

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

IRESSA 250 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 250 mg gefitiniba.

### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 163,5 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Ena tableta vsebuje 3,86 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tablete (tablete)

Tablete so rjave, okrogle, bikonveksne z vtisnjeno oznako "IRESSA 250" na eni strani in brez oznak na drugi.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo IRESSA je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom z aktivacijskimi mutacijami EGFR-TK (glejte poglavje 4.4).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom IRESSA mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

#### Odmerjanje

Priporočeno odmerjanje zdravila IRESSA je ena 250-mg tableta enkrat na dan. Če bolnik pozabi vzeti odmerek, ga mora vzeti, čim se spomni. Če je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur, bolnik ne sme vzeti pozabljenega odmerka. Bolnik ne sme vzeti dvojnega odmerka (dveh odmerkov ob istem času), da bi nadomestil pozabljeni odmerek.

#### *Pediatrična populacija*

Učinkovitost in varnost zdravila IRESSA pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni. Uporaba gefitiniba za indikacijo nedrobnocelični pljučni rak v pediatrični populaciji ni primerna.

#### *Okvara jeter*

Bolniki z zmerno do hudo okvaro jeter (stopnja B ali C po Child-Pughu) imajo zaradi ciroze večjo koncentracijo gefitiniba v plazmi. Takšne bolnike je treba natančno kontrolirati glede neželenih učinkov. Koncentracija v plazmi ni bila povečana pri bolnikih z zvišano aspartat transaminazo (AST), alkalno fosfatazo ali bilirubinom zaradi jetrnih metastaz (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara ledvic*

Odmerka ni treba prilagoditi bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic, ki imajo očistek kreatinina > 20 ml/min. Za bolnike z očistkom kreatinina ≤ 20 ml/min je le malo podatkov, zato je pri njih potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

#### *Starejši*

Odmerka ni treba prilagoditi glede na starost (glejte poglavje 5.2).

#### *Slabi metabolizatorji s CYP2D6*

Bolniki, ki imajo genotip slabih metabolizatorjev s CYP2D6, ne potrebujejo specifične prilagoditve odmerka, vendar jih je treba natančno kontrolirati glede neželenih učinkov (glejte poglavje 5.2).

#### *Prilagoditev odmerka zaradi toksičnih učinkov*

Pri bolnikih, ki imajo drisko in jo slabo prenašajo, ali imajo neželene učinke na koži, je stanje mogoče uspešno obvladati s kratko (do 14-dnevno) prekinitvijo zdravljenja, ki ji sledi ponovna uvedba odmerka 250 mg (glejte poglavje 4.8). Bolnikom, ki po prekinitvi zdravljenja zdravila ne prenesejo, je treba gefitinib ukiniti in razmisliti o drugačni terapiji.

#### Način uporabe

Tableto je mogoče vzeti peroralno s hrano ali brez nje, vsak dan ob približno istem času. Tableto je mogoče pogoltniti celo z nekaj vode. Če uporaba celih tablet ni mogoča, se jih lahko uporabi v obliki disperzije v (negazirani) vodi. Uporabljena ne sme biti nobena druga tekočina. Tableto dajte v pol kozarca vode za pitje, ne da bi jo zdrobili. Vsebino občasno premešajte, dokler se tableta ne razpusti (to lahko traja do 20 minut). Disperzijo popijte takoj, ko se tableta razpusti (tj. v 60 minutah). Kozarec splaknite z vodo in vsebino popijte. Disperzijo je mogoče uporabiti po nazogastrični ali gastrostomijski sondi.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1.

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Ko presoјate o uporabi zdravila IRESSA za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka, je pomembno da, pri vseh bolnikih poskusite določiti mutacijo EGFR tumorskega tkiva. Če vzorca tumorja ni mogoče oceniti, se lahko uporabi tumorska DNK v obtoku (ctDNK – cirkulirajoča tumorska DNK), dobljena iz krvi (plazme).

Za določanje EGFR mutacije tumorjev ali ctDNK je treba uporabiti robustno, zanesljivo in občutljivo preiskavo/preiskave z dokazano uporabnostjo, da bi se izognili lažno negativnim ali lažno pozitivnim rezultatom (glejte poglavje 5.1).

#### *Intersticijska bolezen pljuč (IBP)*

Pri 1,3 % bolnikov, ki so dobivali gefitinib, so opažali intersticijsko bolezen pljuč (IBP). Ta se lahko pojavi akutno in je bila v nekaterih primerih smrtna (glejte poglavje 4.8). Če se bolniku poslabšajo dihalni simptomi, npr. dispneja, kašelj in zvišana telesna temperatura, morate zdravljenje z zdravilom IRESSA prekiniti in bolnika takoj preiskati. Če je potrjena IBP, morate terapijo z zdravilom IRESSA končati in bolnika ustrezno zdraviti.

