

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IRESSA, 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 250 mg gefitiniibi.

Teadava toimega abiained:

Iga tablett sisaldab 163,5 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Iga tablett sisaldab 3,86 mg naatriumit.

Abiainete täielik nimekiri vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tabletid (tablett).

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

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

IRESSA on näidustatud monoterapiana EGFR-TK aktiveerivate mutatsioonidega lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidele (vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Gefitiniibravi peab alustama ning jälgima varasema vähktõvevastase ravi kogemusega arst.

Annustamine

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

Lapsed

Ravimi IRESSA ohutust ja efektiivsust ei ole alla 18-aastastel lastel ja noorukitel uuritud. Gefitiniibil puudub kasutus mitteväikerakk-kopsuvähi (*non small cell lung cancer*, NSCLC) raviks lastel.

Maksapuudulikkus

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

Neerupuudulikkus

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

Eakad

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

CYP2D6 aeglased metaboliseerijad

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

Annuse kohandamine toksilisuse tõttu

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

Manustamisviis

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

4.3 Vastunäidustused

Teadaolev ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise lõigus 6.1 nimetatud abiaine suhtes. Rinnaga toitmine (vt lõik 4.6).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kui IRESSA kasutamist kaalutakse lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud NSCLC ravina, on oluline kõigil patsientidel püüda kindlaks määrata EGFR mutatsiooni olemasolu kasvajakoes. Kui kasvaja proov ei ole hinnatav, võib kasutada vere (plasma) proovist saadud tsirkuleerivat kasvaja DNA-d (ctDNA).

Kasutama peab vaid robustseid, usaldusväärseid ja tundlikke teste, mille kasulikkus kasvajate EGFR mutatsiooni olemasolu määramiseks on tõestatud või ctDNA-d, et vältida valenegatiivseid või valepositiivseid määramisi (vt lõik 5.1).

Interstitsiaalne kopsuhaigus (IKH)

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

Jaapani farmakoepidemioloogilises juhtkontrolluuringus, milles osales 3159 gefitiniibi või kemoterapiat saavat NSCLC patsienti, keda jälgiti 12 nädalat, tehti kindlaks järgmised interstitsiaalse kopsuhaiguse riskitegurid (riskitegurid ei sõltunud sellest, kas patsient sai raviks gefitiniibi või kemoterapiat): suitsetamine, madal toimetulek (PS≥2), CT-uuringul kinnitunud normaalse kopsupinna vähenemine (≤50%), NSCLC hiljutine diagnoos (<6 kuud), varem põetud interstitsiaalne

kopsuhaigus, vanus ≥ 55 a. ja kaasuv südamehaigus. Tõusnud risk (OR ehk šansside suhe) gefitiniibi rühmas võrreldes kemoterapia rühmaga ilmnes peamiselt esimese 4 ravinädala jooksul (kohandatud OR 3,8; 95% CI 1,9...7,7), seejärel suhteline risk langes (kohandatud OR 2,5; 95% CI 1,1...5,8) (vt lõik 4.4). Mõlemal juhul oli suurem risk tõusnud nendel interstitsiaalse kopsuhaigusega patsientidel, kellel lisandusid järgnevad riskitegurid: suitsetamine, CT-uuringul kinnitunud normaalse kopsupinna vähenemine ($\leq 50\%$), varem põetud interstitsiaalne kopsuhaigus, vanus ≥ 65 a. ja interstitsiaalne kopsuhaigus pleuraga laialdaselt külgnevatel kopsualadel ($\geq 50\%$).

Hepatotoksilisus ja maksatalitluse häired

Kuigi kõrvalekalded maksaanalüüsides (kaasa arvatudalaniinaminotransferaasi, aspartaat-aminotransferaasi ja bilirubiini tõus) olid sagedased, viitavad need maksapõletikule vaid aeg-ajalt (vt lõik 4.8). Registreeritud on üksikud teated maksapuudulikkuse kohta, mis mõnedel juhtudel viisid surmlõppele. Seetõttu on soovitatav maksafunktsioone regulaarselt kontrollida. Maksaanalüüsides kergekujulise kuni mõõduka kõrvalekalde korral tuleb gefitiniibi manustada ettevaatusega. Raskekujuliste muutuste korral tuleb kaaluda manustamise katkestamist.

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

Koostoimed teiste ravimitega

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

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

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

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

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

Laktoos

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

Naatrium

IRESSA sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumit tableti kohta, mis tähendab, et see on sisuliselt „naatriumivaba“.

Ettevaatust kasutamisel

Patsientidel tuleb soovitada viivitamatult arsti poole pöörduda juhul, kui neil tekib raskekujuline või püsiv kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine või anoreksia, mis võib kaudselt viia veetustumiseni. Neid sümptomeid tuleb ravida vastavalt kliinilistele nähtudele (vt lõik 4.8).

