

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

IRESSA 250 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 250 mg gefitinib.

Sustanzi mhux attivi b'effett magħruf:

Kull pillola fiha 163.5 mg lactose (bhala monohydrate).

Kull pillola fiha 3.86 mg ta' sodium.

Għal-lista kompleta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pilloli miksija b'rita (pillola).

Il-pilloli huma kannella, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat u "IRESSA 250" miktuba fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

IRESSA hija indikata bhala monoterapija għall-kura ta' pazjenti li għandhom kanċer tal-pulmun mhux ta' ċellula żgħira (NSCLC) lokalment avvanzat jew metastatiku u li għandu mutazzjonijiet attivanti ta' EGFR-TK (ara sezzjoni 4.4)

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'IRESSA għandha tinbeda u tiġi segwita minn tabib esperjenzat fl-użu ta' terapiji kontra l-kanċer.

Pożoloġija

Il-pożoloġija rakkomandata ta' IRESSA hija pillola waħda ta' 250 mg darba kuljum. Jekk xi doża tintesa, din għandha tittiehed hekk kif il-pazjent jiftakar. Jekk ikun għad baqa' anqas minn tmax-il siegħa għad-doża li jmiss, il-pazjent għandu jaqbeż id-doża. Il-pazjent m'għandux jieħu doża doppja (żewġ dozi fl-istess hin) biex ipatti għal kull doża li tinqabeż.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' IRESSA fit-tfal u l-adolesxenti ta' anqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Ma hemmx użu relevanti ta' gefitinib fil-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjoni ta' NSCLC.

Indeboliment epatiku

Pazjenti b'indeboliment epatiku moderat għal sever (Child-Pugh B jew C), minhabba ċirrosi jkollhom zieda fil-koncentrazzjoni ta' gefitinib fil-plasma. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu segwiti mill-qrib għal avvenimenti avversi. Koncentrazzjonijiet fil-plasma ma ždidux f'pazjenti li kellhom aspartate

transaminase (AST), alkaline phosphatase jew bilirubin elevati minhabba metastasi fil-fwied (ara sezzjoni 5.2)

Indeboliment renali

Ma hemmx bżonn ta' tibdil fid-doża f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni renali, bi tneħħija tal-krejinina ta' > 20 ml/min. Dejta limitata biss hija disponibbli f'pazjenti bi tneħħija tal-krejinina ta' ≤ 20 ml/min, u f'dawn il-pazjenti hija rakkomandata l-kawtela (ara sezzjoni 5.2).

Anzjani

Ma hemmx bżonn ta' tibdil fid-doża fuq il-baži tal-età tal-pazjent (ara sezzjoni 5.2).

Metabilizzaturi dgħajfin ta' CYP2D6

Ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament speċifiku fid-doża f'pazjenti magħrufa li għandhom ġenotip ta' metabolizmu mnaqqas ta' CYP2D6, iżda dawn il-pazjenti għandhom jiġu segwiti mill-qrib għal avvenimenti avversi (ara sezzjoni 5.2).

Aġġustament tad-doża minhabba tossiċità

Pazjenti li ma jifilhxu għall-effetti tad-dijarrea jew b'reazzjonijiet avversi fil-gilda jistgħu jiġu kkontrollati b'suċċess billi tiġi pprovduta interruzzjoni qasira fit-terapija (sa 14-il ġurnata) segwita mill-gdid b'doża ta' 250 mg (ara sezzjoni 4.8). Għal pazjenti li ma jkunux jistgħu jittolleraw il-kura wara interruzzjoni tat-terapija, gefitinib għandu jitwaqqaf u għandha tiġi kkunsidrata kura alternattiva.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pillola tista' tittiehed mill-halq mal-ikel jew mhux mal-ikel, fl-istess hin kuljum. Il-pillola tista' tittiehed shiha ma' ftit ilma, jew jekk id-doża ta' pilloli shaħ mhijiex possibbli, il-pilloli għandhom jinhallu fl-ilma (mhux bil-gass). Ma għandu jintuża ebda likwidu iehor. Mingħajr ma tiġi mfarrka, il-pillola għandha tintreha f'nofs tazza ilma tax-xorb. It-tazza għandha tiġi mdawra sakemm il-pillola tinhall (dan jista' jiehu madwar 20 minuta). Id-dispersjoni għandha tinxtorob minnufih wara li d-dispersjoni tkun lesta (jiġifieri fi żmien 60 minuta). It-tazza għandha titlahlah b'nofs tazza ilma li għandu jinxtorob ukoll. Id-dispersjoni tista' tiġi amministrata ukoll minn tubu naso-gastriku jew tal-gastrostomija.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva ghas-sustanza(i) attiva(i) jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Meta jitqies l-użu ta' IRESSA bhala kura għal NSCLC lokalment avanzat jew metastatiku, huwa importanti li jsir tentattiv sabiex tingħata valutazzjoni tal-mutazzjoni ta' EGFR tat-tessut tat-tumur għall-pazjenti kollha. Jekk ma jkunx hemm kampjun ta' tumor evalwabbli, allura għandu jintuża DNA tat-tumur ċirkolanti (ctDNA) miksub minn kampjun tad-demem (plasma).

Għandhom jintużaw biss test(ijiet) robusti, affidabbli u sensittivi, b'utilità murija għad-determinazzjoni ta' status ta' mutazzjoni ta' EGFR ta' tumuri jew ctDNA, biex jiġu evitati determinazzjonijiet negattivi foloz jew pożittivi foloz (ara sezzjoni 5.1).

Mard interstizjali tal-pulmun (Interstitial lung disease - ILD)

Mard interstizjalital-pulmun (ILD) li fil-bidu jista' jkun akut, kien osservat f'1.3% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu gefitinib, u xi każijiet kienu fatali (ara sezzjoni 4.8). Jekk il-pazjenti jesperjenzaw aggravar tas-sintomi respiratorji bħal qtugħ ta' nifs, sogħla u deni, IRESSA għandha titwaqqaf u l-

pazjent għandu jiġi investigat fil-pront. Jekk jiġi kkonfermat li l-pazjent qed isofri minn ILD, m'għandux jibqa' jiehu IRESSA u għandu jingħata kura xierqa oħra.

Fi studju farmakoepidemjoloġiku Ġappuniz ta' kontroll tal-każ (*case control*) fi 3,159 pazjent b'NSCLC u li kienu qed jirċievu gefitinib jew kimoterapija u li ġew segwiti għal 12-il ġimgha, ġew identifikati l-fatturi ta' riskju li ġejjin għall-iżvilupp ta' ILD (irrispettivament minn jekk il-pazjent kienx qed jirċievi IRESSA jew kimoterapija): tipjip, status ta' prestazzjoni dgħajfa ($PS \geq 2$), evidenza b'CT scan ta' tiċkin ta' pulmun normali ($< 50\%$), dijanjosi reċenti ta' NSCLC (< 6 xhur), ILD pre-eżistenti, età akbar (≥ 55 sena), u mard tal-qalb fl-istess hin. Zieda fir-riskju ta' ILD b'gefitinib meta mqabbel mal-kimoterapija dehret l-aktar fl-ewwel erba' ġimghat ta' kura (OR aġġustat 3.8; 95% CI 1.9 sa 7.7); minn hemm 'il quddiem ir-riskju relattiv kien anqas (OR aġġustat 2.5; 95 % CI 1.1 sa 5.8). Ir-riskju ta' mortalità fost pazjenti li żviluppaw ILD waqr li kienu fuq IRESSA jew kimoterapija kien oghla f'pazjenti b'dawn il-fatturi ta' riskju li ġejjin: tipjip, evidenza b'CT scan ta' tiċkin ta' pulmun normali ($< 50\%$), ILD pre-eżistenti, età akbar (≥ 65 sena), u zoni estensivi aderenti mal-plewra ($\geq 50\%$)

Tossicità epatika u indeboliment tal-fwied

Ġew osservati abnormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied (inkluż zidiet fl-alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, bilirubin) liipprezentaw ruhhom b'mod mhux komuni bħala epatite (ara sezzjoni 4.8). Kien hemm rapporti iżolati ta' insuffiċjenza epatika li f'xi każijiet wasslet għal riżultati fatali. Għalhekk, huwa rrakkomandat li jsir eżami perjodik tal-funzjoni tal-fwied. Gefitinib għandu jintuża b'kawtela fil-preżenza ta' tibdil hafif għal moderat fil-funzjoni tal-fwied. Jekk it-tibdil ikun sever għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif.

Indeboliment fil-funzjoni tal-fwied minhabba ċirrozi jwassal għal zieda fil-koncentrazzjoni ta' gefitinib fil-plasma (ara sezzjoni 5.2).