Japonska farmakoepidemiološka študija primerov s kontrolami je zajela 3.159 bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki so dobivali gefitinib ali kemoterapijo. Bolnike so spremljali do 12 tednov. Kot dejavnike tveganja za nastanek IBP (ne glede na to, ali je bolnik dobival zdravilo IRESSA ali kemoterapijo) so ugotovili: kajenje, slab zmogljivostni status (zmogljivostni status ≥ 2), računalniško-tomografske (CT) znake zmanjšanja normalnih pljuč (≤ 50 %), nedavno postavljeno

(< 6 mesecev) diagnozo nedrobnoceličnega raka pljuč, že prej obstoječo IBP, višjo starost ( $\geq 55$  let) in sočasno bolezen srca. Večje tveganje za IBP so med uporabo gefitiniba v primerjavi s kemoterapijo ugotovili predvsem v prvih 4 tednih zdravljenja (korigirano razmerje obetov 3,8; 95 % IZ od 1,9 do 7,7); pozneje se je relativno tveganje zmanjšalo (korigirano razmerje obetov 2,5; 95 % IZ od 1,1 do 5,8). Med bolniki, ki se jim je med zdravljenjem z zdravilom IRESSA ali kemoterapijo pojavila IBP, je bilo tveganje umrljivosti večje, če so imeli naslednje dejavnike tveganja: kajenje, računalniško-tomografske znake zmanjšanja normalnih pljuč ( $\leq 50$  %), že prej obstoječo IBP, višjo starost ( $\geq 65$  let) in obsežne predele adherentne pljučne plevre ( $\geq 50$  %).

#### *Hepatotoksičnost in okvara jeter*

Opažene so bile nepravilnosti testov jetrnih funkcij (vključno z zvišanjem alanin-aminotransferaze, aspartat-aminotransferaze, bilirubina), občasno zabeležene kot hepatitis (glejte poglavje 4.8). Opisani so bili posamezni primeri odpovedi jeter; nekateri so se končali s smrtjo. Zato so priporočljive redne kontrole delovanja jeter. V primeru blagih do zmernih sprememb v delovanju jeter je treba gefitinib uporabljati previdno. Če so spremembe hude, pride v poštev prekinitve zdravljenja.

Ugotovljeno je, da okvara delovanja jeter zaradi ciroze zviša koncentracijo gefitiniba v plazmi (glejte poglavje 5.2).

#### *Medsebojno delovanje z drugimi zdravili*

Induktorji CYP3A4 lahko povečajo presnovo gefitiniba in zmanjšajo njegovo koncentracijo v plazmi. Zato lahko sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 (npr. fenitoina, karbamazepina, rifampicina, barbituratov ali zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko/*Hypericum perforatum*) zmanjša učinkovitost zdravljenja in se ji je treba izogniti (glejte poglavje 4.5).

Pri posameznih bolnikih, ki imajo genotip slabih metabolizatorjev s CYP2D6, lahko zdravljenje z močnim zaviralcem CYP3A4 poveča koncentracijo gefitiniba v plazmi. Na začetku zdravljenja z zaviralcem CYP3A4 je treba bolnike natančno kontrolirati glede neželenih učinkov gefitiniba (glejte poglavje 4.5).

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali varfarin skupaj z gefitinibom, so se pojavili zvišanje internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) in/ali krvavitve (glejte poglavje 4.5). Bolnike, ki sočasno jemljejo varfarin in gefitinib, morate redno kontrolirati glede sprememb protrombinskega časa (PČ) ali INR.

Zdravila, ki občutno in dolgotrajno zvišajo pH v želodcu npr. zaviralci protonske črpalke in antagonisti  $H_2$ , lahko zmanjšajo biološko uporabnost gefitiniba in njegovo koncentracijo v plazmi in tako zmanjšajo učinkovitost. Redno jemanje antacidov, uporabljenih blizu časa jemanja gefitiniba, imajo lahko podoben učinek (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Podatki kliničnih preskušanj II. faze, v katerih so sočasno uporabljali gefitinib in vinorelbin, kažejo, da lahko gefitinib poslabša nevtropenični učinek vinorelbina.

#### *Laktoza*

Zdravilo IRESSA vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, zmanjšano celokupno aktivnostjo laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

#### *Natrij*

Zdravilo IRESSA vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

#### *Dodatni previdnostni ukrepi*

Bolnikom naročite, da morajo takoj poiskati zdravniško pomoč, če se jim pojavijo huda ali dolgotrajna driska, navzea, bruhanje ali anoreksija, ker lahko vse te posredno povzročijo dehidracijo. Te simptome je treba obvladati, kot je klinično indicirano (glejte poglavje 4.8).

Bolnike z znaki in simptomi, ki kažejo na keratitis, kot so akutni simptomi ali poslabšanja: vnetje oči, solzenje, občutljivost na svetlobo, zamegljen vid, boleče in/ali rdeče oči, je treba takoj napotiti k oftalmologu.

Če je potrjena diagnoza ulcerozni keratitis je potrebno prekiniti zdravljenje z gefitinibom in razmisliti o ukinitvi zdravljenja, v primeru, da simptomi ne prenehajo ali če se simptomi po ponovni uporabi gefitiniba ponovijo.

V preskušanju I./II. faze so raziskovali uporabo gefitiniba in obsevanja pri pediatričnih bolnikih z novoodkritim gliomom možganskega debla ali nepopolno reseciranim supratentorijskim malignim gliomom. Med 45 vključenimi bolniki so zabeležili 4 primere krvavitve v osrednje živčevje (od teh je bil 1 smrten). V preskušanju gefitiniba samega so poročali o še enem primeru krvavitve v osrednje živčevje pri otroku z ependimomom. Pri odraslih bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki dobivajo gefitinib, niso ugotovili večjega tveganja za možgansko krvavitev.

