

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

IRESSA 250 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 250 mg gefitinibu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 163,5 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Každá tableta obsahuje 3,86 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety (tableta).

Tablety sú hnedé, okrúhle, bikonvexné s vyrazeným „IRESSA 250“ na jednej strane a hladké na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

IRESSA je indikovaná ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) s aktivujúcimi mutáciami EGFR-TK (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba IRESSOU má byť iniciovaná a kontrolovaná lekárom, skúseným v oblasti používania protinádorovej liečby.

Dávkovanie

Odporúčané dávkovanie IRESSY je jedna 250 mg tableta raz denne. Ak sa dávka vynechá, má sa užiť čo najskôr ako si pacient spomenie. Ak do užitia nasledujúcej dávky ostáva menej ako 12 hodín, pacient nemá užiť vynechanú dávku. Pacienti nemajú užívať dvojnásobnú dávku (dve dávky naraz), aby nahradili vynechanú dávku.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť IRESSY u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nebola stanovená. Použitie gefitinibu sa netýka detí a dospievajúcich v indikácii NSCLC.

Porucha funkcie pečene

Pacienti so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre B alebo C) z dôvodu cirhózy majú zvýšené plazmatické koncentrácie gefitinibu. U týchto pacientov sa má starostlivo sledovať výskyt vedľajších účinkov. Plazmatické koncentrácie neboli zvýšené u pacientov

so zvýšenými hodnotami aspartáttransaminázy (AST), alkalickej fosfatázy alebo bilirubínu z dôvodu metastáz do pečene (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek pri klírense kreatinínu > 20 ml/min nie je potrebná úprava dávky. Údaje o pacientoch s klírensom kreatinínu ≤ 20 ml/min sú obmedzené a u týchto pacientov je treba postupovať so zvýšenou opatrnosťou (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávky na základe veku pacienta (pozri časť 5.2).

Slabí CYP2D6 metabolizéri

Pacientom so známym genotypom slabých CYP2D6 metabolizérov nie je potrebné upravovať dávku, má sa však u nich starostlivo sledovať výskyt nežiaducich účinkov (pozri časť 5.2).

Úprava dávky kvôli toxicite

Pacientom, ktorí zle tolerujú hnačku alebo kožné nežiaduce účinky, sa môže liečba na krátky čas vysadiť (do 14 dní) a následne môže znovu pokračovať v dávke 250 mg (pozri časť 4.8). Pacientom, ktorí netolerujú liečbu po tomto prerušení, sa má gefitinib vysadiť a má sa zvážiť alternatívna liečba.

Spôsob podávania

Tableta sa môže užívať perorálne s jedlom alebo bez jedla približne v rovnaký čas každý deň. Tableta sa môže prehltnúť celá s trochou vody. Ak nie je možné podať tabletu v celku, je možné rozpustiť ju v neperlivej vode a podať vo forme disperzie. Nemajú sa používať žiadne iné tekutiny.

Vložte tabletu, bez toho aby ste ju rozdrvili, do polovice pohára pitnej vody. Občas zamiešajte, pokiaľ sa tableta nerozpustí (môže to trvať až 20 minút). Disperziu po rozpustení ihneď vypite (t.j. do 60 minút). Pohár sa má vypláchnuť polovicou pohára vody, ktorá sa má tiež vypiť. Disperzia sa môže podať aj cez nazogastrickú alebo gastrostomickú sondu.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri zvažovaní použitia IRESSY v liečbe lokálne pokročilého alebo metastatického NSCLC je dôležité pokúsiť sa určiť u všetkých pacientov EGFR mutáciu v nádorovom tkanive. Ak vzorka nádorového tkaniva nie je hodnotiteľná, môže sa použiť vzorka cirkulujúcej nádorovej DNA (ctDNA) izolovaná z krvi (plazmy).

Na určenie stavu EGFR mutácie v nádorovom tkanive alebo ctDNA sa má použiť len robustný, spoľahlivý a senzitívny test (testy) s preukázaným prínosom, aby sa predišlo falošne negatívnym alebo falošne pozitívnym výsledkom (pozri časť 5.1).

Intersticiálna pľúcna choroba (ILD)

U 1,3 % pacientov liečených gefitinibom sa zaznamenal výskyt ILD, ktorej nástup môže byť akútny a v niektorých prípadoch sa môže skončiť fatálne (pozri časť 4.8). Pokiaľ dôjde u pacienta k zhoršeniu respiračných symptómov akými sú dyspnoe, kašeľ a horúčka, podávanie IRESSY sa má prerušiť a začať bezodkladne vyšetrovanie. Ak sa potvrdí ILD, IRESSA sa musí vysadiť a má sa začať s adekvátnou liečbou.

V rámci japonského farmakoepidemiologického kontrolovaného klinického skúšania u 3159 pacientov s NSCLC užívajúcich gefitinib alebo chemoterapiu, sledovaných počas 12 týždňov, boli identifikované nasledujúce rizikové faktory pre vznikILD (bez ohľadu na to, či pacient užíval IRESSU alebo chemoterapiu): fajčenie, nízka výkonnosť (performance status, PS $\geq$ 2), dôkaz redukcie normálneho pľúcneho tkaniva na základe CT vyšetrenia ($\leq$ 50 %), nedávna diagnóza NSCLC (< 6 mesiacov), preexistujúca intersticiálna pľúcna choroba, starší vek ($\geq$ 55 rokov) a súbežne sa vyskytujúce ochorenie srdca. Prevažne počas prvých 4 týždňov liečby bolo zvýšené rizikoILD pri gefitinibe ako pri chemoterapii (dosiahnutý OR 3,8; 95 % IS 1,9 až 7,7); potom relatívne riziko bolo nižšie (dosiahnutý OR 2,5; 95 % IS 1,1 až 5,8). Riziko mortality u pacientov, u ktorých došlo k vznikuILD pri liečbe IRESSOU alebo pri chemoterapii, bolo vyššie u pacientov s nasledujúcimi rizikovými faktormi: fajčenie, dôkaz redukcie normálneho pľúcneho tkaniva na základe CT vyšetrenia ($\leq$ 50 %),ILD, starší vek ($\geq$ 65 rokov) a rozsiahle plochy adherujúce k pleure ($\geq$ 50 %).

Hepatotoxicita a porucha funkcie pečene

Abnormality pečeneových funkčných testov (vrátane zvýšenia alanínaminotransferázy, aspartátaminotransferázy, bilirubínu), sa pozorovali menej často javiac sa ako hepatitída (pozri časť 4.8). Existujú jednotlivé prípady zlyhania pečene, ktoré v niektorých prípadoch viedli k fatálnym koncom. Preto sa odporúča pravidelné testovanie funkcie pečene. Gefitinib sa má používať v prípadoch ľahkých až stredne ťažkých zmien funkcie pečene so zvýšenou opatrnosťou. Ak ide o ťažké zmeny, má sa zvážiť ukončenie terapie.

Ukázalo sa, že porucha funkcie pečene z dôvodu cirhózy vedie k zvýšeniu plazmatických koncentrácií gefitinibu (pozri časť 5.2).

Interakcie s inými liekmi

Induktory CYP3A4 môžu zvýšiť metabolizmus gefitinibu a znížiť plazmatické koncentrácie gefitinibu. Súbežné podávanie induktorov CYP3A4 (napr. fenytoín, karbamazepín, rifampicín, barbituráty alebo rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)) môže preto znížiť účinnosť liečby a takejto kombinácii sa má vyhnúť (pozri časť 4.5).

U pacientov s genotypom slabých metabolizérov pre substráty CYP2D6 môže viesť liečba silnými inhibítormi CYP3A4 k zvýšeniu plazmatických koncentrácií gefitinibu. Pri začatí liečby inhibítormi CYP3A4 majú byť pacienti starostlivo sledovaní na nežiaduce účinky gefitinibu (pozri časť 4.5).

