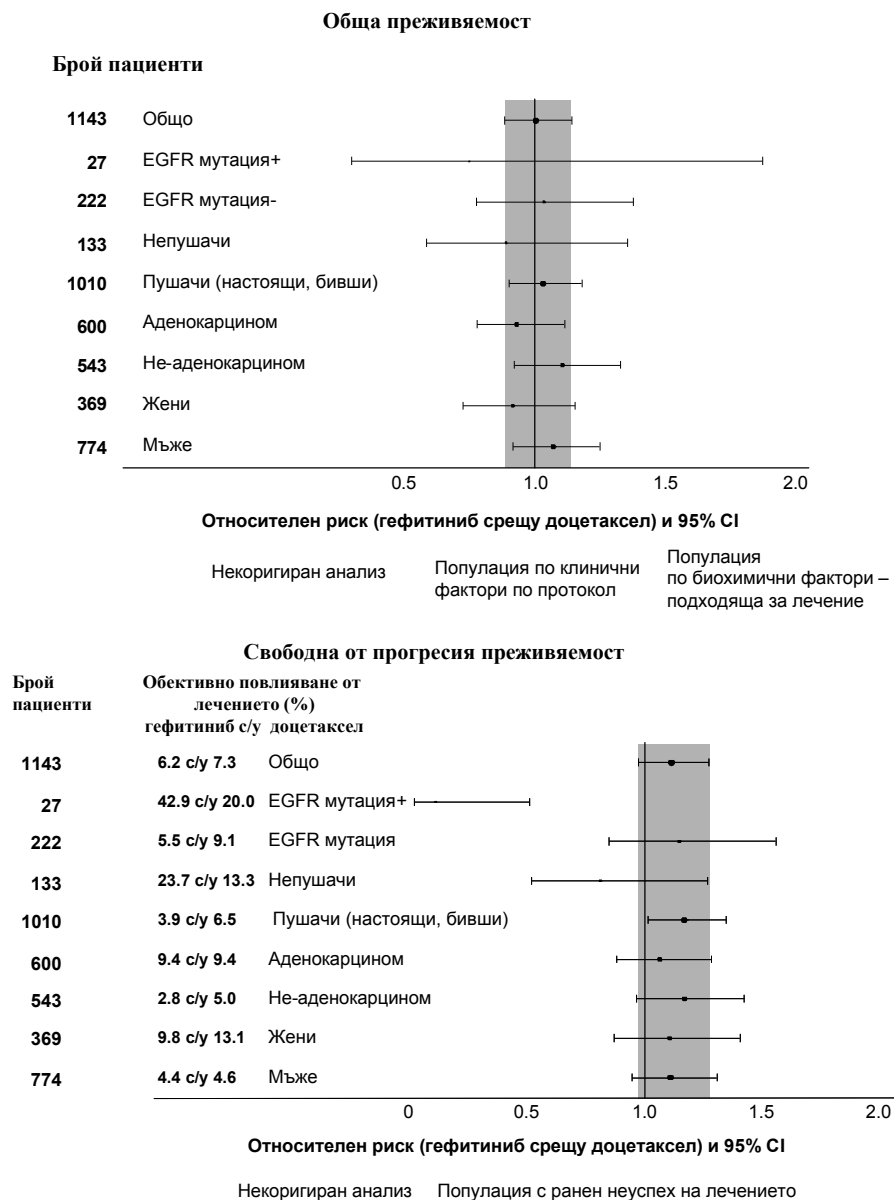
Рандомизираното клинично изпитване във фаза III INTEREST е проведено при пациенти с локално авансирал или метастатичен NSCLC, лекувани преди това с платинови лекарствени продукти. В общата популация не се наблюдава статистически значима разлика между гефитиниб и доцетаксел (75 mg/m²) по отношение на общата преживяемост, преживяемост без прогресия и обективно повлияване от лечението (вж. таблица 5).