Opisani so bili posamezni primeri gastrointestinalne perforacije pri bolnikih, ki jemljejo gefitinib. V večini primerov je to povezano z obstoječimi dejavniki tveganja, npr. sočasnim jemanjem zdravil, kot so steroidi ali NSAID, anamnezo gastrointestinalnih razjed, starostjo, kajenjem, metastazami na črevesu na mestih perforacije.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Gefitinib se pretežno presnovi prek izoencima CYP3A4 citokroma P450, pa tudi prek izoencima CYP2D6.

*Zdravilne učinkovine, ki lahko povečajo koncentracijo gefitiniba v plazmi*

Študije *in vitro* so pokazale, da je gefitinib substrat p-glikoproteina (Pgp). Razpoložljivi podatki ne kažejo kliničnih posledic tega izsledka *in vitro*.

Snovi, ki zavirajo CYP3A4, lahko zmanjšajo očistek gefitiniba. Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ketokonazola, posakonazola, vorikonazola, zaviralcev proteaz, klaritromicina, telitromicina) lahko poveča koncentracijo gefitiniba v plazmi. Povečanje bi lahko bilo klinično pomembno, ker so neželeni učinki povezani z odmerkom in izpostavljenostjo. Povečanje je lahko izrazitejše pri bolnikih, ki imajo genotip slabih metabolizatorjev s CYP2D6. Predhodno zdravljenje z itrakonazolom (močnim zaviralcem CYP3A4) je pri zdravih prostovoljcih povečalo povprečno AUC gefitiniba za 80 %. Med sočasnim zdravljenjem z močnimi zaviralci CYP3A4 je bolnike treba natančno kontrolirati glede neželenih učinkov gefitiniba.

Podatkov o sočasnem zdravljenju z zaviralci CYP2D6 ni, toda močni zaviralci tega encima lahko pri izrazitih metabolizatorjih s CYP2D6 povečajo koncentracijo gefitiniba v plazmi za približno 2-krat (glejte poglavje 5.2). V primeru uvedbe sočasnega zdravljenja z močnim zaviralcem CYP2D6 je treba bolnike natančno kontrolirati glede neželenih učinkov.

*Zdravilne učinkovine, ki lahko zmanjšajo koncentracijo gefitiniba v plazmi*

Snovi, ki inducirajo CYP3A4, lahko povečajo presnovo in zmanjšajo koncentracijo gefitiniba v plazmi ter tako zmanjšajo učinkovitost gefitiniba. Sočasni uporabi zdravil, ki inducirajo CYP3A4 (npr. fenitoina, karbamazepina, rifampicina, barbituratov ali šentjanževke (*Hypericum perforatum*)), se je treba izogniti. Predhodno zdravljenje z rifampicinom (močnim induktorjem CYP3A4) je pri zdravih prostovoljcih zmanjšalo povprečno AUC gefitiniba za 83 % (glejte poglavje 4.4).

Snovi, ki občutno in dolgotrajno zvišajo pH v želodcu, lahko zmanjšajo koncentracijo gefitiniba v plazmi in tako zmanjšajo učinkovitost gefitiniba. Veliki odmerki kratkodelujočih antacidov, uporabljenih blizu časa jemanja gefitiniba, imajo lahko podoben učinek. Sočasna uporaba gefitiniba z ranitidinom v odmerku, ki je dolgotrajno zvišal pH v želodcu  $\geq 5$ , je pri zdravih prostovoljcih zmanjšala povprečno AUC gefitiniba za 47 % (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

*Zdravilne učinkovine, katerih koncentracijo v plazmi lahko spremeni gefitinib*

Študije *in vitro* so pokazale omejen potencial gefitiniba za zaviranje CYP2D6. V enem kliničnem preskušanju pri bolnikih so gefitinib uporabljali hkrati z metoprololom (ki je substrat CYP2D6). To je povzročilo 35 % povečanje izpostavljenosti metoprololu. Takšno povečanje bi lahko bilo pomembno pri substratih CYP2D6, ki imajo ozek terapevtski indeks. Če razmišljate o sočasni uporabi substratov CYP2D6 v kombinaciji z gefitinibom, morate razmisliti tudi o prilagoditvi odmerka substrata CYP2D6, zlasti pri zdravilih, ki imajo ozko terapevtsko okno.

Gefitinib *in vitro* zavre transportno beljakovino BCRP, vendar klinični pomen tega ni znan.

*Druge možne interakcije*

Pri nekaterih bolnikih, ki so sočasno jemali varfarin, so se pojavili zvišanje INR in/ali krvavitve (glejte poglavje 4.4).

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, da med zdravljenjem ne smejo zanositi.

Nosečnost

Podatkov o uporabi gefitiniba pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale toksične učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano. Zdravila IRESSA se ne sme uporabljati med nosečnostjo, če ni zares nujno.