U niektorých pacientov užívajúcich warfarín spolu s gefitinibom bolo zaznamenané zvýšenie International Normalised Ratio (INR) a/alebo prípady krvácania (pozri časť 4.5). U pacientov užívajúcich warfarín súbežne s gefitinibom sa majú pravidelne monitorovať zmeny protrombínového času (PT) alebo INR.

Lieky, ktoré spôsobujú signifikantné dlhodobé zvýšenie žalúdočného pH, ako sú inhibítory protónovej pumpy a H₂ –antagonisty, môžu znižovať biologickú dostupnosť a koncentrácie gefitinibu v plazme, a preto môžu znižovať účinnosť. Ak sa antacidá užívajú pravidelne v krátkom časovom odstupe od podania gefitinibu, môžu mať podobný účinok (pozri časti 4.5 a 5.2).

Údaje z klinického skúšania II. fázy, kde sa súbežne užíval gefitinib a vinorelbín naznačujú, že gefitinib môže spôsobiť exacerbáciu neutropenického efektu vinorelbínu.

Laktóza

IRESSA obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, úplného deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Sodík

IRESSA obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v tablete, to znamená, že je v podstate „bez sodíka“.

Ďalšie upozornenia pri užívaní

Pacienti majú byť poučení o tom, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc v prípade, ak u nich dôjde k ťažkej alebo pretrvávajúcej hnačke, nevoľnosti, vracaniu alebo anorexii, nakoľko tieto môžu nepriamo viesť k vzniku dehydratácie. Tieto symptómy sa majú liečiť podľa klinických príznakov (pozri časť 4.8).

Pacientov so známami a príznakmi svedčiacimi pre keratitídu, akými sú akútne alebo zhoršené: zápal oka, slzenie, citlivosť na svetlo, rozmazané videnie, bolesť očí a/alebo červené oči, by mal bezodkladne prezrieť špecialista oftalmológ.

Ak sa potvrdí diagnóza ulceratívnej keratitídy, liečba s gefitinibom sa má prerušiť, a ak sa príznaky nezlepšia, alebo ak sa príznaky pri znovunasadení gefitinibu znovu vyskytnú, malo by sa uvažovať o trvalom prerušení liečby.

Vo fáze I/II klinického skúšania sledujúceho podávanie gefitinibu a radiačnej liečby pediatrickým pacientom s novodiagnostikovaným gliómom mozgového kmeňa alebo nekompletnou resekciou supratentoriálneho malígneho gliómu boli hlásené 4 prípady (1 fatálny) krvácania do centrálného nervového systému (CNS) z celkového počtu 45 pacientov zaradených do skúšania. Ďalší prípad krvácania do CNS bol hlásený u dieťaťa s ependymómom počas klinického skúšania s gefitinibom samotným. Zvýšené riziko cerebrálnej hemorágie u dospelých pacientov s NSCLC užívajúcich gefitinib nebolo stanovené.

Perforácia gastrointestinálneho traktu sa hlásila u pacientov užívajúcich gefitinib. Vo väčšine prípadov je spojená s ďalšími známymi rizikovými faktormi, vrátane súčasného používania liekov ako sú steroidy alebo NSAIDs, anamnéza gastrointestinálnej ulcerácie, vek, fajčenie alebo črevné metastázy v miestach perforácie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Gefitinib sa metabolizuje prostredníctvom izoenzýmu CYP3A4 cytochrómu P450 (prevažne) a prostredníctvom CYP2D6.

Liečivá, ktoré môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie gefitinibu

Štúdie *in vitro* preukázali, že gefitinib je substrátom p-glykoproteínu (Pgp). Dostupné údaje nenaznačujú žiadne klinické dôsledky k týmto *in vitro* zisteniam.

Substancie inhibujúce CYP3A4 môžu znížiť klírens gefitinibu. Súbežné podávanie so silnými inhibítormi aktivity CYP3A4 (napr. ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, inhibítory proteázy, klaritromycín, telitromycín) môže zvýšiť plazmatické koncentrácie gefitinibu. Toto zvýšenie môže byť klinicky relevantné, nakoľko nežiaduce účinky majú súvislosť s dávkou a expozíciou. Toto zvýšenie môže byť výraznejšie u jednotlivých pacientov s genotypom slabých CYP2D6 metabolizérov. Predchádzajúca liečba itraconazolom (silným inhibítorom CYP3A4) mala za následok 80 %-né zvýšenie strednej AUC gefitinibu u zdravých dobrovoľníkov. V prípade súbežnej liečby so silnými inhibítormi CYP3A4 sa má u pacientov starostlivo sledovať výskyt nežiaducich účinkov gefitinibu.

Neexistujú údaje o súbežnej liečbe s inhibítormi CYP2D6, ale silné inhibítory tohto enzýmu môžu spôsobiť asi 2-násobné zvýšenie plazmatických koncentrácií gefitinibu u extenzívnych metabolizérov CYP2D6 (pozri časť 5.2). V prípade súbežnej liečby so silnými inhibítormi CYP2D6 sa má u pacientov starostlivo sledovať výskyt nežiaducich účinkov.

Liečivá, ktoré môžu znížiť plazmatické koncentrácie gefitinibu

Substancie, ktoré sú induktormi aktivity CYP3A4, môžu zvýšiť metabolizmus a znížiť plazmatické koncentrácie gefitinibu, a teda znížiť účinnosť gefitinibu. Neodporúča sa súbežné podávanie liekov indukujúcich CYP3A4 (napr. fenytoín, karbamazepín, rifampicín, barbituráty alebo ľubovník bodkovaný/*Hypericum perforatum*), ak je dostupná alternatívna liečba. Predchádzajúca liečba

rifampicínom (silným induktorom CYP3A4) znížila u zdravých dobrovoľníkov strednú hodnotu AUC gefitinibu o 83 % (pozri časť 4.4).

Substancie, ktoré spôsobujú signifikantnú prolongovanú eleváciu žalúdočného pH, môžu znížiť plazmatické koncentrácie gefitinibu, a tak znížiť účinnosť gefitinibu. Vysoké dávky krátkodobo pôsobiacich antacid môžu mať podobný účinok, ak sa užívajú pravidelne v krátkom časovom odstupe od užívania gefitinibu. Súbežné podávanie gefitinibu s ranitidínom zdravým dobrovoľníkom v dávkach spôsobujúcich pretrvávajúce zvýšenie žalúdočného pH ≥ 5 malo za následok zníženie stredného AUC gefitinibu o 47 % (pozri časti 4.4 a 5.2).

Liečivá, ktorých plazmatická koncentrácia môže byť zmenená gefitinibom

Štúdie *in vitro* preukázali, že gefitinib má obmedzený potenciál inhibovať CYP2D6. V klinickom skúšaní sa pacientom súbežne podával gefitinib s metoprololom (substrát CYP2D6). Malo to za následok 35 % zvýšenie expozície metoprololu. Takéto zvýšenie môže byť potenciálne relevantné pre substráty CYP2D6 s úzkym terapeutickým indexom. Ak sa zvažuje podávanie substrátov CYP2D6 v kombinácii s gefitinibom, má sa zvážiť úprava dávky substrátu CYP2D6, a to najmä u produktov s úzkym terapeutickým oknom.

Gefitinib inhibuje BCRP transportný proteín *in vitro*, avšak klinická závažnosť tohto zistenia nie je známa.

Ďalšie potenciálne interakcie

Elevácia INR a/alebo prípady krvácania boli hlásené u niektorých pacientov súbežne užívajúcich warfarín (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Ženám vo fertilnom veku je treba odporučiť, aby počas liečby neotehotneli.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití gefitinibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. IRESSA sa nemá užívať počas gravidity, pokiaľ to nie je nevyhnutné.