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra

Sustanzi li jżidu l-attività ta' CYP3A4 jistgħu jżidu l-metabolismu ta' gefitinib u jnaqqsu l-koncentrazzjoni ta' gefitinib fil-plasma. Għalhekk amministrazzjoni kongunta ta' sustanzi li jżidu l-attività ta' CYP3A4 (bħal; phenytoin, carbamazepine, rifampicin, barbiturati jew preparazzjonijiet mill-hxejjex li fihom St John's Wort/*Hypericum perforatum*) jistgħu jnaqqsu mill-effikaċja tal-kura u għandhom jiġu evitati (ara sezzjoni 4.5)

F'pazjenti individwali li għandhom ġenotip ta' metabolizmu dgħajfef ta' CYP2D6, il-kura b'inibitur potenti ta' CYP3A4 tista' jwassal għal zidiet fil-livelli ta' gefitinib tal-plasma. Fil-bidu tal-kura b'inibitur CYP3A4, il-pazjenti għandhom jiġu segwiti mill-qrib għal reazzjonijiet avversi ta' gefitinib (ara sezzjoni 4.5).

Xi pazjenti li kienu qed jieħdu warfarin flimkien ma' gefitinib ġew osservati li kellhom il-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) għoli u/jew xi episodju ta' fsada (ara sezzjoni 4.5). Pazjenti li jieħdu l-warfarina u gefitinib fl-istess hin iridu jiġu ċċekkjati regolarment għal tibdil fil-Prothrombin Time (PT) jew l-INR.

Prodotti mediċinali li jgħollu b'mod sinifikanti u sostnut il-pH gastriku, bħal inibituri proton-pump u antagonisti ta' H_2 jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibilità u l-koncentrazzjonijiet fil-plasma ta' gefitinib u b'hekk tonqos l-effikaċja. Jekk antaċidi jittieħdu regolarment qrib il-hin li jittieħed gefitinib jista' jkollhom effett simili (ara sezzjoni 4.5 u 5.2).

Dejta minn provi kliniċi ta' fazi II, fejn gefitinib u vinorelbine intużaw f'daqqa, tindika li gefitinib jista' jzid l-effett newtopeniku ta' vinorelbine.

Lactose

IRESSA fih il-lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, defiċjenza ta' lactose totali jew malassorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Sodium

IRESSA fi h inqas minn 1 mmol (23 mg) ta' sodium għal kull pillola, għalhekk jista' jitqies li huwa essenzjalment "mingħajr sodium".

Prekawzjonijiet ohra għall-użu

Il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir sabiex jiehdu parir ta' tabib minnufih jekk jesperjenzaw dijarrea qawwija jew persistenti, dardir, rimettar jew anoressija għax dawn jistgħu jwasslu għal deidrazzjoni. Wiehed irid jiehu hsieb dawn is-sintomi kif inhu klinikament xieraq (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti li jkollhom sinjali u sintomi li jindikaw keratite bħal każijiet akuti jew li jaggravaw ta': infjammazzjoni fl-għajnejn, dmugħ, sensitività għad-dawl, vista mċajpra, ugiġh fl-għajnejn u/jew għajnejn homor għandhom jiġu referuti minnufih għal speċjalista tal-għajnejn.

Jekk dijanjosi ta' keratite ulċerattiva tkun konfermata, kura b'gefitinib għandha titwaqqaf għal ftit, u jekk is-sintomi ma jgħaddux, jew jekk is-sintomi jerġgħu jfegġu meta gefitinib jerġa' jinbeda, għandu jitqies twaqqif għal kollox.

Fi prova ta' fazi I/II li tistudja l-użu ta' gefitinib u radjazzjoni f'pazjenti pedjatriċi li għadu kif instabiltilhom glijoma fiz-zokk ċentrali tal-mohħ jew glijoma malinna supratentorjali mhux imneħhija kompletament ġew irrappurtati 4 każijiet (1 fatali) ta' emorraġija tas-Sistema Ċentrali Nervuża (CNS, Central Nervous System) fost il-45 pazjent reġistrat. Każ iehor ta' emorraġija tas-CNS ġie rrappurtat f'tifel b'ependjomoma waqt prova b'gefitinib wahdu. Żieda fir-riskju ta' emorraġija ċerebrali f'pazjenti adulti b'NSCLC li jkunu qed jirċievu gefitinib ma gietx stabbilita.

Perforazzjoni gastrointestinali giet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jiehdur gefitinib. F'hafna każijiet din hija assoċjata ma' fatturi oħrajn magħrufa ta' riskju, li jinkludu tehid flimkien ma' mediċini oħra bħal steroidi jew NSAIDS, storja preċedenti ta' ulċerazzjoni tal-GI, età, tipjip jew metastasi tal-imsaren fil-postijiet ta' perforazzjoni.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Il-metabolizmu ta' gefitinib isir permezz ta' isoenzima P450 cytochrome CYP3A4 (predominanti) u permezz ta' CYP2D6.

Sustanzi attivi li jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' gefitinib fil-plasma

Studji *in vitro* urew li gefitinib huwa sottostrat ta' p-glycoprotein (Pgp). Dejta disponibbli ma tissuggerixxi l-ebda konsegwenza klinika għal din is-sejba *in vitro*.

Sustanzi li jinibixxu CYP3A4 jistgħu jnaqqsu t-tneħhija ta' gefitinib. Meta jingħata flimkien ma' inibituri qawwija tal-attività ta' CYP3A4 (eż. ketoconazole, posaconazole, voriconazole, inibituri tal-protease, clarithromycin, telithromycin) jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' gefitinib fil-plasma. Iż-żieda tista' tkun klinikament relevanti peress li r-reazzjonijiet avversi huma relatati mad-doża u l-esponiment. Iż-żieda tista' tkun akbar f'pazjenti individwali li għandhom il-ġenotip metabolizmu dgħajjef CYP2D6. Kura minn qabel b'itraconazole (inibitur qawwi ta' CYP3A4) irriżultat f'żieda ta' 80% fl-AUC medja ta' gefitinib f'voluntiera b'saħħithom. F'sitwazzjonijiet ta' kura flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4, il-pazjent għandu jiġi osservat mill-qrib għal reazzjonijiet avversi ta' gefitinib.

Ma hemmx dejta ta' meta jingħata flimkien ma' inibituri ta' CYP2D6, iżda inibituri qawwija ta' din l-enzima jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' gefitinib fil-plasma ta' metabolizzaturi estensivi ta' CYP2D6, b'darbtejn (ara sezzjoni 5.2). Jekk tkun inbdiet kura flimkien ma' inibittur qawwi ta' CYP2D6, il-pazjent għandu jiġi osservat mill-qrib għal reazzjonijiet avversi.

Sustanzi attivi li jistgħu inaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' gefitinib fil-plasma

Sustanzi li jhegġu attività ta' CYP3A4 jistgħu jżidu l-metabolizmu u jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' gefitinib fil-plasma u b'hekk inaqqsu l-effikaċja ta' gefitinib. Prodotti mediċinali li jingħataw flimkien

u li jinduċu CYP3A4 (eż phenytoin, carbamazepine, rifampicina, barbiturati u St. John's wort/*Hypericum perforatum*) għandhom jiġu evitati. Kura minn qabel b'rifampicina (induttur qawwi ta' CYP3A4) f'voluntiera b'saħħithom naqqas l-AUC medja ta' gefitinib bi 83 % (ara sezzjoni 4.4)

Sustanzi li jikkawżaw zieda sinifikanti u sostnuta fil-pH gastriku jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' gefitinib fil-plasma u b'hekk inaqqsu l-effikaċja ta' gefitinib. Dozi għoljin ta' antacidi li jaħdmu għal żmien qasir jista' jkollhom l-istess effett jekk jittiehdu regolarment u qrib il-hin li jinghata gefitinib. Meta gefitinib jinghata ma' ranitidine f'doża li tikkawża elevazzjoni sostnuta tal-pH gastriku ta' ≥ 5 dan irriżulta fi tnaqqis tal-AUC medja ta' gefitinib ta' 47 % f'voluntiera b'saħħithom (ara sezzjoni 4.4 u 5.2)

Sustanzi attivi li jista' jkollhom il-konċentrazzjonijiet fil-plasma alterati minn gefitinib

Studji in vitro urew li gefitinib għandu potenzjal limitat sabiex jinibixxi CYP2D6. Fi prova klinika f'pazjenti, gefitinib inghata ma' metoprolol (sottostrat ta' CYP2D6). Dan irriżulta f'zieda ta' 35% fl-esponiment għal metoprolol. Zieda bħal din tista' tkun potenzjalment rilevanti għal substrati ta' CYP2D6 b'indici terapewtiku dejjaq. Meta jiġi kkunsidrat l-użu ta' sottostrati ta' CYP2D6 ma' gefitinib, għandu jkun ikkunsidrat tiddil fid-doża tas-sottostrat ta' CYP2D6 speċjalment għal prodotti b'indici terapewtiku dejjaq.

Gefitinib jinibixxi l-proteina trasportatur BCRP *in vitro* iżda r-relevanza klinika ta' din is-sejba mhix magħrufa.

Interazzjonijiet potenzjali oħra

Zieda fl-INR u/jew xi episodju ta' telf ta' demm ġew irrapportati f'xi pazjenti li jiehdu l-warfarina (ara sezzjoni 4.4)

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa ta' età li fiha jista' jkollhom it-tfal

Nisa ta' età li fiha jista' jkollhom it-tfal għandhom jinghataw parir biex ma johorgux tqal waqt il-kura.