Таблица 5 Резултати за ефикасността за гефитиниб срещу доцетаксел от изпитването INTEREST

Популация	N	Обективно повлияване от лечението (%) и 95% CI за разликата между леченията ^a	Преживяемост без прогресия ^{a,b}	Първична крайна точка – обща преживяемост ^{a,b}
Общо	1 466	9,1% c/y 7,6% [-1,5%, 4,5%]	HR 1,04 [0,93, 1,18] 2,2 мес. срещу 2,7 мес. p=0,4658	HR 1,020 [0,905, 1,150] ^c 7,6 мес. срещу 8,0 мес. p=0,7332
Положителни за мутации на EGFR	44	42,1% c/y 21,1% [-8,2%, 46,0%]	HR 0,16 [0,05, 0,49] 7,0 мес. срещу 4,1 мес. p=0,0012	HR 0,83 [0,41, 1,67] 14,2 мес. срещу 16,6 мес. p=0,6043
Отрицателни за мутации на EGFR	253	6,6% c/y 9,8% [-10,5%, 4,4%]	HR 1,24 [0,94, 1,64] 1,7 мес. срещу 2,6 мес. p=0,1353	HR 1,02 [0,78, 1,33] 6,4 мес. срещу 6,0 мес. p=0,9131
Азиатска популация ^c	323	19,7% c/y 8,7% [3,1%, 19,2%]	HR 0,83 [0,64, 1,08] 2,9 мес. срещу 2,8 мес. p=0,1746	HR 1,04 [0,80, 1,35] 10,4 мес. срещу 12,2 мес. p=0,7711
Неазиатска популация ^c	1 143	6,2% c/y 7,3% [-4,3%, 2,0%]	HR 1,12 [0,98, 1,28] 2,0 мес. срещу 2,7 мес. p=0,1041	HR 1,01 [0,89, 1,14] 6,9 мес. срещу 6,9 мес. p=0,9259

^a Представените стойности са за IRESSA срещу доцетаксел.
^b Със съкращението „мес.“ са обозначени средните стойности в месеци. Стойностите в средни скоби представляват 96-процентните доверителни интервали за общата преживяемост в общата популация, а в останалите случаи – 95-процентните доверителни интервали за HR.
^c Доверителният интервал е изцяло под долната граница за неинфериорност от 1,154.
N Брой рандомизирани пациенти.
HR Относителен риск (относителен риск <1 обозначава предимство за IRESSA).

Фигура 1 и 2 Резултати за ефикасност по подгрупи пациенти от неазиатската популация в изпитването INTEREST (N пациенти = брой рандомизирани пациенти)



Рандомизираното клинично изпитване във фаза III ISEL е проведено при пациенти с авансирал NSCLC, преминали 1 или 2 курса предшестваща химиотерапия и преценени като рефрактерни или с непоносимост към последния режим. Гефитиниб плюс оптимално поддържащо лечение е сравнен с плацебо плюс оптимално поддържащо лечение. В общата популация IRESSA не увеличава преживяемостта. Резултатите за преживяемостта се различават в зависимост от анамнезата за тютюнопушене и етническата принадлежност (вж. таблица 6).

Таблица 6 Резултати за ефикасността за гефитиниб срещу плацебо от изпитването ISEL

Популация	N	Обективно повлияване от лечението (%) и 95% CI за разликата между лечението ^a	Време до неуспех на лечението ^{a,b}	Първична крайна точка – обща преживяемост ^{a,b,c}
Общо	1 692	8,0% c/y 1,3% [4,7%, 8,8%]	HR 0,82 [0,73, 0,92] 3,0 мес. срещу 2,6 мес. p=0,0006	HR 0,89 [0,77, 1,02] 5,6 мес. срещу 5,1 мес. p=0,0871
Положителни за мутации на EGFR	26	37,5% c/y 0% [-15,1%, 61,4%]	HR 0,79 [0,20, 3,12] 10,8 мес. срещу 3,8 мес. p=0,7382	HR NC NR срещу 4,3 мес.
Отрицателни за мутации на EGFR	189	2,6% c/y 0% [-5,6%, 7,3%]	HR 1,10 [0,78, 1,56] 2,0 мес. срещу 2,6 мес. p=0,5771	HR 1,16 [0,79, 1,72] 3,7 мес. срещу 5,9 мес. p=0,4449
Непушачи	375	18,1% c/y 0% [12,3%, 24,0%]	HR 0,55 [0,42, 0,72] 5,6 мес. срещу 2,8 мес. p< 0,0001	HR 0,67 [0,49, 0,92] 8,9 мес. срещу 6,1 мес. p=0,0124
Настоящи или бивши пушачи	1 317	5,3% c/y 1,6% [1,4%, 5,7%]	HR 0,89 [0,78, 1,01] 2,7 мес. срещу 2,6 мес. p=0,0707	HR 0,92 [0,79, 1,06] 5,0 мес. срещу 4,9 мес. p=0,2420
Азиатска популация ^d	342	12,4% c/y 2,1% [4,0%, 15,8%]	HR 0,69 [0,52, 0,91] 4,4 мес. срещу 2,2 мес. p=0,0084	HR 0,66 [0,48, 0,91] 9,5 мес. срещу 5,5 мес. p=0,0100
Неазиатска популация	1 350	6,8% c/y 1,0% [3,5%, 7,9%]	HR 0,86 [0,76, 0,98] 2,9 мес. срещу 2,7 мес. p=0,0197	HR 0,92 [0,80, 1,07] 5,2 мес. срещу 5,1 мес. p=0,2942