Dojčenie

Nie je známe, či sa gefitinib vylučuje do materského mlieka. Gefitinib a metabolity gefitinibu sa vylučujú do mlieka dojčiacich potkanov (pozri časť 5.3). Gefitinib je kontraindikovaný počas dojčenia, a preto sa dojčenie počas liečby gefitinibom musí prerušiť (pozri časť 4.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Počas liečby gefitinibom bola pozorovaná asténia. Preto je potrebná zvýšená opatrnosť počas vedenia vozidla či obsluhy strojov u pacientov, ktorí u seba pozorovali tento príznak.

4.8 Nežiaduce účinky

Celkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie zo spoločnej databázy klinických skúšaní III. fázy ISEL, INTEREST a IPASS (2 462 pacientov liečených IRESSOU) preukázali, že najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli u viac ako 20 % pacientov, sú hnačka a kožné reakcie (vrátane vyrážky, akné, suchej kože

a pruritu). Nežiaduce účinky sa zvyčajne vyskytujú počas prvého mesiaca liečby a vo všeobecnosti sú reverzibilné. Približne u 8 % pacientov sa objavila ťažká nežiaduca reakcia (common toxicity criteria (CTC) stupeň 3 alebo 4). Približne 3 % pacientov ukončilo liečbu kvôli nežiaducim účinkom.

Intersticiálna choroba pľúc (ILD), často ťažká (CTC stupeň 3-4), sa vyskytla u 1,3 % pacientov. Boli hlásené prípady s fatálnym ukončením.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Profil bezpečnosti uvedený v tabuľke 1 je založený na klinickom vývojovom programe gefitinibu a postmarketingových skúsenostiach. Nežiaduce účinky boli zaradené v tabuľke 1, kde je to možné do kategórií podľa frekvencie na základe výskytu porovnateľných hlásení nežiaducich účinkov z klinických skúšaní ISEL, INTEREST a IPASS v III fáze (2 462 pacientov liečených IRESSOU).

Frekvencie výskytu nežiaducich účinkov sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie

Nežiaduce reakcie podľa systémovej/orgánovej triedy a frekvencie		
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Anorexia mierna alebo stredne ťažká (CTC stupeň 1 alebo 2)
Poruchy oka	Časté	Konjunktivitída, blefaritída a suché oči*, prevažne mierne (CTC stupeň 1)
	Menej časté	Erózia rohovky, reverzibilná a niekedy spojená s abnormálnym rastom mihalníc
		Keratitída (0,12 %)
Poruchy ciev	Časté	Hemorágia, ako napr. epistaxa a hematúria
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Intersticiálna pľúcna choroba (1,3 %) často ťažká (CTC stupeň 3-4). Boli hlásené prípady s fatálnym ukončením.
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka prevažne mierna alebo stredne ťažká (CTC stupeň 1 alebo 2)
		Vracanie prevažne mierne alebo stredne ťažké (CTC stupeň 1 alebo 2)
		Nevôľnosť prevažne mierna (CTC stupeň 1)
		Stomatitída prevažne mierna (CTC stupeň 1)
	Časté	Sekundárna dehydratácia pri hnačke, nevoľnosti, vracaní alebo anorexii
		Sucho v ústach* prevažne mierne (CTC stupeň 1)
	Menej časté	Pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi časté	Zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy prevažne mierne až stredne ťažké
	Časté	Zvýšenie aspartátaminotransferázy prevažne mierne až stredne ťažké
		Zvýšenie celkového bilirubínu prevažne mierne až stredne ťažké
	Menej časté	Hepatitída**

Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Kožné reakcie prevažne mierne alebo stredne ťažké (CTC stupeň 1 alebo 2) pustulárne vyrážky niekedy svrbivé so suchou kožou vrátane kožných trhlín na erytematóznom základe
	Časté	Poškodenie nechťov
		Alopécia
		Alergické reakcie (1,1 %) vrátane angioedému a urtikárie
	Menej časté	Palmárno-plantárny erytrodyzestetický syndróm
	Zriedkavé	Bulózne stavy vrátane toxickej epidermálnej nekrolýzy, Stevensov-Johnsonov syndróm a multiformný erytém
Kožná vaskulitída		
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Asymptomatické laboratórne zvýšenie kreatinínu v krvi
		Proteinúria
		Cystitída
	Zriedkavé	Hemoragická cystitída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Asténia prevažne mierna (CTC stupeň 1)
	Časté	Pyrexia

Frekvencia nežiaducich reakcií súvisiaca s abnormálnymi laboratórnymi hodnotami je založená na pacientoch so zmenou oproti východiskovým hodnotám o 2 alebo viac CTC stupňov v relevantných laboratórnych parametroch.

*Táto nežiaduca reakcia sa môže vyskytnúť v spojení s ďalšími prejavmi vysušania (hlavne kožnými reakciami) pozorovanými pri podávaní gefitinibu.

**Zahŕňa jednotlivé hlásenia o zlyhaní pečene, ktoré v niektorých prípadoch viedli k fatálnym koncom.

Intersticiálna pľúcna choroba (ILD)

V klinickom skúšaní INTEREST bola incidencia udalostí typu ILD 1,4 % (10) pacientov v skupine s gefitinibom oproti 1,1 % (8) pacientov v skupine s docetaxelom. Jedna udalosť typu ILD bola fatálna, a to u pacienta užívajúceho gefitinib.

V klinickom skúšaní ISEL bola incidencia udalostí typu ILD v celkovej populácii približne 1 % v oboch liečebných ramenách. Väčšina hlásených udalostí typu ILD sa týkala pacientov ázijského pôvodu a incidencia ILD u pacientov ázijského pôvodu užívajúcich IRESSU a placebo bola približne 3 % a 4 %. Jeden prípad ILD sa skončil fatálne a to u pacienta užívajúceho placebo.

V postmarketingovej surveillance štúdii, uskutočnenej v Japonsku (3 350 pacientov), bol hlásený výskyt prípadov typu ILD u pacientov užívajúcich gefitinib 5,8 %. Podiel udalostí typu ILD s fatálnym ukončením bol 38,6 %.

V otvorenej časti klinického skúšania vo fáze III (IPASS) u 1 217 pacientov porovnávajúcich IRESSU a kombinovanú chemoterapiu karboplatina/paklitaxel ako prvú líniu liečby u vybraných pacientov s pokročilým NSCLC v Ázii bol výskyt nežiaducich udalostí typu ILD 2,6 % v ramene s IRESSOU oproti 1,4 % v ramene karboplatina/paklitaxel.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Pre prípady predávkovania gefitinibom neexistuje žiadna špecifická liečba a možné symptómy predávkovania neboli stanovené. V I. fáze klinického skúšania bol však obmedzený počet pacientov liečený dennými dávkami až do 1 000 mg. Bolo pozorované zvýšenie frekvencie a závažnosti

niektorých nežiaducich účinkov, predovšetkým hnačky a kožnej vyrážky. Nežiaduce účinky spôsobené predávkovaním sa majú liečiť symptomaticky, závažnú formu hnačky treba liečiť podľa klinickej situácie. V jednej štúdii bol obmedzený počet pacientov liečených týždenne dávkami 1 500 mg až 3 500 mg. V tejto štúdii sa expozícia IRESSY nezvyšila so zvyšujúcou sa dávkou, nežiaduce účinky boli väčšinou mierne až stredne závažné a boli v súlade so známym bezpečnostným profilom IRESSY.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EB01

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Epidermálny rastový faktor (EGF) a jeho receptor (EGFR [HER1; ErbB1]) boli identifikované ako kľúčové faktory v procese bunkového rastu a proliferácie normálnych a nádorových buniek. Aktivujúca EGFR mutácia v rámci rakovinovej bunky je dôležitým faktorom v podpore rastu nádorovej bunky, blokujúcim apoptózu, zvyšujúci produkciu angiogénnych faktorov a facilitujúci proces metastázovania.

Gefitinib je selektívny malomolekulový inhibít tyrozínkinázy receptora epidermálneho rastového faktora a je účinnou liečbou pre pacientov s tumormi s aktivujúcimi mutáciami tyrozínkinázovej domény EGFR bez ohľadu na líniu liečby. Nebola preukázaná klinicky relevantná aktivita u pacientov s tumormi so známou negativitou EGFR mutácie.