Dojenje

Ni znano, ali se gefitinib pri človeku izloča v materino mleko. Gefitinib in njegovi presnovki se kopičijo v mleku doječih podgan (glejte poglavje 5.3). Gefitinib je med obdobjem dojenja kontraindiciran, zato je treba med zdravljenjem z gefitinibom dojenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Med zdravljenjem z gefitinibom je bila opisana astenija. Zato morajo biti bolniki, ki se jim pojavi ta simptom, previdni, če vozijo ali upravljajo s stroji.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Povzetek varnostnega profila

V kumulativnem naboru podatkov kliničnih preskušanj III. faze ISEL, INTEREST in IPASS (2462 bolnikov, zdravljenih z zdravilom IRESSA) so bili najpogosteje opisani neželeni učinki, ki so se pojavili pri več kot 20 % bolnikov, driska in kožne reakcije (vključno z izpuščajem, aknami, suho kožo in srbenjem). Neželeni učinki se ponavadi pojavijo prvi mesec zdravljenja in so praviloma reverzibilni. Približno 8 % bolnikov je imelo hude neželene učinke (3. ali 4. stopnjo po Skupnih merilih toksičnosti [*common toxicity criteria*], CTC). Približno 3 % bolnikov je zaradi neželenih učinkov prenehalo z zdravljenjem.

Intersticijska bolezen pljuč (IBP) se je pojavila pri 1,3 % bolnikov in je bila pogosto huda (3.– 4. stopnja po CTC). Opisani so bili primeri s smrtnim izidom.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Varnostne značilnosti, prikazane v preglednici 1, temeljijo na programu kliničnega razvoja gefitiniba in pomarketingških izkušnjah. Neželeni učinki so v preglednici 1, kjer je mogoče, razvrščeni po kategorijah pogostnosti na podlagi incidence primerljivih poročil o neželenih učinkih v kumulativnem naboru podatkov kliničnih preskušanj III. faze ISEL, INTEREST in IPASS (2462 bolnikov, zdravljenih z zdravilom IRESSA).

Neželeni učinki so po pogostnosti opredeljeni kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

### Preglednica 1: Neželeni učinki

| <b>Neželeni učinki po organskem sistemu in pogostnosti</b> |                                |   |
|--|--------------------------------|---|
| Presnovne in prehranske motnje                             | Zelo pogosti                   | Anoreksija, blaga do zmerna (1. ali 2. stopnje po CTC)  |
| Očesne bolezni   | Pogosti                        | Konjunktivitis, blefaritis in suho oko*, v glavnem blagi (1. stopnja po CTC)  |
|  | Občasni                        | Erozija roženice, reverzibilna in včasih povezana z aberantno rastjo trepalnic<br>Keratitis (0,12 %)                  |
| Žilne bolezni  | Pogosti                        | Krvavitev, npr. epistaksa in hematurija   |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora    | Pogosti                        | Intersticijska bolezen pljuč (1,3 %), pogosto huda (3.– 4. stopnja po CTC). Opisani so bili primeri s smrtnim izidom. |
| Bolezni prebavil   | Zelo pogosti                   | Driska, v glavnem blaga ali zmerna (1. ali 2. stopnja po CTC)   |
|  |                                | Bruhanje, v glavnem blago ali zmerno (1. ali 2. stopnja po CTC)   |
|  |                                | Navzea, v glavnem blaga (1. stopnja po CTC)   |
|  |                                | Stomatitis, pretežno blag (1. stopnja po CTC)   |
|  | Pogosti                        | Dehidracija zaradi driske, navzee, bruhanja ali anoreksije  |
|  |                                | Suha usta*, pretežno blaga (1. stopnja po CTC)  |
| Občasni  | Pankreatitis                   |   |
|  | Gastrointestinalna perforacija |   |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov                      | Zelo pogosti                   | Zvišanje alanin aminotransferaze, v glavnem blago do zmerno   |
|  | Pogosti                        | Zvišanje aspartat-aminotransferaze, v glavnem blago do zmerno   |
|  |                                | Zvišanje celotnega bilirubina, v glavnem blago do zmerno  |
|  | Občasni                        | Hepatitis**   |

|   |              |  |
|---|--------------|--|
| Bolezni kože in podkožja                        | Zelo pogosti | Kožne reakcije, v glavnem blage ali zmerne (1. ali 2. stopnja po CTC), pustulozen izpuščaj, včasih srbeč s suho kožo, vključno s fisurami na koži, na eritematozni podlagi |
|   | Pogosti      | Bolezni nohtov   |
|   |              | Alopecija  |
|   | Občasni      | Sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije   |
| Redki   | Redki        | Bulozne spremembe, vključno s toksično epidermalno nekrolizo, Stevens-Johnsonovim sindromom in multiformnim eritemom   |
|   |              | Kutani vaskulitis  |
| Bolezni sečil                                   | Pogosti      | Asimptomatično laboratorijsko zvišanje kreatinina v krvi   |
|   |              | Proteinurija   |
|   |              | Cistitis   |
| Redki   | Redki        | Hemoragični cistitis   |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | Zelo pogosti | Astenija, pretežno blaga (1. stopnja po CTC)   |
|   | Pogosti      | Pireksija  |

Pogostnost neželenih učinkov v zvezi z nenormalnimi laboratorijskimi vrednostmi temelji na bolnikih, ki so se jim ustrezni laboratorijski parametri v primerjavi z izhodiščem spremenili za 2 ali več po CTC.

\* Ta neželeni učinek lahko spremlja druga suha stanja (predvsem kožne reakcije), opažene med uporabo gefitiniba.

\*\* To vključuje posamezne primere odpovedi jeter, od katerih so se nekateri končali s smrtjo.