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' gefitinib f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Il-potenzjal ta' riskju fuq il-bniedem mhux magħruf. IRESSA ma għandux jintuża waqt it-tqala sakemm mhux strettament neċessarju.

Treddigh

Mhux magħruf jekk gefitinib jiġix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Gefitinib u l-metaboliti tiegħu akkumulaw fil-halib ta' firien li qed iredgħu (ara sezzjoni 5.3). Gefitinib hu kontra-indikat waqt it-treddigh u għalhekk it-treddigh għandu jitwaqqaf waqt li qed jirċievu l-kura b'gefitinib (ara sezzjoni 4.3)

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Waqt kura b'gefitinib, gie rappurtat nuqqas ta' enerġija. Għalhekk daww il-pazjenti li jhossu dan is-sintomu għandhom joqogħdu attenti meta jsuqu jew ihaddmu l-magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Minn dejta miġbura minn provi kliniċi ta' fażi III, ISEL, INTEREST u IPASS (2462 pazjent ikkurati b'IRESSA) l-aktar reazzjonijiet avversi (ADRs) li ġew irrappurtati l-aktar spiss, f'aktar minn 20% tal-pazjenti huma dijarrea u reazzjonijiet fil-ġilda (inkluż raxx, ponot, ġilda xotta u ħakk). Ġeneralment reazzjonijiet avversi tal-medicina jseħħu fl-ewwel xahar tal-kura u huma ġeneralment reversibbli. Madwar 8% tal-pazjenti kellhom ADR qawwi (kriterji ta' tossiċità komuni (CTC, common toxicity criteria) grad 3 jew 4). Madwar 3% tal-pazjenti waqqfu l-kura minħabba xi reazzjoni avversa tal-medicina.

Mard interstizjali tal-pulmun (ILD) seħħ f'1.3% tal-pazjenti, bosta drabi qawwi (CTC livell 3-4). Ġew irrappurtati każijiet li rriżultaw f'imwiet.

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Il-profil ta' sigurtà pprezentat f'Tabella 1 huwa bbażat fuq programm ta' żvilupp kliniku u esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq b'gefitinib. Reazzjonijiet avversi kienu assenjati skont il-kategoriji tal-frekwenza f'Tabella 1 fejn possibbli bbażati fuq l-inċidenza ta' rapporti ta' avvenimenti avversi komparabbli miġbura f'sett ta' dejta minn provi kliniċi ta' fażi III ISEL, INTEREST u IPASS (2462 pazjent ikkurat b'IRESSA).

Il-frekwenzi ta' kif iseħħu l-effetti mhux mixtieqa huma definiti bħala: komuni hafna (>1/10); komuni ($\geq 1/100$ sa <1/10); mhux komuni (>1/1,000 sa <1/100); rari (>1/10,000 sa <1/1000); rari hafna (<1/10,000), mhux magħrufa (ma tistax tiġi stmata minn dejta disponibbli)

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 1 Reazzjonijiet Avversi

Reazzjonijiet avversi skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni hafna	Anoressija, hafifa jew moderata (CTC grad 1 jew 2)
Disturbi fl-ġhajnejn	Komuni	Konguntivite, blefarite, u ġhajnejn xotti*, l-aktar ħfief (CTC grad 1)
	Mhux komuni	Erozzjoni tal-kornea, riversibbli u f'xi każijiet ix-xagħar tal-ġhajnejn ma jikbix kif suppost
		Keratite (0.12%)
Disturbi vaskulari	Komuni	Emorraġija, bħal epistassi u ematurja
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni	Mard interstizjali tal-pulmun (1.3 %), bosta drabi qawwi (CTC grad 3-4). Ġew irrappurtati każijiet li kienu fatali
Disturbi gastro-intestinali	Komuni hafna	Dijarrea, l-aktar hafifa jew moderata (CTC grad 1 jew 2)
		Rimettar, l-aktar hafif jew moderat (CTC grad 1 jew 2)
		Dardir, l-aktar hafif (CTC grade 1) Stomatite ta' predominanza hafifa (CTC grad 1)
	Komuni	Deidrazzjoni, li tirriżulta mid-dijarrea, dardir, rimettar jew anoressija
		Ħalq xott *, ta' predominanza hafifa (CTC grad 1)

	Mhux komuni	Pankreatite
		Perforazzjoni gastrointestinali
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni hafna	Židiet hfief jew moderati ta' alanine aminotransferase
	Komuni	Židiet hfief jew moderati ta' aspartate aminotransferase Židiet hfief jew moderati ta' bilirubin totali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Mhux komuni	Epatite**
	Komuni hafna	Reazzjonijiet fil-ġilda, l-aktar hfief jew moderati (CTC grad 1 jew 2) raxx bil-ponot, b'xi ffit hakk u ġilda xotta, jinkludu qsim fil-ġilda, u xi tbajja' ħomor
	Komuni	Disturbi fid-dwiefer
		Alopeċja
Rari	Kundizzjonijiet fejn johorġu l-imsiemer inkluż nekrolizi tossika tal-ġilda, sindrome ta' Stevens Johnson u eritema multiforme	
		Vaskulite tal-ġilda
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni	Žieda fil-livelli ta' kreatina fid-demmm mingħajr sintomi
		Proteina fl-awrina
		Ċistite
Rari	Ċistite emorragika	
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni hafna	Nuqqas ta' enerġija, bi predominanza hafifa (CTC grad 1)
	Komuni	Deni

Il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina relatati ma' valuri tal-laboratorju li huma abnormali, hija bbażata fuq pazjenti b'tidbil minn linja bażi ta' 2 jew aktar fil-grad CTC skont parametri tal-laboratorju rilevanti.

* Din ir-reazzjoni avversa tista' sseħħ ma' kundizzjonijiet ohra ta' nixfa (l-aktar reazzjonijiet tal-ġilda) li ntwerew b'gefitinib.

**Din tinkludi rapporti izolati ta' indeboliment tal-fwied li f'xi każijiet wassal għal riżultati fatali.

Mardinterstizjali tal-pulmun (ILD)

Fil-provi INTEREST, l-inciċenza ta' avvenimenti ta' tip ILD kienet ta' 1.4% (10) pazjenti fil-grupp gefitinib versus 1.1 % (8) pazjenti fil-grupp docetaxel. Avveniment wiehed tat-tip interstizjali tal-pulmn kien fatali u dan seħħ f'pazjent li ngħata gefitinib.

Fil-prova ISEL, l-inciċenza ta' avvenimenti ta' tip ILD fil-popolazzjoni kollha kien bejn wiehed u iehor ta' 1% fiż-żewġ fergħat ta' kura. Il-maġġoranza ta' avvenimenti ta' tip ILD rrapportati kienu minn pazjenti ta' oriġini Ażjatika u l-inciċenza ta' ILD f'pazjenti ta' oriġini Ażjatika li rċeew kura b'gefitinib u placebo kienu bejn wiehed u iehor ta' 3 u 4% rispettivament. Avveniment wiehed tat-tip ILD kien fatali, u dan seħħ f'pazjent li rċieva placebo.

Fi studju ta' sorveljanza ta' wara tqeghid fis-suq fil-Ġappun (3350 pazjent) ir-rata ta' avvenimenti ta' ILD f'pazjenti li ngħataw gefitinib kien ta' 5.8%. Il-proporzjon ta' avvenimenti ta' tip ILD li kellhom riżultat fatali kien 38.6%

Fi prova klinika ta' fazi III open label (IPASS) f'1217-il pazjent fejn IRESSA tqabblat ma' kimoterapija doppja b'carboplatin/paclitaxel bħala l-ewwel kura f'pazjenti b'NSCLC fl-Asja, l-inċidenza ta' avvenimenti tat-tip ILD kienet ta' 2.6% fil-fergħa tal-kura b'IRESSA meta mqabbel ma' 1.4% fil-fergħa tal-kura carboplatin/paclitaxel.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx kura speċifika f'każ ta' doża eċċessiva ta' gefitinib. Madankollu, fi provi kliniċi ta' fazi I, numru limitat ta' pazjenti ngħataw doži sa 1000 mg kuljum. Giet osservata żieda fl-ammont u l-frekwenza ta' xi whud mir-reazzjonijiet avversi, l-iktar dijarrea u raxx fil-ġilda. Reazzjonijiet avversi assoċjati ma' doża eċċessiva għandhom jiġu kkurati għas-sintomi; b'mod partikolari f'każi ta' dijarrea severa din trid tiġi kkurata kif klinikament indikat. Fi studju wiehed numru limitat ta' pazjenti ġew ikkurati kull ġimgħa b'doži minn 1500 mg sa 3500 mg. F'dan l-istudju l-esponiment għal IRESSA ma żdiedx ma' żieda fid-doża, l-avvenimenti avversi kienu l-aktar ħfief sa moderati fis-severità, u kienu konsistenti mal-profil magħruf ta' sigurtà ta' IRESSA.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: aġenti antineoplastiċi, inibituri tal-proteina kinasi; Kodiċi ATC: L01XE02

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Il-fattur għat-tiġdid epidermiku (EGF) u r-riċettur tiegħu (EGFR[HER1; ErbB1]) kienu identifikati bħala l-fatturi prinċipali fil-proċess ta' tkabbir u proliferazzjoni ta' ċelloli normali u dawk tal-kanċer. Mutazzjoni li tikkawża attivazzjoni ta' EGFR, f'ċellola tal-kanċer hija fattur importanti fil-promozzjoni għat-tkabbir taċ-ċelloli tat-tumur, biex twaqqaf l-apoptozi, iżżid il-produzzjoni ta' fatturi anġjoġeniċi u biex tiffaċilita l-proċess ta' metastasi.