Bežné EGFR aktivujúce mutácie (delécie exónu 19, L858R) majú robustné údaje o odpovedi, ktoré podporujú citlivosť na gefitinib; napríklad prežívanie bez progresie HR (95 % IS) 0,489 (0,336; 0,710) pre gefitinib oproti kombinovanej chemoterapii [WJTOG3405]. Údajov o odpovedi na gefitinib je menej u pacientov, ktorých nádory obsahujú menej časté mutácie; dostupné údaje naznačujú, že G719X, L861Q a S768I sú senzibilizujúcimi mutáciami; a samotná prítomnosť mutácie T790M alebo inzercie exónu 20 sú mechanizmami rezistencie.

Rezistencia

Pri väčšine NSCLC nádorov so senzitivizujúcimi mutáciami EGFR kinázy sa neskôr vyvinie rezistencia na liečbu IRESSOU s mediánom času do progresie ochorenia 1 rok. Asi v 60 % prípadov je rezistencia spojená so sekundárnou mutáciou T790M, v týchto prípadoch je možné zvážiť inhibítory tyrozínkinázy EGFR targetované na T790M ako možnú liečbu v ďalšej línii. Ďalšie potenciálne mechanizmy rezistencie, ktoré boli hlásené po liečbe liekmi blokujúcimi EGFR signály, zahŕňajú: bypassovú signalizáciu ako je génová amplifikácia HER2 a MET a mutácie PIK3CA. V 5-10 % prípadov sa zaznamenala fenotypová premena na malobunkový karcinóm pľúc.

Cirkulujúca nádorová DNA (ctDNA)

V štúdii IFUM sa stav mutácie hodnotil vo vzorkách nádorového tkaniva a ctDNA izolovanej z plazmy, pomocou sady Therascreen EGFR RGQ PCR (Qiagen). Obe vzorky ctDNA aj nádorového tkaniva boli hodnotiteľné u 652 pacientov z 1060 pacientov v skríningu. ORR u tejto populácie pacientov s pozitívnou mutáciou nádorového tkaniva a ctDNA bola 77 % (95 % IS: 66 % až 86 %) a u pacientov len s pozitívnou mutáciou nádorového tkaniva 60 % (95 % IS: 44 % až 74 %).

Tabuľka 2: Súhrn východiskového stavu mutácie pre vzorky nádorov a ctDNA u všetkých pacientov v skríningu s obidvoma hodnotiteľnými vzorkami

Meranie	Definícia	Miera IFUM % (IS)	IFUM n
Citlivosť	Podiel nádorov s M+, ktoré sú M+ podľa ctDNA	65,7 (55,8; 74,7)	105
Špecifická	Podiel nádorov s M-, ktoré sú M- podľa ctDNA	99,8 (99,0; 100,0)	547

Tieto údaje sú v súlade s vopred naplánovanou exploračnou analýzou podskupiny Japoncov v skupine IPASS (Goto 2012). V tejto štúdii bola použitá na analýzu mutácie EGFR pomocou sady EGFR Mutation Test Kit (DxS) ctDNA získaná zo séra, nie z plazmy (n=86). V tejto štúdii bolo citlivosť 43,1 %, špecifická 100 %.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prvá línia liečby

Randomizované klinické skúšanie IPASS vo fáze III, prvá línia, bolo hodnotené na pacientoch z Ázie¹ s pokročilým (štádium IIIB alebo IV) NSCLC, histologicky potvrdeným adenokarcinómom, ktorí boli mierni fajčiari (zanechali fajčenie pred ≥ 15 rokmi a fajčili ≤ 10 rokov) alebo nikdy nefajčili (pozri tabuľku 3).

¹Čína, Hong-Kong, Indonézia, Japonsko, Malajzia, Filipíny, Singapur, Tajvan, Thajsko.

Tabuľka 3 Výsledky účinnosti pre gefitinib verzus karboplatina/paklitaxel z klinického skúšania IPASS

Populácia	n	Miera objektívnej odpovede a 95 % IS pre rozdiel medzi liečbami ^a	Primárny cieľ Prežívanie bez progresie ^b	Celkové prežívanie ^{ab}
Celková	1 217	43,0 % vs 32,2 % [5,3 %; 16,1 %]	HR 0,74 [0,65; 0,85] 5,7 m vs 5,8 m p<0,0001	HR 0,90 [0,79; 1,02] 18,8 m vs 17,4 m p=0,1087
Pozitívna mutácia EGFR	261	71,2 % vs 47,3 % [12,0 %; 34,9 %]	HR 0,48 [0,36; 0,64] 9,5 m vs 6,3 m p<0,0001	HR 1,00 [0,76; 1,33] 21,6 m vs 21,9 m
Negatívna mutácia EGFR	176	1,1 % vs 23,5 % [-32,5 %; -13,3 %]	HR 2,85 [2,05; 3,98] 1,5 m vs 5,5 m p<0,0001	HR 1,18 [0,86; 1,63] 11,2 m vs 12,7 m
Neznáma mutácia EGFR	780	43,3 % vs 29,2 % [7,3 %; 20,6 %]	HR 0,68 [0,58 až 0,81] 6,6 m vs 5,8 m p<0,0001	HR 0,82 [0,70 až 0,96] 18,9 m vs. 17,2 m

a Uvedené hodnoty sú pre IRESSU verzus karboplatina/paklitaxel.

b „m“ je medián v mesiacoch. Čísla v hranatých zátvorkách sú 95 % interval spoľahlivosti pre HR

n Počet randomizovaných pacientov

HR Pomer rizika (pomer rizika < 1 v prospech IRESSY)

Kvalita života bola rozdielna v závislosti od stavu mutácie EGFR. U pacientov s aktivujúcou mutáciou EGFR došlo u významne väčšieho počtu pacientov liečených IRESSOU k zlepšeniu kvality života a príznakov karcinómu pľúc v porovnaní s karboplatinou/paklitaxelom (pozri tabuľku 4).

Tabuľka 4 Kvalita života pre gefitinib verzus karboplatina/paklitaxel v klinickom skúšaní IPASS

Populácia	n	FACT-L miera zlepšenia QoL ^a %	LCS miera zlepšenia symptómov ^a %
Celková	1 151	(48,0 % vs 40,8 %) p=0,0148	(51,5 % vs 48,5 %) p=0,3037
Pozitivita mutácie EGFR	259	(70,2 % vs 44,5 %) p<0,0001	(75,6 % vs 53,9 %) p=0,0003
Negativita mutácie EGFR	169	(14,6 % vs 36,3 %) p=0,0021	(20,2 % vs 47,5 %) p=0,0002

Výsledky „Trial outcome index“ podporovali výsledky FACT-L a LCS
^a Uvedené hodnoty sú pre IRESSU verzus karboplatina/paklitaxel
n Počet pacientov hodnotených v analýze kvality života
QoL Kvalita života
FACT-L Funkčné hodnotenie protinádorovej liečby – pľúca
LCS Podškála pre rakovinu pľúc

IRESSA preukázala v štúdií IPASS vynikajúce PFS, ORR, QoL a zmiernenie symptómov bez významného rozdielu v celkovom prežívaní v porovnaní s karboplatinou/paklitaxelom u predtým neliečených pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC, ktorých nádory mali aktivujúce mutácie EGFR tyrozínkinázy.

Predliečení pacienti

V randomizovanom klinickom skúšaní INTEREST vo fáze III boli hodnotení pacienti s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC, ktorí najskôr podstúpili chemoterapiu na základe platiny. V celkovej populácii sa nepozoroval štatisticky významný rozdiel medzi gefitinibom a docetaxelom (75 mg/m²) pokiaľ ide o celkové prežívanie, prežívanie bez progresie a mieru objektívnej odpovede (pozri tabuľku 5).