#### *Intersticijska bolezen pljuč (IBP)*

V preskušanju INTEREST je bila incidenca učinkov tipa IBP 1,4 % (10 bolnikov) v skupini z gefitinibom in 1,1 % (8 bolnikov) v skupini z docetakselom. En dogodek tipa IBP je bil smrten; pojavil se je pri bolniku, ki je dobival gefitinib.

V preskušanju ISEL je incidenca učinkov tipa IBP v celotni populaciji, v obeh terapevtskih krakih znašala približno 1 %. Večina učinkov tipa IBP je bila zabeležena pri bolnikih azijske etnične pripadnosti. Incidenca IBP je bila med bolniki azijske etnične pripadnosti, ki so dobivali gefitinib približno 3 %, in pri tistih, ki so dobivali placebo približno 4 %. En dogodek tipa IBP je bil smrten; pojavil se je pri bolniku, ki je dobival placebo.

V japonski pomarketiški spremljevalni študiji 3350 bolnikov je bil delež učinkov tipa IBP med prejemniki gefitiniba 5,8 %. Delež dogodkov tipa IBP s smrtnim izidom je bil 38,6 %.

Odrpno klinično preskušanje III. faze (IPASS) je primerjalo zdravljenje z zdravilom IRESSA in dvotirno kemoterapijo s karboplatinom/paklitakselom kot zdravljenje prve linije pri 1217 izbranih bolnikih z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom v Aziji. Incidenca učinkov tipa IBP je bila 2,6 % v terapevtskem kraku z zdravilom IRESSA in 1,4 % v terapevtskem kraku s karboplatinom/paklitakselom.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).



## 4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje gefitiniba ni. So pa v kliničnih preskušanjih I. faze manjše število bolnikov zdravili z dnevnimi odmerki do 1000 mg. Opažali so večjo pogostnost in izrazitost nekaterih neželenih učinkov, predvsem driske in kožnega izpuščaja. Neželene učinke, ki spremljajo preveliko odmerjanje, je treba zdraviti simptomatsko; zlasti hudo drisko je treba zdraviti, kot je klinično indicirano. V eni študiji so manjše število bolnikov vsak teden zdravili z odmerki od 1500 mg do 3500 mg. V tej študiji se izpostavljenost zdravilu IRESSA z naraščajočim odmerkom ni povečala, neželeni učinki so bili večinoma blagi do zmerni in skladni z znanimi varnostnimi značilnostmi zdravila IRESSA.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, zaviralci proteinkinaze  
Oznaka ATC: L01EB01

#### Mehanizem delovanja in farmakodinamski učinki

Epidermalni rastni dejavnik (EGF) in njegov receptor (EGFR [HER1; ErbB1]) sta bila ugotovljena kot glavna dejavnika celične rasti in proliferacije normalnih in rakavih celic. Mutacija, ki aktivira EGRF v rakavi celici je pomemben dejavnik, ki prispeva k rasti tumorskih celic, blokiranju apoptoze, povečanemu nastajanju angiogenetskih faktorjev in olajševanju metastaziranja.

Gefitinib je selektiven malomolekulski zaviralec receptorja za epidermalni rastni dejavnik tirozin-kinaze. Je učinkovito zdravilo za bolnike, ki imajo tumorje z aktivacijskimi mutacijami EGFR tirozin-kinaze, ne glede na linijo (izbiro) zdravljenja. Pri bolnikih s tumorji brez mutacije EGFR (negativna mutacija EGFR) niso ugotovili klinično pomembnega delovanja.

Za pogoste aktivacijske mutacije EGFR (delecije v eksonu 19, L858R) obstajajo trdni podatki o odzivu, ki potrjujejo občutljivost za gefitinib, na primer razmerje ogroženosti (s 95 % IZ) za preživetje brez napredovanja bolezni je 0,489 (0,336, 0,710) za gefitinib v primerjavi s kemoterapijskim dvojčkom [WJTOG3405]. Podatki o odzivu na gefitinib so bolj skromni pri bolnikih, ki imajo tumorje z manj pogostimi mutacijami; podatki, ki so na voljo, kažejo, da mutacije G719X, L861Q in S768I povečujejo občutljivost, sama mutacija T790M ali same insercije v eksonu 20 pa so mehanizmi odpornosti.

#### *Odpornost*

Večina tumorjev nedrobnoceličnega raka pljuč, ki imajo aktivacijske mutacije kinaze EGFR, sčasoma razvije odpornost na zdravilo IRESSA; mediani čas do napredovanja bolezni je 1 leto. V približno 60 % primerov je odpornost povezana s sekundarno mutacijo T790M, pri kateri pridejo kot naslednja linija zdravljenja v poštev proti T790M usmerjeni zaviralci tirozin-kinaze EGFR. Med drugimi možnimi mehanizmi odpornosti, opisanimi po zdravljenju z zaviralci signaliziranja EGFR, so obvoji signaliziranja, npr. amplifikacija genov HER2 in MET ter mutacije PIK3CA. Poleg tega je bila v 5 do 10 % primerov opisana fenotipska sprememba v drobnocelični rak pljuč.

#### *Tumorska DNK v obtoku (ctDNK – cirkulirajoča tumorska DNK)*

V preskušanju IFUM so mutacijsko stanje v vzorcih tumorja in iz plazme dobljenih vzorcih ctDNK testirali s kompletom Therascreen EGFR RGQ PCR (Qiagen). Pri 652 od 1060 presejanih bolnikov so bili za ocenjevanje primerni tako vzorci ctDNK kot vzorci tumorja. Objektivni delež odziva (*Objective response rate* – ORR) pri bolnikih s pozitivno tumorsko in ctDNK mutacijo je bil 77 % (95 % IZ: od 66 % do 86 %), pri bolnikih, ki so imeli pozitivno mutacijo le na tumorju pa 60 % (95 % IZ: 44 % do 74 %).