Gefitinib huwa inibitur selettiv tal-molekuli żgħartar-reċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali tyrosine kinase u huwa kura effettiva għal pazjenti b'tumuri b'mutazzjonijiet attivanti tad-domain ta' EGFR tyrosine kinase irrispettivament mil-linja ta' terapija. Ma ntweriet l-ebda attività ta' rilevanza klinika f'pazjenti b'tumuri li ma jattivawx mutazzjoni ta' EGFR

Il-mutazzjonijiet komuni li jattivaw l-EGFR (thassir ta' Exon 19; L858R) għandhom dejta ta' rispons robusta li tappoġġja s-sensittività għal gefitinib; pereżempju HR ta' sopravivenza mingħajr progressjoni (95% CI) ta' 0.489 (0.336, 0.710) għal gefitinib vs. kimoterapija doppja [WJTOG3405]. Id-dejta ta' rispons ta' gefitinib hija iktar rari f'pazjenti li t-tumuri tagħhom fihom il-mutazzjonijiet inqas komuni; id-dejta disponibbli tindika li G719X, L861Q u S768I huma mutazzjonijiet sensitizzanti; u T790M waħdu jew inserzjonijiet ta' Exon 20 waħidhom huma mekkaniżmi ta' reżistenza.

Reżistenza

Il-biċċa l-kbira tat-tumuri NSCLC b' mutazzjonijiet ta' EGFR kinase li jissensitizzaw eventwalment jiżviluppaw reżistenza għall-kura b' IRESSA, bi żmien medjan għall-progressjoni tal-marda ta' sena. F' madwar 60% tal-każijiet, ir-reżistenza hija assoċjata ma' mutazzjoni T790M sekondarja li għaliha TKIs tal-EGFR immirati għal T790M jistgħu jitqiesu bħala għażla ta' kura li jmiss. Mekkanizmi potenzjali oħra ta' reżistenza li kienu rrapportati wara l-kura b' aġenti li jimblokkaw is-sinjali tal-EGFR jinkludu: sinjalari *bypass* bħall-amplifikazzjoni tal-ġeni HER2 u MET u mutazzjonijiet PIK3CA. Qlib fenotipiku għal kanċer tal-pulmun ta' ċellula żghira kien ukoll irrappurtat f' 5-10% tal-każijiet.

DNA tat-Tumur Ċirkolanti (ctDNA)

Fil-prova tal-IFUM, l-istatus ta' mutazzjoni ġie vvalutat f' kampjuni ta' tumuri u ta' ctDNA miksubin mill-plasma, permezz tal-kitt Therascreen EGFR RGQ PCR (Qiagen). Kemm il-kampjuni tas-ctDNA kif ukoll dawk tat-tumur kienu evalwabbli għal 652 pazjent minn 1060 eżaminati. Ir-rata ta' rispons objettiv (ORR - objective response rate) f' dawk il-pazjenti li kienu pożittivi għal mutazzjoni tat-tumur u tas-ctDNA kienet ta' 77% (95% CI: 66% sa 86%) u f' dawk li kienu pożittivi għal mutazzjoni tat-tumur biss kienet 60% (95% CI: 44% sa 74%).

Tabella 2: Sommarju tal-istatus ta' mutazzjoni tal-linja bażi għall-kampjuni ta' tumuri u ctDNA fil-pazjenti skrinjati kollha evalwabbli għaž-żewġ kampjuni.

Miżura	Definizzjoni	Rata IFUM % (CI)	IFUM N
Sensittività	Proporzjon ta' tumuri M+ li huma M+ minhabba ctDNA	65.7 (55.8, 74.7)	105
Speċifità	Proporzjon ta' tumuri M- li huma M- minhabba ctDNA	99.8 (99.0, 100.0)	547

Din id-dejta hija konsistenti ma' analizi esploratorja ta' subgrupp Ġappuniż ppjanata minn qabel f' IPASS (Goto 2012). F' dak l-istudju, intuża ctDNA miksub minn serum, mhux mill-plasma għal analizi tal-mutazzjoni ta' EGFR permezz ta' Kitt ta' Test ta' Mutazzjoni ta' EGFR (DxS) (N= 86). F' dak l-istudju, is-sensittività kienet ta' 43.1 %, l-ispeċifità kienet ta' 100 %.

Effikaċja klinika u sigurtà

Kura tal-ewwel linja

L-istudju IPASS tal-ewwel linja tal-fażi III, fejn il-pazjenti ntagħzlu b' mod arbitrarju sar f' pazjenti fl-Asja¹ li kellhom NSCLC ta' istoloġija ta' adenokarcinoma avanzat (stadju IIIB jew IV), li kienu jpejpu xi f' it (waqfu jpejpu ≥ 15 -il sena ilu u pejpu ≤ 10 snin pakkett) jew li qatt ma pejpu (ara Tabella 3).

¹ Iċ-Ċina, Hong Kong, l-Indonesja, il-Ġappun, il-Malasja, il-Filippini, Singapor, it-Tajwan u t-Tajlandja

Tabella 3 Riżultati tal-effikaċja għal gefitinib versus carboplatin/paclitaxel mill-istudju IPASS

Popolazzjoni	N	Rati Ogġettivi tar-rispons u CI ta' 95% għad-differenza bejn it-trattamenti ^a	L- <i>endpoint</i> primarju Sopravivenza mingħajr progressjoni ^{a,b}	Sopravivenza totali ^{a,b}
Totali	1217	43.0% vs 32.2% [5.3%,16.1%]	HR 0.74 [0.65-0.85] 5.7m vs 5.8m p<0.0001	HR 0.90 [0.79-1.02] 18.8m vs 17.4m P=0.1087

Popolazzjoni	N	Rati Oggettivi tar-rispons u CI ta' 95% għad-differenza bejn it-trattamenti ^a	L-endpoint primarju Sopravivenza minghajr progressjoni ^{a,b}	Sopravivenza totali ^{ab}
Mutazzjoni pozittiva għall-EGFR	261	71.2% vs 47.3% [12.0%,34.9%]	HR 0.48 [0.36-0.64] 9.5m vs 6.3m p<0.0001	HR 1.00 [0.76-1.33] 21.6 m vs 21.9 m
Mutazzjoni negattiva għall-EGFR	176	1.1% vs 23.5% [-32.5%, -13.3%]	HR 2.85 [2.05-3.98] 1.5m vs 5.5m p<0.0001	HR 1.18 [0.86-1.63] 11.2 m vs 12.7 m
Mutazzjoni ta' EGFR- mhux maghruf	780	43.3% vs 29.2% [7.3%, 20.6%]	HR 0.68 [0.58 sa 0.81] 6.6 m vs 5.8 m P<0.0001	HR 0.82 [0.70 sa 0.96] [8.9 m vs 17.2 m]

^a Il-valuri preżentati huma għal IRESSA versus carboplatin/paclitaxel.

^b “m” hija l-medja f'xhur. Numri fil-parentesi kwadri huma 95 % confidence intervals għal HR

N Numru ta' pazjenti lli ntagħzlu b'mod arbitrarju.

HR Hazard ratio (hazard ratios <1 jiffavurixxu IRESSA)

Ir-riżultati tal-kwalità tal-hajja kienu differenti skont l-istat ta' mutazzjoni ta' EGFR. F'dawk il-pazjenti li kellhom mutazzjoni pozittiva ta' EGFR, aktar pazjenti kkurati b'IRESSA esperjenzaw titjib fil-kwalità tal-hajja u fis-sintomi tal-kanċer tal-pulmun meta mqabbel ma' carboplatin/paclitaxel (ara Tabella 4)

Tabella 4 Riżultati tal-kwalità tal-hajja għal gefitinib versus carboplatin/paclitaxel mill-istudju IPASS

Popolazzjoni	N	FACT-L QoL rata ta' titjib ^a (%)	LCS rata ta' titjib tas-sintomu ^a (%)
Totali	1151	(48.0% vs 40.8%) p=0.0148	(51.5% vs 48.5%) p=0.3037
Mutazzjoni pozittiva ta' EGFR	259	(70.2% vs 44.5%) p<0.0001	(75.6% vs 53.9%) p=0.0003
Mutazzjoni negattiva ta' EGFR	169	(14.6% vs 36.3%) p=0.0021	(20.2% vs 47.5%) p=0.0002

Ir-riżultati tal-indiċi tar-riżultat tal-prova (*Trial outcome index*) kienu favur ir-riżultati ta' FACT-L u LCS

^a Valuri ppreżentati huma għal IRESSA versus carboplatin/paclitaxel.