Tabuľka 5 Výsledky účinnosti pre gefitinib verzus docetaxel z klinického skúšania INTEREST

Populácia	n	Miera objektívnej odpovede a 95 % IS pre rozdiel medzi liečbami ^a	Prežívanie bez progresie ^b	Primárny cieľ Celkové prežívanie ^c
Celková	1 466	91,1 % vs 7,6 % [-1,5 %; 4,5 %]	HR 1,04 [0,93; 1,18] 2,2 m vs 2,7 m p=0,4658	HR 1,020 [0,905; 1,150] ^c 7,6 m vs 8,0 m p=0,7332
Pozitivita mutácie EGFR	44	42,1 % vs 21,1 % [-8,2 %; 46,0 %]	HR 0,16 [0,05; 0,49] 7,0 m vs 4,1 m p=0,0012	HR 0,83 [0,41; 1,67] 14,2 m vs 16,6 m p=0,6043
Negativita mutácie EGFR	253	6,6 % vs 9,8 % [-10,5 %; 4,4 %]	HR 1,24 [0,94; 1,64] 1,7 m vs 2,6 m p=0,1353	HR 1,02 [0,78; 1,33] 6,4 m vs 6,0 m p=0,9131

Populácia	n	Miera objektívnej odpovede a 95 % IS pre rozdiel medzi liečbami ^a	Prežívanie bez progresie ^b	Primárny cieľ Celkové prežívanie ^c
Ázijská populácia ^c	323	19,7 % vs 8,7 % [3,1 %; 19,2 %]	HR 0,83 [0,64; 1,08] 2,9 m vs 2,8 m p=0,1746	HR 1,04 [0,80; 1,35] 10,4 m vs 12,2 m p=0,7711
Neázijská populácia	1 143	6,2% vs 7,3% [-4,3%; 2,0%]	HR 1,12 [0,98; 1,28] 2,0 m vs 2,7 m p=0,1041	HR 1,01 [0,89; 1,14] 6,9 m vs 6,9 m p=0,9259

a Uvedené hodnoty sú pre IRESSU vs. docetaxel

b „m“ je medián v mesiacoch. Čísla v hranatých zátvorkách sú 96 % interval spoľahlivosti pre celkové prežívanie pre HR v celkovej populácii a 95 % interval spoľahlivosti pre HR

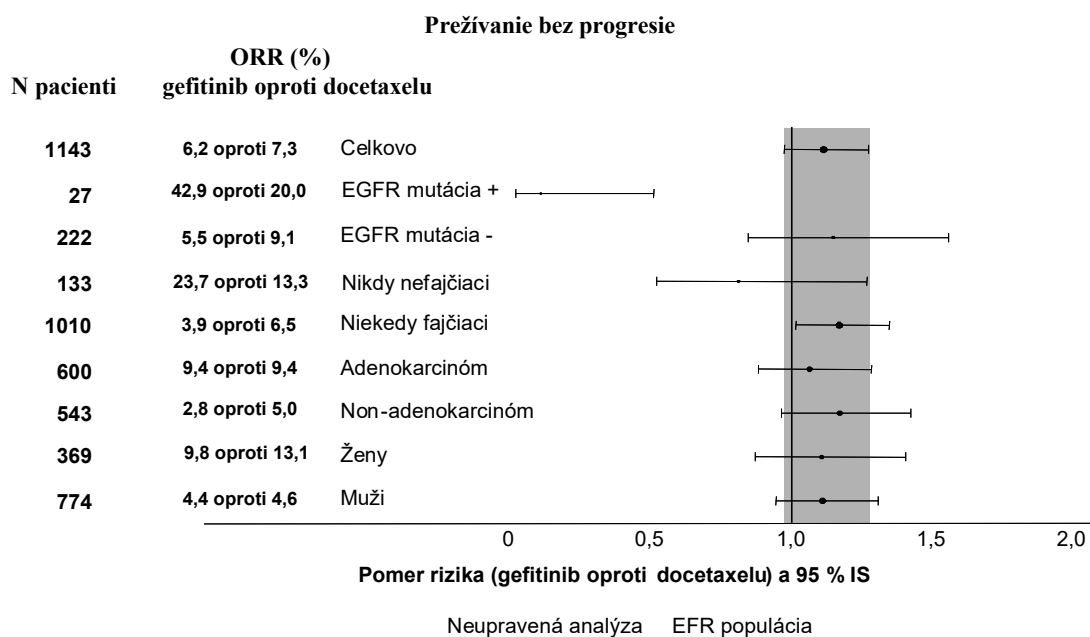
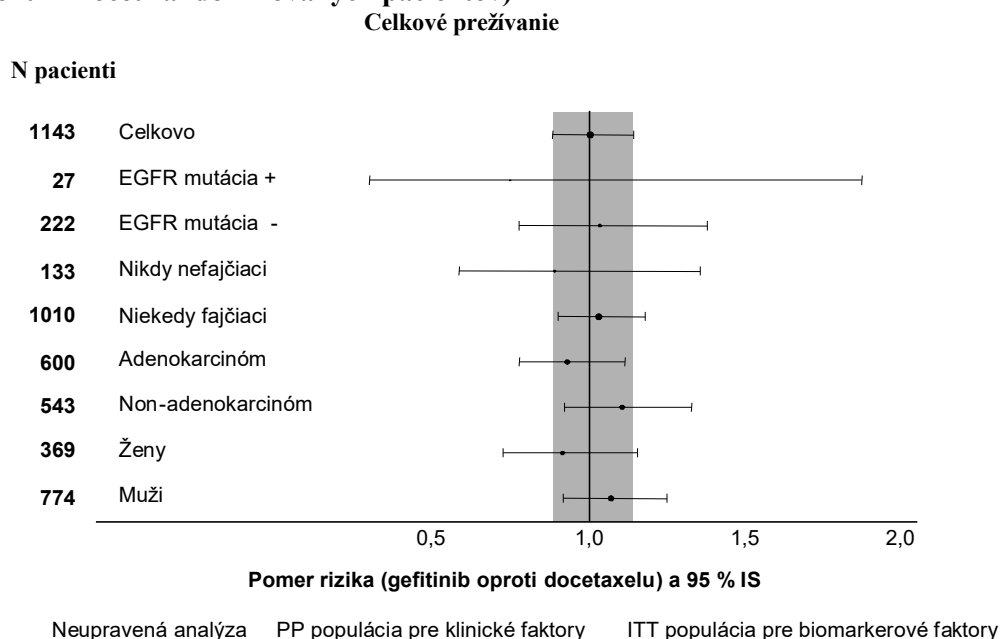
c Interval spoľahlivosti úplne pod hranicou „non inferiority“ 1,154

n Počet randomizovaných pacientov

HR Pomer rizika (pomer rizika < 1 v prospech IRESSY)

Obrázky 1 a 2 Výsledky účinnosti v podskupinách nezázijských pacientov v klinickom skúšaní INTEREST

(n pacienti = Počet randomizovaných pacientov)



V randomizovanom klinickom skúšaní ISEL vo fáze III boli hodnotení pacienti s pokročilým NSCLC najprv liečení jedným alebo dvoma režimami chemoterapie a ktorí neodpovedali na posledný režim alebo ho netolerovali. Gefitinib a najlepšia podporná starostlivosť boli porovnávané s placebom plus najlepšia podporná starostlivosť. IRESSA nepredĺžila prežívanie v celkovej populácii. Výsledky prežívania boli rozdielne v závislosti od stavu fajčenia a rasovej príslušnosti (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6 Výsledky účinnosti pre gefitinib verus placebo z klinického skúšania ISEL