^a Представените стойности са за IRESSA срещу плацебо.

^b Със съкращението „мес.“ са обозначени средните стойности в месеци. Стойностите в средни скоби представляват 95-процентните доверителни интервали.

^c Стратифициран *logrank* тест за общата популация; в останалите случаи – пропорционален рисков модел на Cox.

^d От азиатската популация са изключени пациентите с индийски произход; терминът касае расовия произход, а не непременно месторождението.

N Брой рандомизирани пациенти.

NC Не е изчислявано за HR за обща преживяемост, понеже броят на събитията е твърде нисък.

NR Не е достигнат.

HR Относителен риск (относителен риск <1 обозначава предимство за IRESSA).

Клиничното изпитване IFUM е мултицентрово, с едно терапевтично рамо при пациенти от кавказката раса (n=106) с NSCLC, позитивен за активиращи, сенсibiliзиращи мутации на EGFR, да потвърди, че действието на гефитиниб е сходно при азиатската и кавказката раса. ОПЛ според изследователския преглед е 70%, докато медианата на СПП е 9,7 месеца. Тези данни са сходни на съобщените в изпитването IPASS.

EGFR-мутационен статус и клинична характеристика

Многомерен анализ на 786 пациенти от кавказката раса, участвали в клинични изпитвания на гефитиниб,* показва, че клиничните критерии „непушач“, „хистология на аденокарцином“ и „женски пол“ са независими предиктори на положителен EGFR-мутационен статус (вж.

таблица 7). Също така при пациентите от азиатската раса честотата на положителните за мутации на EGFR тумори е по-висока.

Таблица 7 Обобщение на многомерен логистичен регресионен анализ, целящ идентифициране на фактори, които са независими предиктори за наличието на мутации на EGFR, при 786 пациенти от кавказката раса*

Предиктори на мутация на EGFR	p-стойност	Вероятност за мутация на EGFR	Позитивна предиктивна стойност (от общата популация 9,5% са (M+))
Тютюнопушене	<0,0001	6,5 по-висока при непушачи, отколкото при бивши и настоящи пушачи	28/70 (40%) от непушачите са M+ 47/716 (7%) от бившите и настоящите пушачи са M+
Хистология	<0,0001	4,4 пъти по-висока при аденокарцином, отколкото при не-аденокарцином	63/396 (16%) от пациентите с хистология на аденокарцином са M+ 12/390 (3%) от пациентите с хистология на не-аденокарцином са M+
Пол	0,0397	1,7 пъти по-висока при жени, отколкото при мъже	40/235 (17%) от жените са M+ 35/551 (6%) от мъжете са M+

*От следните изпитвания: INTEREST, ISEL, INTACT 1 и 2, IDEAL 1 и 2, INVITE

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Пиковата плазмена концентрация на гефитиниб нормално се постига 3 до 7 часа след перорално приложение, като резорбцията е умерено бавна. Средната абсолютна бионаличност е 59% при пациенти с неопластични заболявания. Плазмените концентрации не се повлияват значимо от приема на храна. В клинично изпитване при здрави доброволци, при поддържане на стомашното рН над 5, плазмената концентрация на гефитиниб спада с 47%, вероятно поради понижена разтворимост на гефитиниб в стомаха (вж. точки 4.4 и 4.5).