N Numru ta' pazjenti li setgħu jigu evalwati fl-analizi għal kwalità tal-hajja

QoL Kwalità tal-hajja (*Quality of life*)

FACT-L Functional assessment of cancer therapy-lung (Valutazzjoni funzjonali ta' terapija kontra l-kanċer – pulmun)

LCS Lung cancer subscale (Sottoskala tal-kanċer tal-pulmun)

Fil-provi IPASS, IRESSA uriet PFS, ORR, QoL u serħan mis-sintomi superjuri bl-ebda differenza sinifikanti fis-sopravivenza totali meta mqabbla ma' carboplatin/paclitaxel f'pazjenti li ma kinux ikkurati minn qabel, b'NSCLC lokalment avvanzat jew metastatiku, li t-tumuri kienu jattivaw mutazzjonijiet ta' EGFR tyrosine kinase.

Pazjenti kkurati minn qabel

L-istudju INTEREST ta' faži III fejn il-pazjenti ntagħzlu b'mod arbitrarju sar f'pazjenti NSCLC lokalment avvanzat jew metastatiku, li qabel kienu rċievew kimoterapija bbażata fuq il-platinu. Fil-popolazzjoni totali ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti, osservata bejn gefitinib u docetaxel (75 mg/m²) għal sopravivenza totali, sopravivenza mingħajr progressjoni u rati oġġettivi tar-rispons (ara Tabella 5)

Tabella 5 Rizultati tal-effikaċja għal gefitinib versus docetaxel mill-istudju INTEREST

Popolazzjoni	N	Rati Oġġettivi tar-rispons u CI ta' 95% għad-differenza bejn it-trattamenti	Sopravivenza mingħajr progressjoni ^{ab}	L-endpoint primarju għal sopravivenza totali ^{ab}
Totali	1466	9.1% vs 7.6% [-1.5%, 4.5%]	HR 1.04 [0.93, 1.18] 2.2m vs 2.7m p=0.4658	HR 1.020 [0.905,1.150] ^c 7.6m vs 8.0m p=0.7332
Mutazzjoni pozittiva ta' EGFR	44	42.1% vs 21.1% [-8.2%, 46.0%]	HR 0.16 [0.05,0.49] 7.0m vs 4.1m p=0.0012	HR 0.83 [0.41,1.67] 14.2m vs 16.6m p=0.6043
Mutazzjoni negattiva ta' EGFR	253	6.6% vs 9.8% [-10.5%, 4.4%]	HR 1.24 [0.94, 1.64] 1.7m vs 2.6m p=0.1353	HR 1.02 [0.78,1.33] 6.4m vs 6.0m p=0.9131
Ażjatiċi ^c	323	19.7% vs 8.7% [3.1%, 19.2%]	HR 0.83 [0.64, 1.08] 2.9m vs 2.8m p=0.1746	HR 1.04 [0.80,1.35] 10.4m vs 12.2m p=0.7711
Mhux Azjatiċi	1143	6.2% vs 7.3% [-4.3%, 2.0%]	HR 1.12 [0.98,1.28] 2.0m vs 2.7m p=0.1041	HR 1.01 [0.89,1.14] 6.9m vs 6.9m p=0.9259

a Valuri pprezentati huma għal IRESSA versus docetaxel.

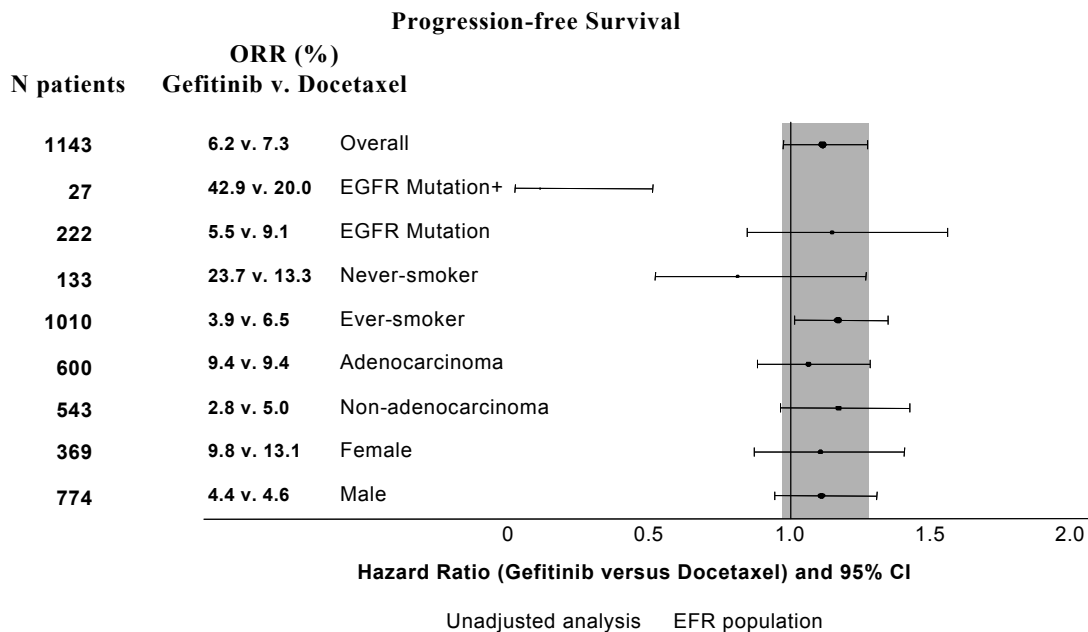
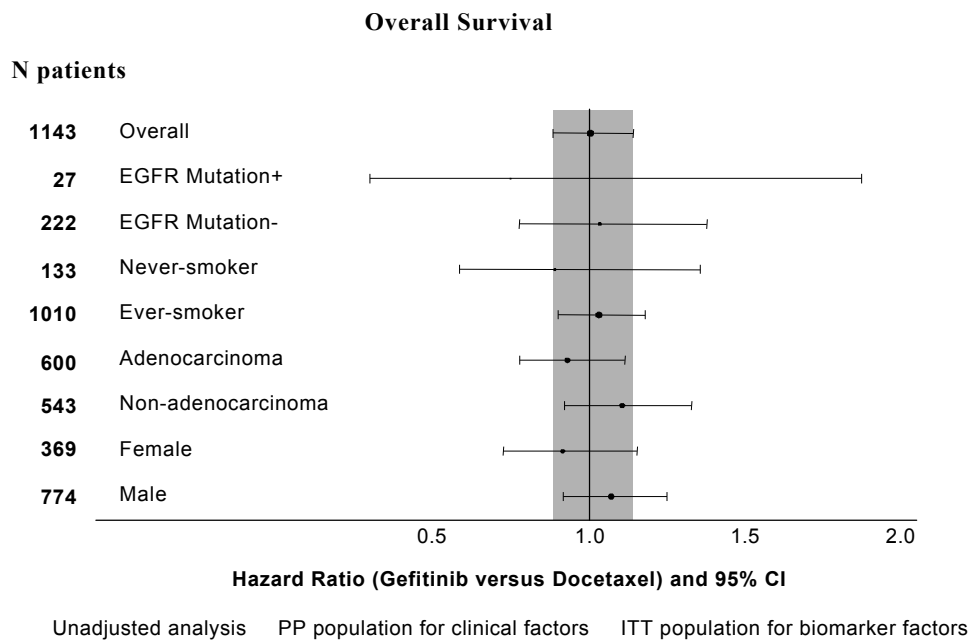
b "m" hija l-medja f'xhur. Numri fil-parentesi kwadri huma 96% intervall ta' fiduċja (*confidence interval*) għal sopravivenza totali HR fil-popolazzjoni totali, jew inkella 95% intervall ta' fiduċja għal HR

c Intervall ta' fiduċja kompletament taħt il-margini ta' non-inferjorità ta' 1.154

N Numru ta' pazjenti li ntagħzlu b'mod każwali randomizzati.

HR Proporzjon ta' periklu (*hazard ratio*) (proporzjonijiet ta' periklu <1 jiffavorixxu IRESSA)

Figuri 1 u 2 Riżultati tal-effikaċja fis-sottogruppi ta' pazjenti mhux-Asjatiċi fl-istudju INTEREST
(N pazjenti = Numru ta' pazjenti li ntagħzlu b'mod arbitrarjurandomizzati)



L-istudju ISEL ta' fażi III fejn il-pazjenti ntagħzlu b'mod arbitrarju sar f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun mhux ta' ċellola zghira, avvanzat li qabel kienu rċieview 1 jew 2 kuri ta' kimoterapija u li kienu refrattorji jew intolleranti għall-aktar kors ta' kura riċenti tagħhom. Gefitinib flimkien mal-aħjar kura ta' sostenn tqabbel ma' placebo flimkien mal-aħjar kura ta' sostenn. IRESSA ma tawlitx is-sopravivenza fil-popolazzjoni totali. Ir-riżultat ta' sopravivenza varja skont l-istat ta' tipjip u l-etniċità (ara Tabella 6)

Tabella 6 Rizultati tal-effikaċja għal gefitinib versus placebo mill-istudju ISEL