Patsiendid, kellel tekivad ägedad või süvenevad keratiidi tunnused ja nähud – silmapõletik, pisaravool, valgustundlikkus, nägemise ähmastumine, silmavalu ja/või silmade värvumine punaseks – peab koheselt saatma silmaarsti vastuvõtule.

Kui haavandilise keratiidi diagnoos on kinnitunud, tuleb ravi gefitiniibiga katkestada; kui sümptomid ei taandu või kui sümptomid korduvad ravi taasalustamisel gefitiniibiga, tuleb kaaluda täielikku lõpetamist.

I/II faasi uuringus, kus uuriti gefitiniibi ja kiiritusravi kasutamist pediaatrilistel patsientidel äsjadiagnoositud ajutüve glioomi või mittetäielikult resetseeritud supratentoriaalse maliigse glioomiga, tekkis 45 hõlmatud patsiendist neljal (neist ühel fataalne) kesknärvisüsteemi hemorraagia. Gefitiniibi monoravi uuringus tekkis ühel ependümoosi diagnoosiga lapspatsiendil kesknärvisüsteemi hemorraagia. Ajuhemorraagia kõrgemat riski gefitiniibi kasutataval täiskasvanud NSCLC patsientidel ei ole täheldatud.

Gefitiniibi kasutataval patsientidel on teatatud mao-sooletrakti perforatsiooni juhtudest. Enamusel juhtudel on see seotud teiste teadaolevate riskiteguritega, kaasa arvatud kaasuv ravi näiteks steroidide ja NSAID-dega, mao-sooletrakti haavandid anamneesis, vanus, suitsetamine, soolemetastaasid perforatsiooni kohas.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Toimeained, mis võivad suurendada gefitiniibi plasmakontsentratsiooni

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

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

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

Toimeained, mis võivad langetada gefitiniibi plasmakontsentratsiooni

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

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

Toimeained, mille plasmakontsentratsiooni taset võib gefitiniib mõjutada

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

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

Teised võimalikud koostoimed

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised

Rasestuda võivatel naistel tuleb soovitada vältida rasestumist ravi jooksul.

Rasedus

Andmed gefitiniibi toimest rasedatele puuduvad. Loomkatsed on näidanud reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3). Potentsiaalne risk inimestele on teadmata. Gefitiniibi ei tohi kasutada raseduse jooksul, välja arvatud juhtudel, kus see on selgelt vajalik.

Imetamine

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Kokkuvõtte ohutusalasest teabest

III faasi kliinilistest uuringutest (ISEL, INTEREST ja IPASS; 2462 IRESSAga ravitud patsienti) saadud summeeritud kõrvaltoimete andmed näitavad, et kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mis esinevad üle 20% patsientidest, on kõhulahtisus ja nahareaktsioonid (sealhulgas lööve, akne, nahakuivus ja nahasügelus). Kõrvaltoimed tekivad tavaliselt ravi esimese kuu jooksul ja on üldiselt pöörduvad. Ligikaudu 8% patsientidest tekkis tõsine kõrvaltoime (CTC III või IV aste (*Common Toxicity Criteria* s.o. tavalised toksilisuse kriteeriumid)). Ligikaudu 3% haigetest lõpetas ravi kõrvaltoime tõttu.

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

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 1 toodud ohutusalane teave põhineb gefitiniibi kliinilise arendamise programmil ja turuletuleku järgsel kogemusel. Kõrvaltoimede lahterdamine sageduse järgi põhineb, kus võimalik, III faasi kliiniliste uuringute ISEL, INTEREST ja IPASS andmetel (2462 IRESSAga ravitud patsienti). Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni

<1/10); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni <1/100); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni <1/1000); väga harv (<1/10 000), teadmata (ei saa määrata olemasolevatele andmetele toetudes).