**Preglednica 2: Povzetek izhodiščnega stanja mutacije na tumorju in v vzorcih ctDNK pri vseh presejanih bolnikih, ki so imeli za oceno primerna oba vzorca**

| Mera         | Definicija                            | Delež v IFUM % (IZ) | IFUM N |
|--------------|---------------------------------------|---------------------|--------|
| Senzitivnost | Delež tumorskih M+, ki so M+ po ctDNK | 65,7 (55,8, 74,7)   | 105    |
| Specifičnost | Delež tumorskih M-, ki so M- po ctDNK | 99,8 (99,0, 100,0)  | 547    |

Ti podatki se skladajo z vnaprej načrtovano eksplorativno analizo japonske podskupine v IPASS (Goto 2012). V tisti študiji so za analizo mutacije EGFR uporabili ctDNK iz seruma, ne iz plazme, določitev pa so opravili s kompletom EGFR Mutation Test (DxS) (N = 86). V tisti študiji je bila senzitivnost 43,1 % in specifičnost 100 %.

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### *Zdravljenje prve izbire*

Randomizirana študija III. faze IPASS v zdravljenju prve izbire je bila opravljena pri bolnikih v Aziji<sup>1</sup>; bolniki so imeli napredovalega (stadij IIIB ali IV) nedrobnoceličnega pljučnega raka s histološko sliko adenokarcinoma ter so bili nekdanji blagi kadilci (kajenje so opustili pred  $\geq 15$  let in so kadili  $\leq 10$  škatlic-let) ali niso nikoli kadili (glejte preglednico 3).

<sup>1</sup>Kitajska, Hong Kong, Indonezija, Japonska, Malezija, Filipini, Singapur, Tajvan in Tajska.

**Preglednica 3 Izidi učinkovitosti gefitiniba v primerjavi s karboplatinom/paklitakselom v študiji IPASS**

| Populacija              | N    | Objektivni delež odziva in 95 % IZ za razlike med zdravljenji <sup>a</sup> | Primarni opazovani dogodek<br>Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) <sup>a,b</sup> | Skupno preživetje <sup>a,b</sup>                               |
|-------------------------|------|--|---|--|
| Celotna                 | 1217 | 43,0 % v prim. z 32,2 %<br>[5,3 %, 16,1 %]                                 | ROG 0,74<br>[0,65-0,85]<br>5,7 m v prim. s 5,8 m<br>p < 0,0001                          | ROG 0,90<br>[0,79-1,02]<br>18,8 m v prim. s 17,4 m<br>p=0,1087 |
| Pozitivna mutacija EGFR | 261  | 71,2 % v prim. s 47,3 %<br>[12,0 %, 34,9 %]                                | ROG 0,48<br>[0,36-0,64]<br>9,5 m v prim. s 6,3 m<br>p < 0,0001                          | ROG 1,00<br>[0,76-1,33]<br>21,6 m v prim. z 21,9 m             |
| Negativna mutacija EGFR | 176  | 1,1 % v prim. s 23,5 %<br>[-32,5 %, -13,3 %]                               | ROG 2,85<br>[2,05-3,98]<br>1,5 m v prim. s 5,5 m<br>p < 0,0001                          | ROG 1,18<br>[0,86-1,63]<br>11,2 m v prim. z 12,7 m             |
| Neznana mutacija EGFR   | 780  | 43,3 % v prim. s 29,2 %<br>[7,3 %, 20,6 %]                                 | ROG 0,68<br>[0,58-0,81]<br>6,6 m v prim. s 5,8 m<br>p<0,0001                            | ROG 0,82<br>[0,70-0,96]<br>18,9 m v prim. s 17,2 m             |

a Prikazane so vrednosti za zdravilo IRESSA v primerjavi s karboplatinom/paklitakselom.

b "m" predstavlja mediane v mesecih. Številke v oglatih oklepajih so 95 % intervali zaupanja za razmerje ogroženosti.

N število randomiziranih bolnikov.

ROG razmerje ogroženosti (razmerja ogroženosti < 1 so v korist zdravila IRESSA)

Izidi kakovosti življenja so se razlikovali glede na stanje mutacije EGFR. Med bolniki s pozitivno mutacijo EGFR so se kakovost življenja in simptomi pljučnega raka izboljšali značilno več bolnikom, zdravljenim z zdravilom IRESSA, kot bolnikom, zdravljenim s karboplatinom/paklitakselom (glejte preglednico 4).