Popolazzjoni	N	Rati oġġettivi tar-rispons u CI ta' 95% għad-differenza bejn il-kuri	Hin għal falliment fil-kura ^{ab}	Sopravivenza Totali tal-endpoint primarju ^{abc}
Totali	1692	8.0% vs 1.3% [4.7%,8.8%]	HR 0.82 [0.73,0.92] 3.0m vs 2.6m p=0.0006	HR 0.89 [0.77, 1.02] 5.6m vs 5.1m p=0.0871
Mutazzjoni pożittiva ta' EGFR	26	37.5 % vs 0 % [-15.1 %, 61.4 %]	HR 0.79 [0.20,3.12] 10.8m vs 3.8m p=0.7382	HR NC NR vs 4.3m
Mutazzjoni negattiva ta' EGFR	189	2.6% vs 0% [-5.6%, 7.3%]	HR 1.10 [0.78,1.56] 2.0m vs 2.6m p=0.5771	HR 1.16 [0.79, 1.72] 3.7m vs 5.9m p=0.4449
Qatt ma pejjepp	375	18.1% vs 0% [12.3%,24.0%]	HR 0.55 [0.42,0.72] 5.6m vs 2.8m p<0.0001	HR 0.67 [0.49, 0.92] 8.9m vs 6.1m p=0.0124
Dejjem kien ipejjepp	1317	5.3% vs 1.6% [1.4%,5.7%]	HR 0.89 [0.78,1.01] 2.7m vs 2.6m p=0.0707	HR 0.92 [0.79, 1.06] 5.0m vs 4.9m p=0.2420
Ażjatiċi ^d	342	12.4% vs 2.1% [4.0%, 15.8%]	HR 0.69 [0.52,0.91] 4.4m vs 2.2m p=0.0084	HR 0.66 [0.48, 0.91] 9.5m vs 5.5m p=0.0100
Mhux Ażjatiċi	1350	6.8% vs 1.0% [3.5%, 7.9%]	HR 0.86 [0.76,0.98] 2.9m vs 2.7m p=0.0197	HR 0.92 [0.80, 1.07] 5.2m vs 5.1m p=0.2942

a Valuri pprezentati huma għal IRESSA versus placebo.

b “m” huwa medjan f'xhur. Numri fil-parentesi kwadri huma 95% confidence intervals għall-HR

c Log-rank test stratifikat għat-total; inkella l-mudell tal-perikli proporzjonali cox

d Etniċità Ażjatika teskludi pazjenti ta' oriġini Indjana u tirreferi għall-oriġini razzjali tal-grupp tal-pazjent u mhux neccessarjament il-post tat-twelid.

N Numru ta' pazjenti li ntagħżlu b'mod arbitrarju randomizzati

NC Mhux ikkalkolat għas-sopravivenza totali HR peress li n-numru ta' avvenimenti huwa ftit wisq

NR Mhux milhuq

HR Proporzjon ta' periklu (*hazard ratio*) (proporzjonijiet ta' periklu <1 jiffavorixxu IRESSA)

L-istudju IFUM kien studju b'aktar minn centru wiehed, b'fergħa waħda li sar fost pazjenti Kawkaži (n=106) b'NSCLC pożittiva b'mutazzjoni tal-EGFR attivanti, sensitizzanti, biex jikkonferma li l-attività ta' gefitinib hija simili f'popolazzjonijiet Kawkaži u Asjatiċi. L-ORR skont ir-reviżjoni tal-investigatur kienet ta' 70% u l-PFS medjan kien ta' 9.7 xhur. Din id-dejta hija simili għal dik irrapportata fl-istudju IPASS.

Stat ta' mutazzjoni tal-EGFR u karatteristiċi kliniċi

Karatteristiċi kliniċi ta' min qatt ma pejjep, istoloġija ta' adenokarċinoma u ġeneru femminili urew li huma fatturi indipendenti li jwassru l-istatus pożittiv ta' mutazzjoni ta' EGFR f'analizi multivarjanti ta' 786 pazjent Kawkasu minn studji b'gefitinib* (ara t-Tabella 7). Pazjenti Azjatiċi wkoll għandhom inċidenza għolja ta' tumuri b'mutazzjoni-pożittiva tal-EGFR.

Tabella 7 Sommarju tal-analizi ta' rigressjoni loġistika multivarjanti sabiex tidentifika fatturi li indipendentament ibassru l-preżenza ta' tibdil fiċ-ċelloli ta' EGFR f'786 pazjent kawkažu*

Fatturi li jwassru l-preżenza ta' tibdil fiċ-ċelloli ta' EGFR	valur-p	Probabilità ta' tibdil fiċ-ċelloli tal-EGFR	Valur ta' tbsair pożittiv (9.5% tal-popolazzjoni totali għandhom mutazzjoni-pożittiva tal-EGFR (M+))
Stat tat-tipjip	<0.0001	6.5 drabi oghla f'dawk li qatt ma pejpu minn dawk li dejjem pejpu	28/70 (40%) ta' dawk li qatt ma pejpu huma M+ 47/716 (7%) ta' dawk li dejjem pejpu huma M+
Istoloġija	<0.0001	4.4 drabi oghla f'adenokarċinoma milli f'non-adenokarċinoma	63/396 (16%) tal-pazjenti b'istoloġija ta' adenokarċinoma huma M+ 12/390 (3%) tal-pazjenti b'istoloġija ta' non-adenokarċinoma huma M+
Ġeneru	0.0397	1.7 drabi oghla fin-nisa milli fl-irġiel	40/235 (17%) tan-nisa huma M+ 35/551 (6%) tal-irġiel huma M+

*mill-istudji li ġejjin: INTEREST, ISEL, INTACT 1 u 2, IDEAL 1 u 2, INVITE

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Meta jittiehed mill-halq, l-assorbiment ta' gefitinib huwa moderatament bil-mod u l-ogħla konċentrazzjoni ta' gefitinib fil-plasma tidher minn 3 sa 7 sigħat wara li tiġi amministrata. Il-bijodisponibilità medja assoluta hija madwar 59% fil-pazjenti bil-kanċer. L-ikel ma jaffettwax l-assorbiment ta' gefitinib. Minn provi b'voluntiera f'saħħithom, li fihom il-pH tal-istonku nżamm oghla minn pH 5, l-esponiment għal gefitinib naqas b'47%, x'aktarx minhabba tnaqqis fis-solubilità ta' gefitinib fl-istonku (ara sezzjoni 4.4 u 4.5).

Distribuzzjoni

Gefitinib għandu volum medju ta' kif jitqassam fi stat stabbli ta' 1,400 l li jindika tqassim estensiv fil-ġisem. Ir-rabta mal-proteini tal-plasma hija ta' madwar 90%. Gefitinib jingħaqad ma' albumina tas-serum u mal-alpha 1-acid glycoprotein.

Tagħrif *in vitro* jindika li gefitinib huwa substrat għal proteina tat-trasport fil-membrana Pgp.

Bijotrasformazzjoni

Minn tagħrif *in vitro* jidher li CYP3A4 u CYP2D6 huma l-aktar isoenzimi P450 li għandhom x'jaqsmu mal-metaboliżmu li jossida l-gefitinib.

Studji *in vitro* juru li gefitinib jista' jnaqqas l-attività ta' CYP2D6 b'mod limitat.

Minn studji fuq annimali deher li gefitinib ma jzidx l-attività tal-enzimi u ma kienx hemm inibizzjoni sinifikanti tal-attività (*in vitro*) ta' xi enzimi cytochrome P450 oħra.

Gefitinib huwa metabolizzat b'mod estensiv fil-bniedem. Hames metaboliti kienu identifikati kompletament fl-eskrezzjoni u 8 metaboliti fil-plasma. Il-metabolit maġġuri identifikat kien O-desmethyl gefitinib, li huwa 14-il darba anqas qawwi minn gefitinib biex jinibixxi tkabbir taċ-ċellola stimulat minn EGFR u ma għandu l-ebda effett inibitorju fuq it-tkabbir taċ-ċellola tat-tumur fil-ġrieden. Għalhekk ma tantx jista' jkun possibli li din is-sustanza tgħin l-attività klinika ta' gefitinib.

Intwera li l-formazzjoni ta' O-desmethyl gefitinib, *in vitro*, kienet permezz ta' CYP2D6. Il-funzjoni ta' CYP2D6 fl-eliminazzjoni metabolika ta' gefitinib giet evalwata fi prova klinika f'voluntiera b'saħħithom ġenotipati għal status CYP2D6. F'nies b'metaboliżmu mnaqqas ma kienx hemm livelli li setgħu jitkejlu ta' O-desmethyl gefitinib prodotti. Il-livelli ta' esponiment milhuqa għal gefitinib kemm f'dawk b'metaboliżmu estensiv kif ukoll f'dawk b'metaboliżmu mnaqqas, kienu wiesgħin u jidhlu fuq xulxin, iżda l-esponiment medju għal gefitinib kien darbtejn aktar fil-grupp ta' nies b'metaboliżmu mnaqqas. L-ogħla medja ta' esponimenti li tista' tintlaħaq minn individwi mingħajr CYP2D6 attiv tista' tkun klinikament rilevanti peress li l-avvenimenti avversi huma relatati mad-doża u l-esponiment.