Разпределение

Гефитиниб има среден обем на разпределение в стационарна концентрация 1 400 l, което говори за значително тъканно разпределение. Приблизително 90% от лекарството е свързано с плазмените протеини. Гефитиниб се свързва със серумния албумин и с киселия алфа-1-гликопротеин.

Данните от *in vitro* изследвания говорят, че гефитиниб е субстрат на мембранный транспортен протени Pgp.

Биотрансформация

In vitro проучванията показват, че CYP3A4 и CYP2D6 са основните изоензими на цитохром P450 оксидазата, осъществяващ окислителното метаболизиране на гефитиниб.

In vitro проучванията показват, че гефитиниб има ограничен инхибиторен потенциал по отношение на CYP2D6.

При проучвания при животни гефитиниб не показва ензимна индукция или значимо инхибиране (*in vitro*) на който и да е друг изоензим на цитохром P450 оксидазата.

При хора гефитиниб се метаболизира интензивно. В екскретите са напълно идентифицирани 5 метаболита, а в плазмата – 8 метаболита. Главният идентифициран метаболит беше O-дезметил гефитиниб, който е с 14 пъти по-слаб ефект от гефитиниб по отношение на инхибирането на стимулирания от EGFR клетъчен растеж, като при мишки няма инхибиращ ефект върху растежа на туморните клетки. Поради това се смята, че е малко вероятно той да допринася за клиничната активност на гефитиниб.

In vitro е доказано, че метаболизирането до O-дезметил гефитиниб се осъществява от CYP2D6. Ролята на CYP2D6 в метаболитния клирънс е оценена в клинично изпитване при здрави доброволци, чийто генен статус по отношение на CYP2D6 е изследван. При бавните метаболитори в плазмата не се установява O-дезметил гефитиниб в доловими концентрации. Плазмените концентрации на гефитиниб при бързи и бавни метаболитори варират в широки граници и се припокриват, но средната плазмена концентрация на гефитиниб при бавни метаболитори е 2 пъти по-висока. По-високата плазмена концентрация при пациенти без активна CYP2D6 може да е клинично значима, понеже нежеланите лекарствени реакции са в зависимост от дозата и плазмената концентрация.

Елиминиране

Гефитиниб се излъчва главно като метаболити в изпражненията, а екскрецията с урината на гефитиниб и метаболитите му допринася за елиминирането на по-малко от 4% от приложената доза.

Тоталният плазмен клирънс на гефитиниб е приблизително 500 ml/min, а средният му терминален полуживот при пациенти със злокачествени тумори е 41 часа. Еднократното дневно приложение на гефитиниб води до 2- до 8-кратно кумулиране, като равновесна плазмена концентрация се постига след 7 до 10 приема. При равновесно състояние, в рамките на 24-часовия интервал между приемите, нормално плазмената концентрация се поддържа в рамките на 2- до 3-кратни вариации.

Специални популации

Анализите на популационни фармакокинетични данни при пациенти с неопластични заболявания не показват връзка между очакваните равновесни концентрации и възрастта на пациентите, телесното тегло, етническата принадлежност или креатининовия клирънс (над 20 ml/min).

Чернодробна недостатъчност

В открито изпитване във фаза I на еднократен прием на 250 mg гефитиниб при пациенти с лека, умерена или тежка чернодробна недостатъчност в резултат на чернодробна цироза (по класификацията на Child-Pugh), във всички групи се установява повишена плазмена концентрация в сравнение със здравите контроли. При пациентите с умерена и тежка чернодробна недостатъчност се установява увеличаване от 3,1 пъти на плазмената концентрация на гефитиниб. Нито един от пациентите няма рак, всички имат цироза, и някои имат хепатит. Това повишаване на плазмената концентрация може да е клинично значимо, понеже нежеланите лекарствени реакции показват зависимост от дозата и плазмената концентрация на гефитиниб.