**Preglednica 4 Izidi kakovosti življenja z gefitinibom v primerjavi s karboplatinom/paklitakselom v študiji IPASS**

| Populacija              | N    | Delež izboljšanja kakovosti življenja po FACT-L <sup>a</sup><br>% | Delež izboljšanja simptomov po LCS <sup>a</sup><br>% |
|-------------------------|------|---|--|
| Celotna                 | 1151 | (48,0 % v prim. s 40,8 %)<br>p = 0,0148                           | (51,5 % v prim. z 48,5 %)<br>p = 0,3037              |
| Pozitivna mutacija EGFR | 259  | (70,2 % v prim. s 44,5 %)<br>p < 0,0001                           | (75,6 % v prim. s 53,9 %)<br>p = 0,0003              |
| Negativna mutacija EGFR | 169  | (14,6 % v prim. s 36,3 %)<br>p = 0,0021                           | (20,2 % v prim. s 47,5 %)<br>p = 0,0002              |

Trial outcome index rezultati so potrdili rezultate FACT-L in LCS

a Prikazane so vrednosti za zdravilo IRESSA v primerjavi s karboplatinom/paklitakselom

N Število bolnikov, primernih za analize kakovosti življenja

KŽ kakovost življenja

FACT-L Functional assessment of cancer therapy-lung

LCS Lung cancer subscale

V preskušanju IPASS je zdravilo IRESSA dokazalo, da je boljše glede preživetja brez napredovanja bolezni (PFS), objektivnega deleža odziva (ORR), kakovosti življenja in olajšanja simptomov, brez pomembnih razlik v skupnem preživetju v primerjavi z zdravljenjem s karboplatinom/paklitakselom pri predhodno nezdravljenih bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki imajo tumorje z aktivacijskimi mutacijami tirozin-kinaze EGFR.

#### *Predhodno zdravljeni bolniki*

Randomizirana študija III. faze INTEREST je bila opravljena pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki so predhodno dobivali kemoterapijo na podlagi platine. V celotni populaciji ni bilo opaziti statistično značilne razlike med gefitinibom in docetakselom (75 mg/m<sup>2</sup>), kar zadeva skupno preživetje, preživetje brez napredovanja bolezni in objektivni delež odziva (glejte preglednico 5).

**Preglednica 5 Izidi učinkovitosti gefitiniba v primerjavi z docetakselom v študiji INTEREST**

| Populacija              | N    | Objektivni delež odzivain 95 % IZ za razlike med zdravljenji <sup>a</sup> | Preživetje brez napredovanja bolezni <sup>ab</sup>             | Primarni opazovani dogodek<br>Skupno preživetje <sup>ab</sup>                  |
|-------------------------|------|---|--|--|
| Celotna                 | 1466 | 9,1 % v prim. s 7,6%<br>[-1,5 %, 4,5 %]                                   | ROG 1,04<br>[0,93-1,18]<br>2,2 m v prim. z 2,7 m<br>p = 0,4658 | ROG 1,020<br>[0,905-1,150] <sup>c</sup><br>7,6 m v prim. z 8,0 m<br>p = 0,7332 |
| Pozitivna mutacija EGFR | 44   | 42,1 % v prim. z 21,1 %<br>[-8,2 %, 46,0 %]                               | ROG 0,16<br>[0,05-0,49]<br>7,0 m v prim. s 4,1 m<br>p = 0,0012 | ROG 0,83<br>[0,41-1,67]<br>14,2 m v prim. s 16,6 m<br>p = 0,6043               |

| Populacija              | N    | Objektivni delež odzivain 95 % IZ za razlike med zdravljenji <sup>a</sup> | Preživetje brez napredovanja bolezni <sup>ab</sup>             | Primarni opazovani dogodek<br>Skupno preživetje <sup>ab</sup>    |
|-------------------------|------|---|--|--|
| Negativna mutacija EGFR | 253  | 6,6 % v prim. z 9,8 %<br>[-10,5 %, 4,4 %]                                 | ROG 1,24<br>[0,94-1,64]<br>1,7 m v prim. z 2,6 m<br>p = 0,1353 | ROG 1,02<br>[0,78-1,33]<br>6,4 m v prim. s 6,0 m<br>p = 0,9131   |
| Azijci <sup>c</sup>     | 323  | 19,7 % v prim. z 8,7 %<br>[3,1 %, 19,2 %]                                 | ROG 0,83<br>[0,64-1,08]<br>2,9 m v prim. z 2,8 m<br>p = 0,1746 | ROG 1,04<br>[0,80-1,35]<br>10,4 m v prim. z 12,2 m<br>p = 0,7711 |
| Neazijci                | 1143 | 6,2 % v prim. s 7,3 %<br>[-4,3 %, 2,0 %]                                  | ROG 1,12<br>[0,98-1,28]<br>2,0 m v prim. z 2,7 m<br>p = 0,1041 | ROG 1,01<br>[0,89-1,14]<br>6,9 m v prim. s 6,9 m<br>p = 0,9259   |

a Prikazane so vrednosti za zdravilo IRESSA v primerjavi z docetakselom.