Eliminazzjoni

Gefitinib jitneħha l-aktar mal-ippurgar bhala metaboliti. Eliminazzjoni renali ta' gefitinib u l-metaboliti tammonta għal anqas minn 4% tad-doża.

L-eliminazzjoni totali ta' gefitinib mill-plasma hija ta' madwar 500 ml/min u l-medja tal-*half-life* terminali hija ta' 41 siegħa f'pazjenti bil-kanċer. Amministrazzjoni ta' gefitinib darba kuljum tirriżulta f'akkumulazzjoni minn 2 sa 8 darbiet aktar bi stat fiss ta' esponimenti jintlaħaq wara 7 sa 10 doži. Fi stat fiss, konċentrazzjonijiet jiċċirkulaw fil-plasma jinżammu fil-medda ta' bejn 2 u 3 darbiet fuq intervall ta' dożaġġ ta' 24 siegħa.

Popolazzjonijiet speċjali

Minn analiżi ta' dejta farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' pazjenti bil-kanċer, ma kienx hemm l-ebda relazzjoni identifikata bejn konċentrazzjoni mbassra fi stat fiss u l-età tal-pazjent, il-piż, sess, ġens u eliminazzjoni ta' kreatinina (aktar minn 20 mg/l/min).

Indeboliment epatiku

Fi studju open-label ta' fazi I, b'doża waħda ta' gefitinib 250 mg f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif, moderat jew qawwi minhabba ċirrozi (skont il-klassifika Child-Pugh), kien hemm żieda fl-esponiment fil-gruppi kollha meta mqabbel ma' kontrolli f'saħħithom. Giet osservata medja ta' 3.1 aktar fl-esponiment għal gefitinib f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew qawwi. L-ebda pazjent ma kellu kanċer, kollha kellhom ċirrozi u xi wħud kellhom epatite. Din iż-żieda fl-esponiment tista' tkun ta' relevanza klinika peress li l-esperjenzi avversi huma relatati mad-doża u l-esponiment għal gefitinib.

Gefitinib giet evalwat fi prova klinika f'41 pazjent b'tumuri solidi u funzjoni tal-fwied normali, jew indeboliment tal-fwied moderat jew qawwi (klassifikat skont il-linja bażi, gradi ta' *Common Toxicity Criteria* għal AST, alkaline phosphatase u bilirubin) minhabba metastasi fil-fwied. Sar magħruf li wara amministrazzjoni ta' gefitinib 250 mg kuljum, iż-żmien li hadet biex stabbilizzat ruħa, l-eliminazzjoni totali mill-plasma (C_{maxSS}) u esponiment fi stat fiss (AUC_{24SS}) kienu simili għal gruppi ta' pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni tal-fwied moderat jew normali. Dejta minn erba' pazjenti b'indeboliment

tal-fwied sever minhabba metastasi ssuġġeriet li l-esponimenti stabbilizzati f'dawn il-pazjenti huma wkoll simili għal dawk f'pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Reazzjonijiet avversi mhux osservati fi studji kliniċi, iżda osservati fl-annimali, fil-livelli ta' esponiment simili għal livelli ta' esponiment kliniku u ta' rilevanza potenzjali għall-użu kliniku kienu kif ġej:

- Atrofija epiteljali tal-kornea u translucenċi tal-kornea
- Nekrosi papillari renali
- Nekrosi epatoċellulari u infiltrazzjoni eosinofilika u sinusojdali tal-makrofaġi

Dejta minn studji mhux kliniċi (*in vitro*) indikat li gefitinib għandu potenzjal li jinibixxi l-proċess ta' ripolarizzazzjoni tal-potenzjal tal-azzjoni kardijaku (eżempju intervall QT). L-esperjenza klinika ma wrietx assoċjazzjoni kawżali bejn l-estensjoni ta' QT u gefitinib.

Tnaqqis fil-fertilità kien osservat fil-firien nisa b'doża ta' 20 mg/kg/jum

Studji ppubblikati urew li grieden ġenetikament modifikati, mingħajr espressjoni għal EGFR, jesibixxu difetti fl-iżvilupp relatati ma' immaturità epiteljali f'varjetà ta' organi bħall-ġilda, il-passaġġ gastro intestinali u l-pulmun. Meta gefitinib gie amministrat fil-firien waqt organogenezi, ma kien hemm l-ebda effett fuq l-iżvilupp embriju-fetali bl-akbar doża (30 mg/kg/jum), madankollu fil-fenek kien hemm tnaqqis fil-piż fetali b'20 mg/kg/jum u aktar. Fl-ebda speċi ma kien hemm malformazzjonijiet minhabba s-sustanza. Meta amministrat fil-far tul il-ġestazzjoni u t-twelid kien hemm tnaqqis fis-sopravivenza tal-friegħ f'doża ta' 20 mg/kg/jum.

Wara amministrazzjoni b'mod orali ta' gefitinib immarkat C-14 f'firien li qed iredgħu, 14-il jum wara l-hlas, il-konċentrazzjonijiet ta' radjoattività fil-ħalib kienu bejn 11 u 19-il darba oġhla milli fid-demm.

Gefitinib ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku.

Studju karċinogeniku ta' sentejn fil-ġrieden irriżulta f'żieda żgħira iżda statistikament sinifikanti fl-inċidenza ta' adenomi epatoċellulari kemm fi ġrieden nisa u rġiel u emanġjosarkomi mesenteriči b'għoqiedi limfatiċi fi ġrieden nisa bl-oġhla doża (10 mg/kg/jum) biss. Adenomi epatoċellulari ntwerew ukoll fi studju ta' karċinogeniċità ta' sentejn fil-ġrieden, li wera żieda żgħira fl-inċidenza ta' dan fi ġrieden irġiel fid-doża tan-nofs, u kemm fi ġrieden irġiel kif ukoll f'dawk nisa fl-oġhla doża. L-effetti laħqu sinifikat statistiku fil-ġrieden nisa, iżda mhux għall-irġiel. F'livelli ta' mingħajr effett kemm fil-ġrieden u fil-firien ma kien hemm l-ebda margini fl-esponiment kliniku. Ir-relevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhijjex magħrufa.

Ir-riżultati ta' studju fototossiku, *in vitro*, wera li gefitinib jista' jkollu potenzjal fototossiku.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate

Mycrocrystalline cellulose (E460)

Croscarmellase sodium

Povidone (K29-32) (E1201)

Sodium laurilsulfate

Magnesium stearate

Kisja tal-pillola

Hypromellose (E464)

Macrogol 300

Titanium dioxide (E171)

Yellow Iron Oxide (E172)

Red Iron Oxide (E172)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Strixxa tal-PVC/Aluminju mtaqqba li fiha 10 pilloli jew strixxa tal-PVC/Aluminju mhux imtaqqba li fiha 10 pilloli.

Tliet strixxi huma ikkombinati b'fojl tal-aluminju laminat *over-wrap* ġewwa kartuna

Daqs tal-pakkett: 30 pillola miksja b'rita. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB

SE- 151 85 Södertälje

L-Iżvezja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/09/526/001

EU/1/09/526/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 24/06/2009

Data tal-aħhar tiġdid: 23/04/2014

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott.

AstraZeneca UK Limited
Macclesfield
Cheshire SK 10 2NA
Ir-Renju Unit

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-medicini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP miftiehem ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinjifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess hin.

ANNES III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

IRESSA, pilloli tal-250 mg miksija b'rita
gefitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 250 mg gefitinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose u sodium, ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/09/526/001

EU/1/09/526/002

13. NUMRU TAL- LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

iressa

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
STRIXXA TAL-ALUMINJU LAMINATA FLOW WRAP

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

IRESSA pilloli ta' 250 mg
gefitinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

IRESSA 250 mg, pilloli miksija b'rita gefitinib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu IRESSA u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu IRESSA
3. Kif għandek tiehu IRESSA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen IRESSA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu IRESSA u għalxiex jintuża

IRESSA fih is-sustanza attiva gefitinib li tibblokka proteina msejha riċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali (EGFR, epidermal growth factor receptor). Din il-proteina hija involuta fit-tkabbir u t-tixrid taċ-ċelloli tal-kanċer.

IRESSA jintuża fl-adulti għall-kura kontra l-kanċer tal-pulmun ta' ċelloli mhux zġhar. Dan il-kanċer huwa marda fejn ċelloli malinji (kanċer) jiffurmaw fit-tessut tal-pulmun.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu IRESSA

Tihux IRESSA

- jekk inti allergiku għal gefitinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6, ('X' fih IRESSA')
- jekk qed tredda'

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu IRESSA

- jekk int għandek jew kellek xi problemi oħra tal-pulmun. Xi whud minnhom jistgħu jaggravaw waqt il-kura b'IRESSA.
- jekk qatt kellek problemi fil-fwied.

Tfal u adolexxenti

IRESSA mhux indikat fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

Medicini oħra u IRESSA

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar, jew tista' tiehu xi medicini oħra.