Igas sageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1 Kõrvaltoimed

Organsüsteem	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	Väga sage	Anoreksia, kerge või mõõdukas (CTC I ja II aste)
<i>Silma kahjustused:</i>	Sage	Konjunktiviit, blefariit ja silmade kuivus*, peamiselt kerge (CTC I aste)
	Aeg-ajalt	Pöörduv sarvkesta erosioon, mõnikord seoses ripsmekarva hälbinud kasvuga Keratiit (0,12%)
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	Sage	Hemorraagia, nt ninaverejooks ja hematuuria
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	Sage	Interstitsiaalne kopsuhaigus (1,3%) sageli raske (CTC III-IV aste). Teatatud surmaga lõppenud juhtudest
<i>Seedetrakti häired:</i>	Väga sage	Kõhulahtisus, peamiselt kerge või mõõdukas (CTC I või II aste)
		Oksendamine, peamiselt kerge või mõõdukas (CTC I või II aste)
		Iiveldus, peamiselt kerge (CTC I aste)
		Stomatiit, peamiselt kerge (CTC I aste)
	Sage	Kõhulahtisusest, iiveldusest, oksendamisest või anoreksiast tekkinud dehüdratsioon Suukuivus*, peamiselt kerge (CTC I aste)
Aeg-ajalt	Pankreatiit	
	Mao-sooletrakti perforatsioon	
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	Väga sage	Alaniinaminotransferaasi tõus, peamiselt kerge või mõõdukas
	Sage	Aspartaataminotransferaasi tõus, peamiselt kerge või mõõdukas
		Üldbilirubiini tõus, peamiselt kerge või mõõdukas
Aeg-ajalt	Hepatiit**	
<i>Naha ja naha aluskoe kahjustused:</i>	Väga sage	Nahareaktsioonid, peamiselt kerge või mõõdukas (CTC I või II aste) pustuloosne lööve, aeg-ajalt koos sügeleva ja kuiva nahaga, lisaks nahalõhedega, nahapunetuse foonil
	Sage	Küünte kahjustused
		Alopeetsia
		Allergilised reaktsioonid (1,1%), sealhulgas angioödem ja nõgestõbi
	Harv	Bulloossed seisundid, sealhulgas toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevens-Johnsoni sündroom ja <i>erythema multiforme</i> Kutaanne vaskuliit
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	Sage	Seerumi kreatiniinitaseme asümptomaatiline tõus Proteinuuria Tsüstiit

	Harv	Hemorraagiline tsüstiit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:	Väga sage	Asteenia, peamiselt kerge (CTC I aste)
	Sage	Palavik

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

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

** See hõlmab maksapuudulikkuse üksikuid juhte, mis mõnedel juhtudel on olnud surmlõppega.

Interstitsiaalne kopsuhaigus

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

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

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

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Spetsiifilist ravi gefitiniibi üleannustamisele ei ole. I faasi kliinilistes uuringutes kasutati piiratud hulga patsientide ravis annuseid kuni 1000 mg ööpäevas. Täheledata mõningate kõrvalnähtude, peamiselt kõhulahtisuse ja nahalööbe sagenemist ning süvenemist. Üleannustamisest põhjustatud kõrvaltoimeid tuleb ravida sümptomaatiliselt; rasket kõhulahtisust tuleb ravida vastavalt kliinilisele seisundile. Ühes uuringus raviti piiratud hulka patsiente annustega 1500 mg kuni 3500 mg. Selles uuringus ei suurenenud IRESSA kontsentratsiooni tase plasmas koos annuse tõusuga; kõrvalnähud olid peamiselt kerged või keskmise raskusega ning olid vastavuses juba varem teadaoleva IRESSA ohutuslase profiiliga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: kasvajatevastased ained, proteiinkinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01XE02

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

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

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

Levinud EGFR aktiveerivatel mutatsioonidel (ekson 19 deletsioonid, L858R) on tugevad reageerimisandmed, mis toetavad sensitiivsust gefitiniibile, näiteks progressioonivaba elulemuse HR (95% CI) 0,489 (0,336, 0,710) gefitiniibi puhul võrrelduna topeltkemoterapiaga [WJTOG3405]. Gefitiniibi reageerimisandmed on harvemad patsientidel, kellel kasvaja sisaldab vähemlevinud mutatsioone. Olemasolevad andmed näitavad, et G719X, L861Q ja S7681 on sensitiseerivad mutatsioonid ning T790M üksi või ekson 20 insertioonid üksi on resistentsusmehhanismid.

Resistentsus

Enamikul sensibiliseeriva EGFR-kinaasi mutatsiooniga NSCLC-kasvajaist tekib lõpuks resistentsus IRESSA ravi suhtes, keskmise haiguse progresseerumise ajaga 1 aasta. Ligikaudu 60%-l juhtudest on resistentsus seotud teisese T790M mutatsiooniga, mille puhul tuleks kaaluda T790M mutatsiooni korral toimivate EGFR TKI-de kasutamist järgmise rea ravivõimalusena. Teiste potentsiaalsete resistentsusmehhanismide hulka, millest on teatatud pärast ravi EGFR-signaali blokeerivate ainetega, kuuluvad teiste alternatiivsete signaaliradade kasutamine nagu HER2 ja MET-geeni amplifikatsioon ning PIK3CA mutatsioonid. Samuti on 5...10% juhtudest teatatud fenotüübilisest muutumisest väikerakuliseks kopsuvähiks.

Tsirkuleeriv kasvaja DNA (ctDNA)

IFUM uuringus hinnati mutatsioonistaatust kasvaja- ja plasmast saadud ctDNA proovides, kasutades Therascreen EGFR RGQ PCR komplekti (Qiagen). Nii ctDNA kui kasvajaproovid olid hinnatavad 652 patsiendi puhul 1060-st skriiningu läbinust. Objektivne vastuse määr (OVM) kasvaja ja ctDNA-mutatsiooni suhtes positiivsetel patsientidel oli 77% (95% CI: 66%...86%) ning ainult kasvaja mutatsiooni suhtes positiivsetel patsientidel 60% (95% CI: 44%...74%).