Populácia	N	Miera objektívnej odpovede a 95 % IS pre rozdiel medzi liečbami ^a	Doba do zlyhania liečby ^{ab}	Primárny cieľ Celkové prežívanie ^{abc}
Celková	1 692	8,0 % vs 1,3 % [4,7 %; 8,8 %]	HR 0,82 [0,73; 0,92] 3,0 m vs 2,6 m p=0,0006	HR 0,89 [0,77; 1,02] 5,6 m vs 5,1 m p=0,0871
Pozitivita mutácie EGFR	26	37,5 % vs 0 % [-15,1 %; 61,4 %]	HR 0,79 [0,20; 3,12] 10,8 m vs 3,8 m p=0,7382	HR NC NR vs 4,3 m
Negativita mutácie EGFR	189	2,6 % vs 0 % [-5,6 %; 7,3 %]	HR 1,10 [0,78; 1,56] 2,0 m vs 2,6 m p=0,5771	HR 1,16 [0,79; 1,72] 3,7 m vs 5,9 m p=0,4449
Nikdy nefajčiari	375	18,1 % vs 0 % [12,3 %; 24,0 %]	HR 0,55 [0,42; 0,72] 5,6 m vs 2,8 m p<0,0001	HR 0,67 [0,49; 0,92] 8,9 m vs 6,1 m p=0,0124
Niekedy fajčiari	1 317	5,3 % vs 1,6 % [1,4 %; 5,7 %]	HR 0,89 [0,78; 1,01] 2,7 m vs 2,6 m p=0,0707	HR 0,92 [0,79; 1,06] 5,0 m vs 4,9 m p=0,2420
Ázijská populácia ^d	342	12,4 % vs 2,1 % [4,0 %; 15,8 %]	HR 0,69 [0,52; 0,91] 4,4 m vs 2,2 m p=0,0084	HR 0,66 [0,48; 0,91] 9,5 m vs 5,5 m p=0,0100
Neázijská populácia	1 350	6,8 % vs 1,0 % [3,5 %; 7,9 %]	HR 0,86 [0,76; 0,98] 2,9 m vs 2,7 m p=0,0197	HR 0,92 [0,80; 1,07] 5,2 m vs 5,1 m p=0,2942

a Zobrazené hodnoty sú pre IRESSU vs. placebo.

b „m“ je medián v mesiacoch. Čísla v hranatých zátvorkách sú 95 % interval spoľahlivosti pre HR

c Stratifikovaný log-rank test pre celkovú populáciu, inak cox model proporcionálnych rizík

d Ázijská populácia s vylúčením pacientov indického pôvodu, vzťahuje sa na rasový pôvod a nie na miesto narodenia

n Počet randomizovaných pacientov

NC Nebolo počítané pre celkové prežívanie HR, lebo počet príhod bol príliš malý

NR Nedosiahnuté

HR Pomer rizika (pomer rizika < 1 v prospech IRESSY)

IFUM štúdia bola jednoramenná, multicentrická štúdia vykonaná u pacientov kaukazskej populácie (n=106) s pozitívnou aktivujúcou, senzibilizujúcou mutáciou EGFR u NSCLC. Táto štúdia potvrdila, že pôsobenie gefitinibu je podobné u kaukazskej a ázijskej populácie. ORR bolo podľa hodnotenia investigátora 70 % a medián PFS bol 9,7 mesiaca. Tieto údaje sú podobné tým, ktoré sú uvedené v IPASS štúdiu.

Stav mutácie EGFR a klinické charakteristiky

Multivariačnou analýzou u 786 pacientov kaukazskej populácie z klinických skúšaní s gefitinibom* (tabuľka 7) sa preukázalo, že klinické charakteristiky ako nefajčiar, histologický adenokarcinóm a ženské pohlavie sú nezávislými predpovedajúcimi faktormi pre prítomnosť aktivujúcej mutácie EGFR. Ázijskí pacienti mali tiež vyšší výskyt nádorov s prítomnosťou aktivujúcej mutácie EGFR.

Tabuľka 7 Súhrn multivariačnej logistickej regresnej analýzy zameranej na identifikáciu faktorov, ktoré nezávisle predikujú prítomnosť mutácií EGFR u 786 pacientov bielej rasy*

Faktory predikujúce prítomnosť mutácie EGFR	p-hodnota	Pravdepodobnosť mutácie EGFR	Pozitívna predikčná hodnota (9,5 % celkovej populácie má aktivujúcu mutáciu EGFR (M+))
Fajčenie	<0,0001	6,5-krát vyššia u nikdy nefajčiacich než u niekedy fajčiacich	28/70 (40 %) u nikdy nefajčiacich je M+ 47/716 (7 %) u niekedy fajčiacich je M+
Histológia	<0,0001	4,4-krát vyššia u adenokarcinómu než u non-adenokarcinómu	63/396 (16 %) pacientov s histológiou adenokarcinómu je M+ 12/390 (3 %) pacientov s histologicky non-adenokarcinómom je M+
Pohlavie	0,0397	1,7-krát vyššia u žien ako u mužov	40/235 (17 %) žien je M+ 35/551 (6 %) mužov je M+

*Z nasledujúcich klinických skúšaní: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia gefitinibu po perorálnom podaní je pomalšia a k maximálnym koncentráciám gefitinibu v plazme dochádza obvykle 3 až 7 hodín po podaní. U pacientov s karcinómom je priemerná absolútna biologická dostupnosť 59 %. Expozícia gefitinibu nie je výrazne ovplyvnená jedlom. V klinickom skúšaní u zdravých dobrovoľníkov, u ktorých bolo pH žalúdka udržiavané nad pH 5, bola expozičia gefitinibu znížená o 47 %, pravdepodobne z dôvodu zhoršenej rozpustnosti gefitinibu v žalúdku (pozri časti 4.4 a 4.5).

Distribúcia

Priemerný distribučný objem gefitinibu je v ustálenom stave 1 400 l, čo naznačuje rozsiahlu distribúciu do tkanív. Väzba na bielkoviny krvnej plazmy dosahuje približne 90 %. Gefitinib sa viaže na sérový albumín a α 1-kyslý glykoproteín.

In vitro údaje naznačujú, že gefitinib je substrátom membránového transportného proteínu Pg-p.

Biotransformácia

In vitro údaje naznačujú, že CYP3A4 a CYP2D6 sú hlavnými izoenzýmami P450, podieľajúcimi sa na oxidačnom metabolizme gefitinibu.

In vitro údaje preukázali, že gefitinib má obmedzenú schopnosť inhibovať CYP2D6.

Gefitinib nevykazuje v skúškach na zvieratách žiadny účinok na indukciu enzýmov, ani významnú inhibíciu (*in vitro*) akéhokoľvek iného enzýmu cytochrómu P450.

Gefitinib sa u ľudí extenzívne metabolizuje. Päť metabolitov bolo kompletne identifikovaných v stolici a 8 metabolitov v plazme. Hlavným identifikovaným metabolitom bol O-desmetyl gefitinib, ktorý bol 14-násobne menej účinný ako gefitinib v inhibícii EGFR stimulovaného bunkového rastu a nemal žiadny inhibičný efekt na rast nádorových buniek u myši. Nepredpokladá sa preto, že by prispieval ku klinickej aktivite gefitinibu.

V skúškach *in vitro* sa preukázalo, že tvorba O-desmetyl gefitinibu prebieha prostredníctvom CYP2D6. Úloha CYP2D6 v metabolickom klírense gefitinibu bola zhodnotená v klinickom skúšaní u zdravých dobrovoľníkov, genotypizovaných pre stav CYP2D6. U slabých metabolizérov neboli

vyprodukované merateľné hladiny O-desmetyl gefitinibu. Hladiny expozície gefitinibu, dosiahnuté u extenzívnych, ako aj slabých skupín metabolizérov mali rozličnú škálu hodnôt, ale priemerná expozícia gefitinibu bola 2-násobne vyššia v skupine slabých metabolizérov. Vyššie priemerné expozície, ktoré by mohli byť dosiahnuté u ľudí bez aktívneho CYP2D6, môžu byť klinicky relevantné, nakoľko nežiaduce účinky súvisia s dávkou a expozíciou.

Eliminácia

Gefitinib sa vylučuje prevažne vo forme metabolitov stolicou, pričom eliminácia gefitinibu a jeho metabolitov obličkami predstavuje menej ako 4 % podanej dávky.