B' mod partikolari, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu xi waħda mill-medicini li ġejjin:

- Phenytoin jew carbamazepine (ghall-epilessija)
- Rifampicin (għat-tuberkulozi)
- Itraconazole (għal infezzjonijiet fungali)
- Barbiturati (tip ta' medicina li tintuza għal problemi tal-irqad)
- Medicini mill-hxejjex li fiha St. John's wort (Hypericum perforatum, użat għad dipressjoni u ansjetà)
- Inibituri proton-pump, antagonisti tal-H₂ u anti-aċidi (għal ulċeri, indigestjoni, hruq ta' stonku u biex inaqqsu l-aċidi fl-istonku)

Dawn il-medicini jistgħu jaffetwaw il-mod ta' kif jahdem IRESSA

- Warfarina (sustanza kontra l-koagulazzjoni tad-demem, li ma thallix id-demem jagħqad). Jekk qed tiehu medicina b'din is-sustanza attiva, it-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tagħmel testijiet tad-demem iktar spiss.

Jekk xi wahda minn dawn tapplika għalik, jew jekk m'intix ċert/a, iċċekkja mat-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu IRESSA.

Tqala, treddigh u fertilità

Avża lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina jekk int tqila, tista' toħroġ tqila jew jekk qed tredda'. Huwa rakkomandat li tevita li toħroġ tqila waqt il-kura b'IRESSA, għax IRESSA jista' jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek.

Għas-sigurtà tat-tarbija tiegħek, tihux IRESSA jekk qed tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk thossok għajjen/a waqt li qed tiehu din il-medicina oqgħod attent/a waqt is-sewqan u waqt li tuza għodda jew thaddem magni.

IRESSA fiha lactose

Jekk it-tabib qallek li inti għandek xi intolleranza għal xi forma ta' zokkor, tkellem mat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

IRESSA fiha sodium

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol (23 mg) ta' sodium għal kull doża, għalhekk tista' titqies li hija essenzjalment "mingħajr sodium".

3. Kif għandek tiehu IRESSA

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

- Id-doża rakkomandata hija pillola ta' 250 mg kuljum.
- Hu l-pillola madwar l-istess hin ta' kull gurnata.
- Tista' tiehu l-pillola mal-ikel jew mingħajr ikel.
- Tihux anti-aċidi (biex tnaqqas il-livell tal-aċidu fl-istonku) sagħtejn qabel jew siegħa wara li tiehu IRESSA.

Jekk għandek problema sabiex tibra' l-pillola, dewwibha f'nofs tazza ilma (mhux bil-gass). Tużax likwidi oħra. Tfarraxx il-pillola. Ħawwad l-ilma sakemm il-pillola tinħall. Din tista' tiehu madwar 20 minuta. Ixrob il-likwidu minnufih. Biex taċċerta ruhek illi xrobt il-medicina kollha, lahlah sew it-tazza b'nofs tazza ilma u ixrobha.

Jekk tiehu IRESSA aktar milli suppost

Jekk tiehu aktar pilloli milli suppost, kellem tabib jew spizjar minnufih.

Jekk tinsa tiehu IRESSA

X'tagħmel jekk tinsa tiehu pillola jiddependi kemm ikun baqagħlek biex tiehu d-doża li jmiss

- Jekk ikun għad baqa' 12-il-siegħa jew aktar għad-doża li jmiss, hu l-pillola li nsejt tiehu hekk kif tiftakar. Imbagħad hu d-doża li jmiss bhas-soltu.
- Jekk ikun għad baqa' anqas minn 12-il siegħa għad-doża li jmiss: aqbez il-pillola li nsejt tiehu. Imbagħad hu l-pillola li jmiss fil-hin normali.

M'għandekx tiehu doża doppja (żewġ pilloli fl-istess hin) biex tpatti għal xi doża li tkun insejt tiehu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ghid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk thoss xi wiehed mill-effetti msemmija hawn taht għax jista' jkollok bżonn urgenti ta' xi kura medika:

- Reazzjoni allergika (komuni) partikolarment jekk is-sintomi jinkludu nefha fil-wieċ, fix-xofftejn, fl-ilsien jew fil-griżmejn, diffikultà biex tibra', infafet, raxx jew diffikultà biex tiehu nifs.
- Qtuġh ta' nifs qawwi jew zieda f'daqqa fil-qtuġh ta' nifs possibbilment b'sogħla jew b'deni. Dan jista' jfisser li inti għandek infjammazzjoni tal-pulmun magħrufa bhala 'marda interstizjali tal-pulmun'. Dan jaffettwa sa pazjent 1 minn kull 100 pazjent li jiehu IRESSA u jista' jkun ta' theddida fuq il-hajja
- Reazzjoni qawwija fil-gilda (rari) f'parti kbira tal-ġisem bhal ħmura, uġiġh, ulċeri, infafet, tqaxxir ta' gilda. Ix-xufftejn, l-immieher, l-ghajnejn u l-ġenitali jistgħu jiġu affettwati wkoll.
- Deidrazzjoni (nixfa) (komuni) ikkawzata minn dijarrea kontinwa jew qawwija, rimettar (thossok ma tiflahx), dardir jew nuqqas ta' aptit.
- Problemi fl-ghajnejn (mhux komuni), bhal uġiġh, ħmura, ghajnejn idemmghu, sensitività għad-dawl, u tibdil fil-vista jew ix-xagħar tal-ghajnejn li jikber 'il ġewwa. Dan jista' jfisser li għandek ulċera fuq barra tal-ghajnejn (il-kornea).

Ghid lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun jekk tinnota xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji:

Effetti sekondarji komuni hafna: jistgħu jaffettwaw lil aktar minn persuna 1 minn kull 10

- Dijarea
- Rimettar
- Dardir
- Reazzjoni tal-ġilda bhal raxx jixbah il-ponot, kultant b'hakk u gilda xotta u/jew maqsuma.
- Nuqqas ta' aptit
- Dgħjufija
- Ħmura, uġiġh fil-halq
- Zieda ta' enzima tal-fwied magħrufa bhala alanine aminotransferase f'test tad-demmi; jekk għoli hafna, it-tabib jista' jgħidlek biex tieqaf tiehu IRESSA

Effetti sekondarji komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10

- Halq xott
- Ħmura, hakk u ghajnejn xotti
- Ħmura u uġiġh f'tebqet il-ghajn
- Problemi tad-dwiefer
- Xagħar li jihfief
- Deni
- Telf ta' demm (demmi mill-immieher jew demm fl-urina)

- Proteini fl-awrina (jidher f'test tal-awrina)
- Żieda tal-bilirubin u enzima oħra tal-fwied magħrufa bħala aspartate aminotransferase f'test tad-demmm jekk għoli hafna, it-tabib jista' jgħidlek biex tieqaf tiehu IRESSA
- Żieda fil-livelli ta' kreatinina f'test tad-demmm (relatat mal-funzjoni tal-kliewi)
- Ċistite (sensazzjoni ta' hruq waqt li tgħaddi l-awrina, u bżonn urġenti u frekwenti li tgħaddi l-awrina)

Effetti sekondarji mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100

- Infjammazzjoni tal-pankreas, b'sintomi bħal uġiġh qawwi hafna fil-parti ta' fuq tal-istonku, dardir qawwi u rimettar.
- Infjammazzjoni tal-fwied. Sintomi jistgħu jinkludu li wiehed ma jhossux tajjeb, possibilità jew le ta' suffeġra (sfurija tal-ġilda u l-għajnejn). Dan l-effett sekondarju mhux komuni; madankollu xi pazjenti mietu b'dan.
- Perforazzjoni gastro intestinali

Effetti sekondarji rari: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000

- Infjammazzjoni tal-vini u l-arterji tad-demmm fil-ġilda. Din tista' tagħti l-apparenza ta' tbenġil jew partijiet fil-ġilda ta' raxx mhux imqabbez.
- Ċistite emorragika (sensazzjoni ta' hruq waqt li tgħaddi l-awrina, u bżonn urġenti u frekwenti biex tgħaddi l-awrina b'demm fl-awrina)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

Jekk xi effetti sekondarji minn dawkk imniżżla jkunu serji jew jekk tinduna b'xi effetti oħrajn li mhux imniżżlin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk ikollok kwalunkwe effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi kwalunkwe effett sekondarju mhux elenkat f'dan il-fuljett.

5. Kif taħżen IRESSA

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa, l-istrixxa u l-fojl overwrap wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Żomm IRESSA fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih IRESSA

- Is-sustanza attiva hi gefitinib. Kull pillola fiha 250 mg gefitinib.
- L-ingredjenti l-oħra (eċċipjenti) huma lactose monohydrate, microcrystalline cellulose (E460), croscarmellose sodium, povidone (K29-32) (E1201), sodium laurilsulfate, magnesium stearate,

hypromellose (E464), macrogol 300, titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172) u red iron oxide (E172).

Kif jidher IRESSA u l-kontenut tal-pakkett

IRESSA hija pillola kannella, tonda, immarkata "IRESSA 250" fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra.

IRESSA tigi f'pakketti ta' folji ta' 30 pillola. Il-fojl tal-folja jista' jkun imtaqqab jew mhux imtaqqab.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

Manifattur:

AstraZeneca UK Limited
Macclesfield
Cheshire, SK 10 2NA
Ir-Renju Unit

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini. <http://www.ema.europa.eu/>.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.