Tabel 2 Kasvaja- ja ctDNA proovide mutatsioonistaatuse algväärtuste kokkuvõte kõigil skriiningu läbinud patsientidel, kellel mõlemad proovid olid hinnatavad.

Mõõtühik	Määratlus	IFUM määr % (CI)	IFUM N
Tundlikkus	Kasvaja M+ proportsioon, mis on ctDNA M+	65,7 (55,8; 74,7)	105
Spetsiifilisus	Kasvaja M- proportsioon, mis on ctDNA M-	99,8 (99,0; 100,0)	547

Need andmed on kooskõlas Jaapani etteplaneeritud uurimusliku alarühma analüüsiga IPASS uuringus (Goto 2012). Selles uuringus kasutati EGFR mutatsiooni analüüsiks mitte plasmast, vaid seerumist saadud ctDNA-d ning kasutati EGFR mutatsioonitesti komplekti (DxS) (N=86). Selles uuringus oli tundlikkus 43,1%, spetsiifilisus oli 100%.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Esimese rea ravi

III faasi kliinilises uuringus (IPASS-uuring) osalesid kaugelearenenud (IIIB või IV staadium) adenokartsinoomi tüüpi NSCLC patsiendid Aasiast¹, kes olid vähesuitsetajad (loobunud suitsetamisest ≥ 15 aasta tagasi ja suitsetanud ≤ 10 pakk-aastat) või mitesuitsetajad (vt tabel 3).

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

Tabel 3 Gefitiniibi ja karboplatiini/paklitakseeli tulemusnäitajad IPASS-uuringus

Uuringurühm	Patsientide arv (n)	Objektiivse vastuse määr ja kahe ravi erinevuse 95% usaldusvahemik ^a	Esmane tulemusnäitaja Progressioonivaba elulemus ^{a,b}	Üldine elulemus ^{ab}
Üldine	1217	43,0% vrd 32,2% [5,3%, 16,1%]	HR 0,74 [0,65-0,85] 5,7 k vrd 5,8 k p<0,0001	HR 0,90 [0,79-1,02] 18,8 k vrd 17,4 k p=0,1087
EGFR-mutatsioon olemas	261	71,2% vrd 47,3% [12,0%, 34,9%]	HR 0,48 [0,36-0,64] 9,5 k vrd 6,3 k p<0,0001	HR 1,00 [0,76-1,33] 21,6 k vrd 21,9 k
EGFR-mutatsioon puudub	176	1,1% vrd 23,5% [-32,5%, -13,3%]	HR 2,85 [2,05-3,98] 1,5 k vrd 5,5 k p<0,0001	HR 1,18 [0,86-1,63] 11,2 k vrd 12,7 k
EGFR-mutatsioon teadmata	780	43,3% vrd 29,2% [7,3%, 20,6%]	HR 0,68 [0,58-0,81] 6,6 k vrd 5,8 k p<0,0001	HR 0,82 [0,70-0,96] 18,9 k vrd 17,2 k

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

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

n randomiseeritud patsientide arv

S saavutamata

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

Elukvaliteet erines sõltuvalt EGFR mutatsiooni olemasolust. EGFR mutatsiooniga patsientide seas tundis oluliselt rohkem IRESSA ravi saavaid patsiente elukvaliteedi paranemist ning kopsuvähi sümptomite taandumist võrreldes karboplatiini/paklitakseeli ravi saavate patsientidega (vt tabel 4).

Tabel 4 Gefitiniibi ja karboplatiini/paklitakseeli elukvaliteedi näitajad IPASS-uuringus

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

UTI Uuringu Tulemuse Indeks toetas FACT-L ja LCS tulemusi

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

n Patsientide arv, kelle andmeid arvestati elukvaliteedi analüüsis

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

LCS Lung Cancer Subscale; e.k. kopsuvähi alaskaala

IPASS-uuringus ilmnis IRESSA paremus progressioonivaba elulemuse, objektiivse ravivastuse taseme, elukvaliteedi ja sümptomite leevenemise osas, kuid ilma olulise erinevuse üldise elulemuse osas võrreldes karboplatiini/paklitakseeli saava varem mitteravitatud patsientidel, kellel on lokaalselt

levinud või metastaatiline mitteväikerakuline kopsuvähk ning kellel on leitud EGFR türosiinkinaasi aktiveeruvaid mutatsioone.

Eelnevalt ravi saanud patsientide ravi

III faasi randomiseeritud uuringus (INTEREST-uuring) osalesid lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLC patsiendid, kes olid varasemalt saanud platiinapreparaatidel põhinevat kemoteeraapiat. Üldises uuringurühmas ei leitud üldises elulemuses, progressioonivabas elulemuses ja objektiivse ravivastuse tasemes statistiliselt olulist erinevust gefitiniibi ja dotsetakseeli (75 mg/m²) vahel (vt tabel 5).