Celkový plazmatický klírens gefitinibu je približne 500 ml/min a stredný terminálny polčas je u onkologických pacientov 41 hodín. Podávanie gefitinibu raz denne má za následok 2- až 8-násobnú kumuláciu, pričom rovnovážne expozície sa dosahujú po 7 až 10 dávkach. Cirkulujúce plazmatické koncentrácie v ustálenom stave sa zvyčajne udržiavajú v 2 až 3-násobnom rozmedzí počas 24-hodinového dávkovacieho intervalu.

Osobitné skupiny pacientov

V analýzach založených na populačných farmakokinetických údajoch u onkologických pacientov nebol zistený žiadny vzťah medzi predpokladanou koncentráciou v ustálenom stave a vekom pacienta, telesnou hmotnosťou, pohlavím, etnickým pôvodom alebo klírensom kreatinínu (viac ako 20 ml/min).

Porucha funkcie pečene

V I. fáze otvoreného klinického skúšania, pri ktorom sa pacientom s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene z dôvodu cirhózy (v súlade s Childovou–Pughovou klasifikáciou) podala jediná dávka gefitinibu 250 mg, bolo pozorované zvýšenie expozície vo všetkých skupinách v porovnaní so zdravou kontrolnou skupinou. Bolo pozorované priemerne 3,1-násobné zvýšenie expozície gefitinibu u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene. Nikto z pacientov nemal nádorové ochorenie, všetci mali cirhózu pečene a niektorí mali hepatitídu. Toto zvýšenie expozície môže byť klinicky relevantné, nakoľko nežiaduce skúsenosti súvisia s dávkou a expozíciou gefitinibu.

Gefitinib bol hodnotený v klinickom skúšaní zahŕňajúcom 41 pacientov so solídnymi tumormi a s normálnou funkciou pečene alebo stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene (klasifikovanou v súlade s Common Toxicity Criteria pre AST, alkalickú fosfatázu a bilirubín) v dôsledku pečenných metastáz. Ukázalo sa, že po podávaní gefitinibu v dennej dávke 250 mg boli čas do dosiahnutia ustáleného stavu, celkový plazmatický klírens ($C_{\max SS}$) a expozícia v ustálenom stave (AUC_{24SS}) podobné u skupiny pacientov s normálnou a stredne ťažko poškodenou funkciou pečene. Údaje zo sledovania 4 pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene z dôvodu metastáz do pečene naznačujú, že expozície v ustálenom stave sú u týchto pacientov tiež podobné ako u pacientov s normálnou funkciou pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nežiaduce účinky, ktoré sa nepozorovali v klinických skúšaniach, pozorovali sa však u zvierat pri expozičných hladinách podobných klinickým expozičným hladinám a s možnou relevanciou ku klinickému užívaniu sú nasledovné:

- korneálna epiteliálna atrofia a korneálna translucencia,
- renálna papilárna nekróza,
- hepatocelulárna nekróza a eozinofilná sínusová makrofágová infiltrácia.

Údaje z predklinických štúdií (*in vitro*) naznačujú, že gefitinib má schopnosť inhibovať akčný potenciál procesu repolarizácie srdca (napr. QT interval). Klinické skúsenosti nepreukázali príčinnú súvislosť medzi predĺžením QT intervalu a gefitinibom.

Zníženie fertility u samíc potkanov bolo pozorované pri dávkach 20 mg/kg/deň.

Publikované štúdie preukázali, že u geneticky modifikovaných myší, u ktorých chýbala expresia EGFR, sa prejavili vývojové defekty súvisiace s epiteliálnou nezrelosťou rôznych orgánov vrátane kože, gastrointestinálneho traktu a pľúc. Počas podávania gefitinibu potkanom počas organogenézy nebol pozorovaný žiadny účinok na embryofetálny vývoj pri najvyšších dávkach (30 mg/kg/deň), u králikov bola však pozorovaná redukcia hmotností plodov o 20 mg/kg/deň a viac. Ani u jedného živočíšneho druhu neboli pozorované žiadne liečivom indukované malformácie. Pri podávaní potkanom počas gravidity a pôrodu v dávkach 20 mg/kg/deň bolo pozorované skrátené prežívanie mláďat.

Po perorálnom podaní gefitinibu značeného uhlíkom-14 dojčiacim potkanom 14 dní po pôrode boli koncentrácie rádioaktivity v mlieku 11 až 19-krát vyššie ako v krvi.

Gefitinib nepreukázal žiadny genotoxický potenciál.

V 2-ročnej štúdii karcinogenity u potkanov sa zistilo malé, ale štatisticky signifikantné zvýšenie incidencie hepatocelulárnych adenómov u samcov aj samíc potkanov a hemangiosarkómov mezenterických lymfatických uzlín u samíc potkanov len pri najvyššej dávke (10 mg/kg/deň). Počas 2-ročnej štúdie karcinogenity na myšiach boli tiež pozorované hepatocelulárne adenómy, čo dokazuje mierne zvýšenú incidenciu tohto nálezu u samcov myší pri strednej dávke a u samcov a samíc myší pri najvyššej dávke. Tieto účinky sa ukázali ako štatisticky významné u samíc myší, nie však u samcov. Pri podávaní neúčinných hladín liečiva myšiam a potkanom nebol pozorovaný žiadny rozdiel v klinickej expozícii. Klinický význam týchto nálezov nie je známy.

Výsledky štúdie *in vitro* fototoxicity preukázali, že gefitinib môže mať fototoxický potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza E460
sodná soľ kroskarmelózy
povidón (K29-32) (E1201)
laurylsíran sodný
stearát horečnatý

Obal tablety

hypromelóza (E464)
makrogol 300
oxid titaničitý (E171)
oxid železitý žltý (E172)
oxid železitý červený (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/hliníkový perforovaný blister obsahujúci 10 tabliet alebo PVC/hliníkový neperforovaný blister obsahujúci 10 tabliet.

Tri blistre sú uzatvorené v hliníkovej laminovanej fólii v škatuli.

Veľkosť balenia: 30 filmom obalených tabliet. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/526/001 perforovaný blister
EU/1/09/526/002 neperforovaný blister

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. jún 2009
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. apríl 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

AstraZeneca UK Limited
Macclesfield
Cheshire SK10 2NA
Spojené kráľovstvo

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (Pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

IRESSA 250 mg filmom obalené tablety
gefitinib

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 250 mg gefitinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu a sodík, pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/526/001 perforovaný blister

EU/1/09/526/002 neperforovaný blister

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

iressa

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER/LAMINÁTOVO – HLINÍKOVÝ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

IRESSA 250 mg tablety
gefitinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

IRESSA 250 mg filmom obalené tablety gefitinib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je IRESSA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete IRESSU
3. Ako užívať IRESSU
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať IRESSU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je IRESSA a na čo sa používa

IRESSA obsahuje liečivo gefitinib, ktorý blokuje bielkovinu nazývanú „receptor epidermálneho rastového faktora“ (EGFR). Táto bielkovina sa zúčastňuje na raste a šírení nádorových buniek.

IRESSA sa používa na liečbu dospelých s nemalobunkovým karcinómom pľúc. Toto nádorové ochorenie postihuje zhubnými nádorovými bunkami pľúca.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete IRESSU

Neužívajte IRESSU

- ak ste alergický na gefitinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6 „Čo IRESSA obsahuje“).
- ak dojčíte.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať IRESSU, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika

- ak máte alebo ste mali akékoľvek iné ťažkosti s pľúcami. Niektoré pľúcne ochorenia sa môžu počas liečby IRESSOU zhoršiť.
- ak máte alebo ste mali problémy s pečeňou.