Гефитиниб е оценен в клинично изпитване при 41 пациенти със солидни тумори и нормална чернодробна функция или умерена до тежка чернодробна увреда (класифицирана според изходната степен по Общите критерии за токсичност за АСАТ, алкална фосфатаза и билирубин) в резултат на чернодробни метастази. Изпитването показва, че при приложение на 250 mg гефитиниб дневно времето до достигане на равновесна концентрация, тоталният плазмен клирънс (C_{maxSS}) и равновесната плазмена концентрация (AUC_{24SS}) са сходни в групите с нормална чернодробна функция и с умерено нарушена чернодробна функция. Данните от

4 пациенти с тежка чернодробна недостатъчност в резултат на чернодробни метастази говорят, че равновесните концентрации при тези пациенти са сходни с концентрациите при пациенти с нормална чернодробна функция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клиничните изпитвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция и имат възможно значение за клиничната употреба, са както следва:

- Атрофия на епитела на роговицата и полупрозрачност на роговицата.
- Бъбречна папиларна некроза.
- Хепатоцелуларна некроза и инфилтрация на синусоидите с еозинофили и макрофаги.

Данните от неклинични (*in vitro*) изпитвания показват, че гефитиниб има потенциал да инхибира фазата на реполяризация на акционния потенциал на сърдечния мускул (т.е. удължава QT-интервала). Клиничният опит не показва причинно-следствена връзка между удължения QT-интервал и гефитиниб.

При женски плъхове, при доза 20 mg/kg/дневно, е наблюдавано понижаване на фертилитета.

Публикувани изпитвания показват, че генно модифицирани мишки, които не експресират EGFR, страдат от нарушения на развитието, свързани с незрялост на съединителната тъкан в редица органи – включително кожата, стомашно-чревния тракт и белите дробове. При приложението на гефитиниб при плъхове и при най-високата доза (30 mg/kg дневно) през периода на органогенеза не се наблюдават ефекти върху ембриофеталното развитие, но при зайци, при дози от 20 mg/kg дневно и по-високи, се наблюдава ниско фетално тегло. При нито един от двата вида не се установяват предизвикани от гефитиниб малформации. При приложение на гефитиниб в доза 20 mg/kg дневно по време на бременността и раждането при плъхове се наблюдава понижена преживяемост на малките.

След перорално приложение на маркиран с C-14 гефитиниб при кърмещи плъхове 14 дни след раждане, концентрациите на радиоактивния изотоп в млякото са 11-19 пъти по-високи, отколкото в кръвта.

Гефитиниб не показва генотоксичен потенциал.

2-годишно изпитване за карциногенен потенциал при плъхове показва малко, но статистически значимо повишаване на честотата на хепатоцелуларния аденом – и при мъжки, и при женски плъхове – и на хемангиосаркомите на мезантериалните лимфни възли при женски плъхове, но само при най-високата прилагана доза (10 mg/kg дневно). Хепатоцелуларни аденоми се наблюдават и в 2-годишно изпитване за карциногенен потенциал при мишки, при които се установява леко повишаване на честотата на тази находка при мъжки мишки при средната доза, както и при мъжки и женски при най-високата прилагана доза. Честотата е статистически значима при женски мишки, но не и при мъжки. При нива, при които не се установява ефект, при мишки и плъхове няма разлика в клиничната експозиция. Клиничната значимост на тези находки не е известна.

Резултатите от *in vitro* проучванията за фототоксичност показват, че гефитиниб може да има фототоксичен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза (E460)
Кроскармелоза натрий
Повидон (K29-32) (E1201)
Натриев лаурилсулфат
Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката:

Хипромелоза (E464)
Макрогол 300
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Перфорирани блистери от PVC и алуминиево фолио, съдържащи 10 таблетки или неперфорирани блистери от PVC и алуминиево фолио, съдържащи 10 таблетки.

Три блистера в обвивка от ламинирано алуминиево фолио са поставени в картонена кутия.

Опаковка от 30 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/526/001

EU/1/09/526/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 24 юни 2009 г.

Дата на последно подновяване: 23 април 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

AstraZeneca UK Limited
Macclesfield
Cheshire SK10 2NA
Великобритания

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IRESSA 250 mg филмирани таблетки
гефитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 250 mg гефитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и натрий, за допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/526/001

EU/1/09/526/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

iressa

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР/ОБВИВКА ОТ ЛАМИНИРАНО АЛУМИНИЕВО ФОЛИО**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IRESSA 250 mg таблетки
гефитиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

IRESSA 250 mg филмирани таблетки гефитиниб (gefitinib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява IRESSA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете IRESSA
3. Как да приемате IRESSA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате IRESSA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява IRESSA и за какво се използва

IRESSA съдържа активната съставка гефитиниб, който блокира протеин, наречен „рецептор за епидермален растежен фактор” (EGFR). Този протеин взема участие в растежа и разпространението на раковите клетки.