Tabel 5 Gefitiniibi efektiivsus võrreldes dotsetakseeliga INTEREST-uuringu alarühmades

Uuringurühm	Patsientide arv (n)	Objektiivse ravivastuse tase ja kahe ravi erinevuse 95% usaldusvahemik ^a	Progressioonivaba elulemus ^{ab}	Esmane tulemusnäitaja Üldine elulemus ^{ab}
Üldine	1466	9,1% vrl d 7,6% [-1,5%, 4,5%]	HR 1,04 [0,93-1,18] 2,2 k vrl d 2,7 k p=0,4658	HR 1,020 [0,905-1,150] 7,6 k vrl d 8,0 k p=0,7332
EGFR-mutatsioon olemas	44	42,1% vrl d 21,1% [-8,2%, 46,0%]	HR 0,16 [0,05-0,49] 7,0 k vrl d 4,1 k p=0,0012	HR 0,83 [0,41-1,67] 14,2 k vrl d 16,6 k p=0,6043
EGFR-mutatsioon puudub	253	6,6% vrl d 8,7% [-10,5%, 4,4%]	HR 1,24 [0,94-1,64] 1,7 k vrl d 2,6 k p=0,1353	HR 1,02 [0,78-1,33] 6,4 k vrl d 6,0 k p=0,9131
Aasia päritolu ^c	323	19,7% vrl d 8,7% [3,1%, 19,2%]	HR 0,83 [0,64-1,08] 2,9 k vrl d 2,8 k p=0,1746	HR 1,04 [0,80-1,35] 10,4 k vrl d 12,2 k p=0,7711
Mitte-Aasia päritolu	1143	6,2% vrl d 7,3% [-4,3%, 2,0%]	HR 1,12 [0,98-1,28] 2,0 k vrl d 2,7 k p=0,1041	HR 1,01 [0,89-1,14] 6,9 k vrl d 6,9 l p=0,9259

^a Esitatud on väärtused IRESSA kohta võrreldes dotsetakseeli raviga.

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

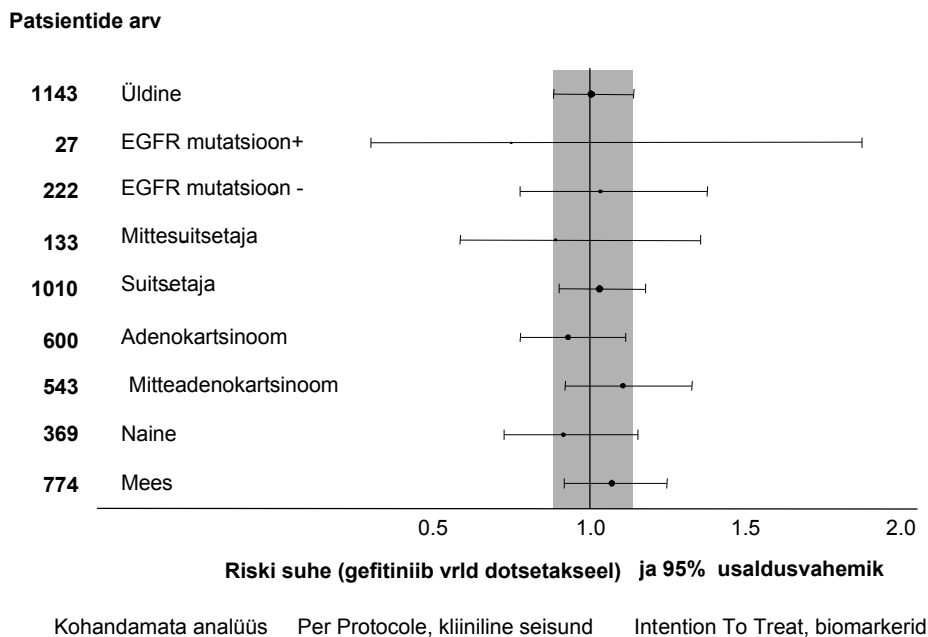
^c Usaldusvahemik allpool mittehalvemuse piiri (1,154)