Deti a dospievajúci

IRESSA nie je určená na použitie u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a IRESSA

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Informujte svojho lekára alebo lekárnika predovšetkým vtedy, keď užívate niektoré z nasledujúcich liekov:

- Fenytoín alebo karbamazepín (na liečbu epilepsie).
- Rifampicín (na liečbu tuberkulózy).
- Itrakonazol (na liečbu hubových infekcií).
- Barbituráty (lieky používané pri problémoch so spánkom).
- Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*, používaný na liečbu depresie a úzkosti).
- Inhibitory protónovej pumpy, H₂-antagonisty a antacidá (na liečbu žalúdočných vredov, porúch trávenia, pálenia záhy a na zníženie žalúdočnej kyseliny).

Tieto lieky môžu mať vplyv na spôsob účinku IRESSY.

- Warfarín (takzvané perorálne antikoagulans, na prevenciu vzniku krvných zrazenín). Ak užívate liek, ktorý obsahuje toto liečivo, váš lekár vám môže robiť krvné testy častejšie.

Ak sa vás týka čokoľvek z vyššie spomenutého, alebo máte pochybnosti, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať IRESSU.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Počas liečby IRESSOU sa odporúča vyhnúť sa tehotenstvu, pretože IRESSA môže poškodiť vaše dieťa.

Neužívajte IRESSU počas dojčenia. Je to kvôli bezpečnosti vášho dieťaťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Počas užívania IRESSY môžete pociťovať slabosť. Ak pociťujete slabosť, neved'te motorové vozidlo ani neobsluhujte nástroje alebo stroje.

IRESSA obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že trpíte neznášanlivosťou niektorých cukrov, poraďte sa s ním predtým, ako začnete tento liek užívať.

IRESSA obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v jednej dávke, to znamená, že je v podstate „bez sodíka“.

3. Ako užívať IRESSU

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

- Odporúčaná dávka je jedna 250 mg tableta denne.
- Užívajte tabletu každý deň v približne rovnakom čase.
- Tabletú môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.
- Neužívajte antacidá (lieky na zníženie hladiny kyseliny v žalúdku) 2 hodiny pred alebo 1 hodinu po užití IRESSY.

Ak máte problémy s prehĺtnutím tablety, rozpustíte ju v polovici pohára nesýtenej (neperlivej) vody. Nepoužívajte žiadne iné tekutiny. Tabletú nedrvté. Miešajte, pokiaľ sa tableta nerozpustí. Môže to trvať až 20 minút. Tekutinu potom ihneď vypite. Aby ste sa ubezpečili, že ste užili všetok liek, dobre opláchnite pohár polovicou pohára vody a vypite.

Ak užijete viac IRESSY, ako máte

Ak ste užili viac IRESSY, ako ste mali, ihneď sa poraďte s lekárom alebo lekárnikom.

Ak zabudnete užiť IRESSU

Čo treba robiť v prípade, že zabudnete užiť tabletu závisí od toho, koľko času ostáva do užitia ďalšej dávky.

- Ak do času užitia ďalšej dávky ostáva 12 hodín alebo viac: užite vynechanú tabletu hneď, ako si spomeniete. Nasledujúcu dávku potom užite vo zvyčajnom čase.
- Ak do času užitia ďalšej dávky ostáva menej ako 12 hodín: vynechajte zabudnutú tabletu. Nasledujúcu tabletu potom užite vo zvyčajnom čase.

Neužívajte dvojnásobnú dávku (dve tablety naraz), aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Okamžite kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás objaví akýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov – možno budete potrebovať neodkladné lekárske ošetrovanie:

- Alergická reakcia (časté), predovšetkým ak príznaky zahŕňajú opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla, sťažené prehĺtanie, žihľavku, vyrážku a ťažkosti s dýchaním.
- Ťažká dušnosť alebo náhle zhoršenie dušnosti, ktoré môže byť sprevádzané kašľom alebo horúčkou. Môže to znamenať, že máte zápal pľúc, nazývaný „intersticiálna pľúcna choroba“. Tento vedľajší účinok sa môže vyskytnúť približne u 1 zo 100 pacientov užívajúcich IRESSU a môže byť život ohrozujúci.
- Ťažké kožné reakcie (zriedkavé), ktoré postihujú veľké plochy tela. Príznaky môžu zahŕňať sčervenanie, bolesť, vredy, pľuzgiere a odlupovanie kože. Postihnuté môžu byť aj pery, nos, oči a pohlavné orgány.
- Dehydratácia/odvodnenie (časté) spôsobená dlhotrvajúcou alebo ťažkou hnačkou, vracaním, nevoľnosťou alebo stratou chuti do jedla.
- Očné problémy (menej časté) ako sú bolesť, začervenanie, slziace oči, citlivosť na svetlo, zmena zraku alebo vrastajúce mihalnice. Môže to znamenať, že máte vred na povrchu oka (na rohovke).

Informujte svojho lekára ihneď ako to bude možné, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- hnačka
- vracanie
- nevoľnosť
- kožné reakcie, ako sú vyrážky podobné akné, niekedy svrbivé so suchou a/alebo popraskanou kožou.
- strata chuti do jedla
- slabosť
- sucho v ústach alebo začervenaná a boľavá sliznica úst
- zvýšenie hladín pečeňového enzýmu nazývaného alanínaminotransferáza v krvnom teste; pokiaľ je príliš vysoká, môže vám lekár povedať, aby ste prestali užívať IRESSU.

Časté: môžu postihovať až 1 z 10 osôb

- sucho v ústach
- suché, začervenané alebo svrbiace oči
- začervenanie a bolestivosť očných viečok
- problémy s nechtami

- vypadávanie vlasov
- horúčka
- krvácanie (napr. krvácanie z nosa alebo krv v moči)
- bielkovina v moči (preukázaná močovým testom)
- zvýšenie hladiny bilirubínu a iného pečeneového enzýmu nazývaného aspartátaminotransferáza v krvnom teste; pokiaľ sú príliš vysoké, môže vám lekár povedať, aby ste prestali užívať IRESSU.
- zvýšenie hladiny kreatinínu v krvnom teste (súvisí s funkciou obličiek)
- cystitída (pálenie pri močení a častá, naliehavá potreba močiť)

Menej časté: môžu postihovať až 1 zo 100 osôb

- zápal pankreasu. Prejavuje sa veľmi silnou bolesťou v hornej časti brucha, ťažkou nevoľnosťou a vracaním.
- zápal pečene. Príznaky môžu zahŕňať všeobecný pocit slabosti s alebo bez možnej žltacky (zožltnutie kože a očí). Tento nežiaduci účinok je menej častý, ale niektorí pacienti na to zomreli.
- prederavenie (perforácia) gastrointestinálneho traktu
- kožná reakcia na dlaniach a chodidlách vrátane brnenia, necitlivosti, bolesti, opuchu alebo začervenania (známa ako palmárno-plantárny erytrodyzestetický syndróm alebo syndróm ruka - noha).

Zriedkavé: môžu postihovať až 1 z 1 000 osôb

- zápal krvných ciev v koži. Vzhľadom sa to môže podobáť modrinám alebo fľakom po vyrážke na koži.
- krvavý zápal močového mechúra (pálenie pri močení a častá, naliehavá potreba močiť s prímiesou krvi v moči)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať IRESSU

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo IRESSA obsahuje

- Liečivo je gefitinib. Každá tableta obsahuje 250 mg gefitinibu.
- Ďalšie zložky (pomocné látky) sú monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza (E460), sodná soľ kroskarmelózy, povidón (K29-32) (E1201), laurylsíran sodný, stearát horečnatý,

hypromelóza (E464), makrogol 300, oxid titaničitý (E171), oxid železitý žltý (E172) a oxid železitý červený (E172).

Ako vyzerá IRESSA a obsah balenia

Tablety IRESSA sú okrúhle a hnedé. Na jednej strane majú označenie „IRESSA 250“ a na druhej strane sú bez označenia.

IRESSA je dostupná v blistrových baleniach po 30 tabliet. Blistrová fólia môže byť perforovaná alebo neperforovaná.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobca

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

AstraZeneca UK Limited
Macclesfield
Cheshire, SK10 2NA
Spojené kráľovstvo

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

Österreich

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) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>