IRESSA се използва за лечение на възрастни с недребноклетъчен белодробен карцином. Този рак представлява заболяване, при което в тъканите на белия дроб се зараждат злокачествени (ракови) клетки.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете IRESSA

Не приемайте IRESSA

- ако сте алергични към гефитиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6 „Какво съдържа IRESSA”);
- ако кърмите.

Предупреждения и предпазни мерки

Преди лечението с IRESSA, говорете с лекаря или фармацевта си:

- ако някога сте имали други проблеми с белите дробове, защото по време на лечението с IRESSA някои белодробни проблеми могат да се влошат;
- ако някога сте имали проблеми с черния дроб.

Деца и юноши

IRESSA не е показан за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и IRESSA

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

В частност, уведомете лекаря или фармацевта си, ако приемате някое от следните лекарства:

- фенитоин или карбамазепин (за лечение на епилепсия);
- рифампицин (за лечение на туберкулоза – ТБК);
- итраконазол (за лечение на гъбични инфекции);
- барбитурати (вид лекарства, използвани при проблеми със съня);
- билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*, използван при депресия и тревожност);
- инхибитори на протонната помпа, H₂-антагонисти и антиациди (за язва, проблеми с храносмилането, парене зад гръдната кост и за подтискане на стомашната киселинна секреция).

Тези лекарства могат да се отразят върху действието на IRESSA.

- варфарин (перорален антикоагулант, използван срещу образуване на съсиреци). Ако приемате лекарство, съдържащо тази активна съставка, може да се наложи лекарят Ви често да Ви взема кръв за изследване.

Ако някое от изброените важи за Вас или не сте сигурни, уведомете лекаря или фармацевта си, преди да започнете да приемате IRESSA.

Бременност, кърмене и фертилитет

Посъветвайте се с Вашия лекар, ако сте бременна, смятате да забременеете или кърмите.

Препоръчва се по време на лечението с IRESSA да избягвате забременяването, понеже IRESSA може да навреди на бебето Ви.

Не приемайте IRESSA, ако кърмите, заради безопасността на Вашето бебе.

Шофиране и работа с машини

Ако се почувствате отпаднали, докато приемате това лекарство, при шофиране и работа с инструменти и машини, подхождайте с повишено внимание.

IRESSA съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да започнете да приемате това лекарство.

IRESSA съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий и затова на практика не съдържа натрий.

3. Как да приемате IRESSA

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

- Препоръчителната доза е една таблетка от 250 mg дневно.
- Приемайте таблетката всеки ден приблизително по едно и също време.
- Можете да приемате таблетката както след хранене, така и на гладно.
- Не приемайте антиациди (за намаляване на стомашната киселинност) в продължение на 2 часа преди или 1 час след приема на IRESSA.

Ако Ви е трудно да преглътнете таблетката, можете да я разтворите в половин чаша чиста (негазирана) вода. Не използвайте други течности. Не чупете таблетката. Разклащайте чашата, докато таблетката се разтвори. Това може да отнеме до 20 минути. Веднага след това изпийте течността. За да сте сигурни, че сте изпили цялото лекарство, изплакнете добре чашата с половин чаша вода и я изпийте.

Ако сте приели повече от необходимата доза IRESSA

Ако сте приели повече таблетки от необходимото, веднага уведомете лекаря или фармацевта си.

Ако сте пропуснали да приемете IRESSA

Какво трябва да направите, ако пропуснете да приемете таблетка, зависи от това колко време остава до следващия Ви прием.

- Ако до следващия Ви прием остават 12 или повече часа: приемете пропуснатата таблетка веднага, щом си спомните. Следващата таблетка приемете в обичайното време.
- Ако до следващия Ви прием остават по-малко от 12 часа: прескочете пропуснатата таблетка. Приемете следващата таблетка в обичайното време.