n randomiseeritud patsientide arv

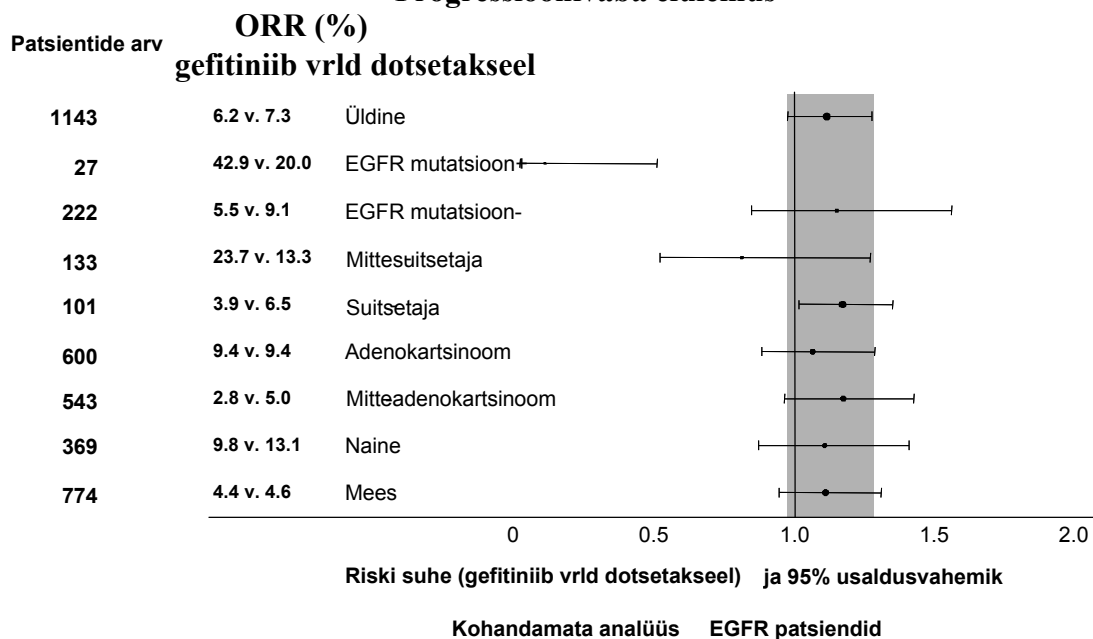
HR riski suhe (riski suhe <1 on IRESSA eeliseks)

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

Üldine elulemus



Progressioonivaba elulemus



III faasi randomiseeritud uuringus (ISEL-uuring) osalesid kaugelearenenud NSCLC patsiendid, kes olid varasemalt saanud 1 või 2 kemoteeraapia kuuri ning olid ravimrefraktaarsed või ei talunud viimast saadud kuuri. Gefitiniibi ja parima võimaliku hoolduse kombinatsiooni võrreldi platseebo ja parima võimaliku hoolduse kombinatsiooniga. IRESSA ei pikendanud elulemust patsientide üldises rühmas. Elulemusnäitajad erinesid vastavalt suitsetamise staatusel ja etnilisele päritolule (vt tabel 6).

Tabel 6 Gefitiniibi efektiivsuse näitajad võrreldes platseeboga ISEL-uuringus

Uuringurühm	Patsientide arv (n)	Objektiivse ravivastuse tase ja kahe ravi erinevuse 95% usaldusvahemik ^a	Aeg ravi ebaõnnestumiseni ^{ab}	Esmane tulemusnäitaja Üldine elulemus ^{abc}
Üldine	1692	8,0% vrl d 1,3% [4,7%, 8,8%]	HR 0,82 [0,73-0,92] 3,0 k vrl d 2,6 k p=0,0006	HR 0,89 [0,77-1,02] 5,6 k vrl d 5,1 k p=0,0871
EGFR-mutatsioon olemas	26	37,5% vrl d 0% [-15,1%, 61,4%]	HR 0,79 [0,20-3,12] 10,8 k vrl d 3,8 k p=0,7382	HR mitteamrutatud S vrl d 4,3 k
EGFR-mutatsioon puudub	189	2,6% vrl d 0% [-5,6%, 7,3%]	HR 1,10 [0,78-1,56] 2,0 k vrl d 2,6 k p=0,5771	HR 1,16 [0,79-1,72] 3,7 k vrl d 5,9 k p=0,4449
Mittesuitsetaja	375	18,1% vrl d 0% [12,3%, 24,0%]	HR 0,55 [0,42-0,72] 5,6 k vrl d 2,8 k p<0,0001	HR 0,67 [0,49-0,92] 8,9 k vrl d 6,1 k p=0,0124
Suitsetaja	1317	5,3% vrl d 1,6% [1,4%, 5,7%]	HR 0,89 [0,78-1,01] 2,7 k vrl d 2,6 k p=0,0707	HR 0,92 [0,79-1,06] 5,0 k vrl d 4,9 k p=0,2420
Aasia päritolu ^d	342	12,4% vrl d 2,1% [4,0%, 15,8%]	HR 0,69 [0,52-0,91] 4,4 k vrl d 2,2 k p=0,0084	HR 0,66 [0,48-0,91] 9,5 k vrl d 5,5 k p=0,0100
Mitte-Aasia päritolu	1350	6,8% vrl d 1,0% [3,5%, 7,9%]	HR 0,86 [0,76-0,98] 2,9 k vrl d 2,7 k p=0,0197	HR 0,92 [0,80-1,07] 5,2 k vrl d 5,1 k p=0,2942

^a Esitatud on väärtused IRESSA kohta võrreldes platseeboga.

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

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

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

n randomiseeritud patsientide arv

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

S saavutamata

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

IFUM-uuring oli mitmekeskuseline ühe rühmaga läbiviidud uuring, mille käigus uuriti aktiveeritud sensibiliseeritud EGFR mutatsiooniga europiidseid NSCLC patsiente (n=106), et saada kinnitust, et gefitiniibi aktiivsus europiidset ja Aasia päritolu populatsioonides on sarnane. Objektiivse ravivastuse määr vastavalt uurija aruandele oli 70% ja progressioonivaba elulemuse mediaanväärtus oli 9,7 kuud. Need andmed sarnanevad IPASS-uuringus saadud andmeile.

EGFR mutatsiooni staatus ja kliiniline iseloomustus

Mittesuitsetaja staatus, adenokartsinoomina määratletud histoloogiline tüüp ning naissugu on EGFR mutatsiooni olemasolu sõltumatuteks tunnusteks gefitiniibi uuringutes osalenud 786 europiidse

patsiendi mitmemõõtmelises analüüsis* (vt Tabel 7). Ka Aasia päritolu patsientide seas on sel juhul rohkem levinud EGFR mutatsiooniga kasvaja.

EGFR mutatsiooniga patsientidel on progressioonivaba elulemus ja objektiivne ravivastuse tase oluliselt suuremad gefitiniibi ravi ajal kui topeltkemoterapia ajal esimese rea ravina Aasia päritolu patsientide seas või monoravimiga kemoterapia ajal eelnevalt ravi saanud muud päritolu patsientide seas (joonis 2, tabel 3).

Tabel 7 EGFR mutatsiooni olemasolu sõltumatud tunnused 786 euroopiidsel patsiendil, mitmemõõtmelise logistilise regressiooni analüüsi kokkuvõte*

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

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudse manustamise järgselt on imendumine mõõdukalt aeglane; gefitiniibi maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub tavaliselt 3...7 tundi pärast manustamist. Keskmine absoluutne biosaadavus vähihaigetel on 59%. Toit ei mõjuta oluliselt gefitiniibi imendumist. Uuringus tervete vabatahtlikega, kus mao pH hoiti >5, vähenes gefitiniibi imendumine 47% võrra, tõenäoliselt gefitiniibi vähenenud lõhustumise tõttu maos (vt 4.4 ja 4.5).

Jaotumine

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

In vitro andmed näitavad, et gefitiniib on membraani transportproteiini P-gp substraat.

Biotransformatsioon

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

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

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

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

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

Eritumine

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

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

Patsientide erirühmad

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

Maksakahjustus

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

Gefitiniibi toimet uuriti kliinilises uuringus 41-1 soliidtuumoriga ning maksametastaaside poolt põhjustatud normaalse või mõõdukalt või raskelt häirunud maksatalitlusega (klassifitseeriti CTC astmetesse ASAT, alkaalse fosfataasi ja bilirubiini tõusu alusel) patsiendil. Selgus, et pärast gefitiniibi manustamist annuses 250 mg päevas olid püsitasakaalu seisundi saabumise aeg, plasmakliirens ($C_{max,SS}$) ja ekspositsioon püsitasakaalu seisundis (AUC_{24SS}) normaalse ja mõõdukalt kahjustatud maksafunktsiooniga patsientidel sarnased. 4 maksametastaasidest tingitud raske maksapuudulikkusega patsiendilt saadud andmetest ilmnes, et eeldatav tasakaalukontsentratsioon neil patsientidel on sarnane normaalse maksafunktsiooniga patsientidele.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

Mittekliiniliste (*in vitro*) uuringute tulemused viitavad gefitiniibi võimele pärssida südame aktsioonipotentsiaali repolarisatsiooniprotsessi (nt QT-intervalli). Kliiniline kogemus pole näidanud põhjuslikku seost QT-intervalli pikenemise ja gefitiniibi vahel.

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

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

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

Gefitiniibil ei ole täheldatud genotoksilist toimet.

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

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

Tableti kate

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

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

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

Üks karp sisaldab kolm blisterit alumiiniumfooliumist ümbrises.

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

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Kasutamata jäetud ravimpreparaat tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/526/001

EU/1/09/526/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24/06/2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23/04/2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

AstraZeneca UK Limited
Macclesfield
Cheshire SK10 2NA
Ühendkuningriik

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollkuupäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toiminguid ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse olulise (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IRESSA 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
gefitiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 250 mg gefitiniibi

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati ja naatriumit, edasine informatsioon vt pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/09/526/001

EU/1/09/526/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. BRAILLE INFORMATSIOON

iressa

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTER/ALUMIINIUMFOOLIUMIST ÜMBRIS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IRESSA 250 mg tabletid
gefitinib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale
IRESSA, 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
gefitiniib

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on IRESSA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne IRESSA kasutamist
3. Kuidas ravimit IRESSA kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ravimit IRESSA säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on IRESSA ja milleks seda kasutatakse

IRESSA sisaldab toimeainet nimega gefitiniib, mis tõkestab ühe valgu – epidermaalse kasvufaktori retseptori tegevust. See valk on seotud vähirakkude kasvu ja levikuga.