Не приемайте двойна доза (две таблетки едновременно), за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате допълнителни въпроси за приема на това лекарство, обърнете се към Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Веднага уведомете лекаря си, ако забележите някоя от следните нежелани реакции – може да се нуждаете от спешно лечение:

- Алергични реакции (чести), особено ако симптомите включват подуване на лицето, устните, езика или гърлото, затруднено преглъщане, уртикария (копривна треска) или затруднено дишане.
- Тежък задух или внезапен, прогресиращ задух, евентуално съпроводен от кашлица и треска. Това може да означава, че имате възпаление на белите дробове, наречено „интерстициална белодробна болест“. Тази нежелана реакция може да се развие при приблизително 1 на всеки 100 пациента, приемащи IRESSA, и може да бъде животозастрашаваща.
- Тежки кожни реакции (редки), засягащи голяма част от кожата. Тези реакции може да включват зачервяване, болезненост, развитие на язви и мехури, както и белене на кожата. Устните, носа, очите и половите органи също могат да бъдат засегнати.
- Обезводняване (често), причинено от продължителна или тежка диария, повръщане, гадене или загуба на апетит.
- Проблеми с очите (нечести) като болка, зачервяване, сълзене, чувствителност към светлина, промени в зрението или растящи навътре мигли. Това може да се дължи на язва на повърхностния слой на окото (роговицата).

Уведомете лекаря си възможно най-скоро, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- Диария;
- Повръщане;
- Гадене;
- Кожни реакции като подобен на акне обрив, понякога сърбящ и съпроводен от сухота и/или цепнатини по кожата;
- Загуба на апетит;
- Отпадналост;
- Зачервяване или раздразване на устата;

- Повишаване на чернодробен ензим, наречен аланинаминотрансфераза, което се установява при изследване на кръв; ако стойността му е твърде висока, Вашият лекар може да Ви каже да спрете приема на IRESSA.

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души:

- Сухота в устата;
- Сухота, зачервяване или сърбеж в очите;
- Зачервяване и раздразване на клепачите;
- Проблеми с ноктите;
- Опадане на косата;
- Треска;
- Кървене (като кървене от носа или поява на кръв в урината);
- Белтък в урината (установява се чрез изследване на урина);
- Повишаване на билирубина и на друг чернодробен ензим, наречен аспаратаминотрансфераза, което се установява при изследване на кръв; ако стойностите им са твърде високи, Вашият лекар може да Ви каже да спрете приема на IRESSA;
- Повишаване на креатинина в кръвта (той е свързан с бъбречната функция);
- Цистит (чувство за парене при уриниране и чести спешни позиви за уриниране).

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- Възпаление на панкреаса. Тази нежелана реакция включва изключително силна болка в горната част на корема, силно гадене и повръщане.
- Възпаление на черния дроб. Симптомите могат да включват усещане за общо неразположение, със или без възможна жълтеница (пожълтяване на кожата и очите). Този страничен ефект е нечест, но някои пациенти са починали от него.
- Гастроинтестинална перфорация.

Редки: може да засегнат до 1 на 1 000 души

- Възпаление на кръвоносните съдове на кожата. Това може да изглежда като натъртване или петна от неизбледяващ обрив по кожата.
- Хеморагичен цистит (чувство за парене при уриниране и чести спешни позиви за уриниране с кръв в урината).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате IRESSA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, блистерите и фолиото на обвивката след надписа „Годен до:”/„EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа IRESSA

- Активното вещество е гефитиниб. Всяка таблетка съдържа 250 mg гефитиниб.
- Другите съставки (помощни вещества) са лактоза монохидрат, микрокристална целулоза (E460), кроскармелоза натрий, повидон (K29-32) (E1201), натриев лаурилсулфат, магнезиев стеарат, хипромелоза (E464), макрогол 300, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172) и червен железен оксид (E172).

Как изглежда IRESSA и какво съдържа опаковката

Таблетките IRESSA са кръгли и кафяви, от едната си страна имат надпис „IRESSA 250”, а от другата страна са без надпис.

IRESSA се предлага в блистери, 30 таблетки. Фолиото на блистера може да е перфорирано или неперфорирано.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

Производител:

AstraZeneca UK Limited
Macclesfield
Cheshire SK10 2NA
Великобритания

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.