Ravimit Iressa kasutatakse mitte-väikeserakulise kopsuvähi raviks täiskasvanutel. See vähitüüp on haigus, mille korral tekivad pahaloomulised (vähi-)rakud kopsukoos.

2. Mida on vaja teada enne IRESSA kasutamist

Ärge kasutage IRESSAt:

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne IRESSA võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui te põete või olete põdenud teisi kopsuhaigusi. Mõned kopsuhaigused võivad IRESSA manustamise ajal süveneda;
- kui teil on kunagi esinenud maksaprobleeme.

Lapsed ja noorukid

IRESSA ei ole näidustatud kasutamiseks lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja IRESSA

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

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

- fenütoiin või karbamasepiin (epilepsia ravim);
- rifampitsiin (tuberkuloosi ravim);
- itrakonool (seenhaiguse ravim);
- barbituraadid (teatud unehäirete raviks kasutatavad ravimid);
- naistepuna sisaldavad taimsed preparaadid (ehk liht-naistepuna, kasutatakse depressiooni ja ärevuse korral);

- prootonpumba inhibiitorid, H₂-antagonistid ja antatsiidid (haavandi, seedimishäirete ja kõrvetiste raviks ning maohappe vähendamiseks).

Järgmised ravimid mõjutavad seda, kuidas IRESSA toimib.

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

Kui miski ülaltoodust käib teie kohta (või te kahtlete selles), pidage enne IRESSA kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus, imetamine ja fertiilsus

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

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

Lapse ohutuse huvides ärge kasutage IRESSAt, kui te toidate last rinnapiimaga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui tunnete selle ravimi võtmisel nõrkust, olge ettevaatlik autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel.

IRESSA sisaldab laktoosi

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

IRESSA sisaldab naatriumit

IRESSA sisaldab annuse kohta vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumit, mis tähendab, et see on sisuliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas ravimit IRESSA kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

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

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

Kui te võtate IRESSAt rohkem kui ette nähtud:

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

Kui te unustate IRESSAt võtta:

Mida teha, kui te olete unustanud tabletti võtta, sõltub sellest, kui palju jääb aega teie järgmise annuseni.

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

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

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

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

Väga sage: võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st

- kõhulahtisus
- oksendamine
- iiveldus
- nahareaktsioonid nagu aknetaoline lööve, vahel sügelus koos naha kuivuse ja/või lõhenenud nahaga
- söögiisu vähenemine
- nõrkus
- punetav või kipitav suuõõs
- alaniini aminotransferaasi nimelise maksaensüümi taseme tõus vereanalüüsil. Kui maksaensüümide tase tõuseb väga kõrgele, võib teie arst ravi katkestada.

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st

- kuiv suu
- kuivad, punetavad või sügelevad silmad
- punetavad ja kipitavad silmalaud
- probleemid küüntega
- juuste väljalangemine
- palavik
- veritsus (näiteks ninaverejooks või veri uriinis)
- valk uriinis (näitab uriinianalüüs)
- bilirubiini ja aspartaadi aminotransferaasi nimelise maksaensüümi taseme tõus vereanalüüsil. Kui maksaensüümide tase tõuseb väga kõrgele, võib teie arst ravi katkestada.
- kreatiniini taseme tõus vereanalüüsil (seotud neerude talitlusega)
- tsüstiit (kõrvetustunne urineerimisel, sage tung urineerida)

Aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st

- kõhunäärme põletik. Sellega kaasneb äärmiselt tugev valu ülakõhu piirkonnas, tugev iiveldus ja oksendamine
- maksapõletik, mille tunnusteks on üldine halb enesetunne, võib esineda naha ja silmade kollasus (ikterus). See kõrvaltoime esineb aeg-ajalt, kuid mõnedel juhtudel on see lõppenud surmaga
- mao-sooletrakti mulgustus

Harv: võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st

- naha veresoonte põletik. See põhjustab nahaverevalumite ja püsivate lööbelaikude teket nahal.
- hemorraagiline tsüstiit (kõrvetustunne urineerimisel, sage tung urineerida koos verega uriinis)

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas**, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas IRESSAt säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, blisterpakendil ja fooliumil lühendiga „EXP ”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave**Mida IRESSA sisaldab**

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

Kuidas IRESSA välja näeb ja pakendi sisu

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

IRESSA on blisterpakendis, mis sisaldab 30 tabletti. Blisterpakend võib olla perforeeritud või perforeerimata.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootja:
AstraZeneca UK Limited
Macclesfield
Cheshire SK10 2NA
Ühendkuningriik

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.