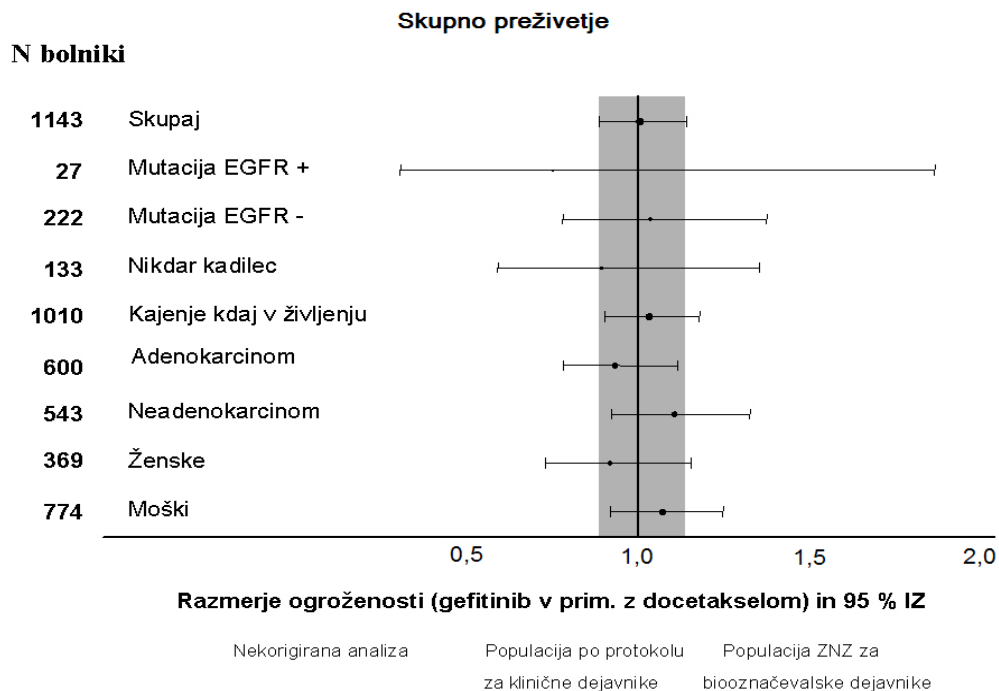
b "m" predstavlja mediane v mesecih. Številke v oglatih oklepajih so 96 % intervali zaupanja za razmerje ogroženosti za skupno preživetje ROG v celotni populaciji, sicer pa 95 % intervali zaupanja za ROG.

c Interval zaupanja je v celoti pod mejo neinferiornosti 1,154.

N število randomiziranih bolnikov

ROG razmerje ogroženosti (razmerja ogroženosti < 1 so v korist zdravila IRESSA)

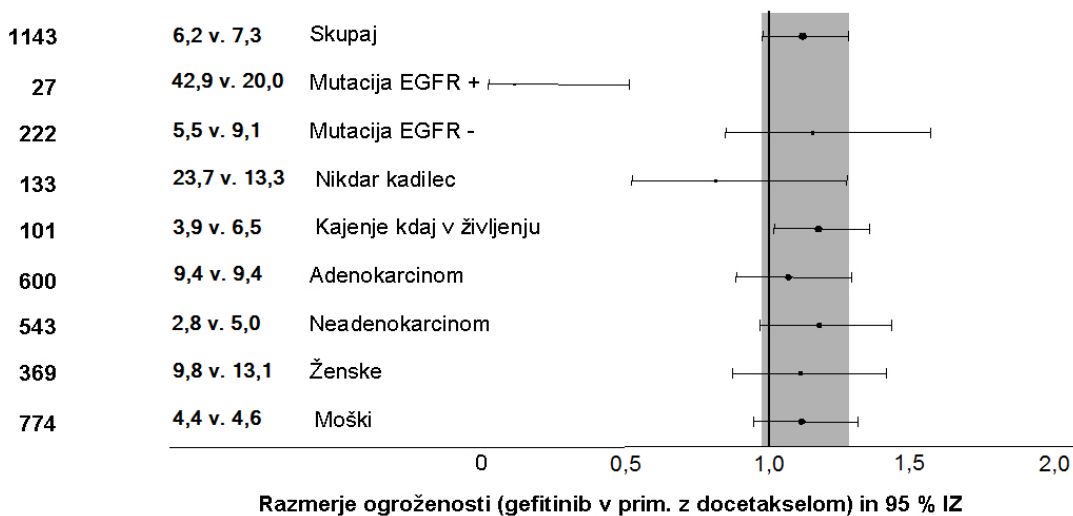
### Sliki 1 in 2 Izidi učinkovitosti v podskupinah bolnikov Neazijcev v študiji INTEREST (N bolnikov = število randomiziranih bolnikov)



Preživetje brez napredovanja bolezni

Objektivni delež odziva (%)

N bolniki Gefitinib v prim. z docetakselom



Nekorrigirana analiza: Populacija, ocenljiva glede odziva ("populacija EFR")

Randomizirana študija III. faze ISEL je bila opravljena pri bolnikih z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki so dobili 1 ali 2 predhodni kemoterapiji in so bili odporni proti zadnji uporabljeni shemi ali je niso prenesli. Gefitinib in najboljšo podporno oskrbo so primerjali s placebom in najboljšo podporno oskrbo. Zdravilo IRESSA ni podaljšalo preživetja v skupni populaciji. Izidi preživetja se razlikujejo glede na kadilski status in etnično pripadnost (glejte preglednico 6).

Preglednica 6 Izidi učinkovitosti gefitiniba v primerjavi s placebom v študiji ISEL

| Populacija              | N    | Objektivni delež odziva in 95 % IZ za razlike med zdravljenji <sup>a</sup> | Čas do odpovedi zdravljenja <sup>ab</sup>                       | Primarni opazovani dogodek<br>Skupno preživetje <sup>abc</sup> |
|-------------------------|------|--|---|--|
| Celotna                 | 1692 | 8,0 % v prim. z 1,3 %<br>[4,7 %, 8,8 %]                                    | ROG 0,82<br>[0,73-0,92]<br>3,0 m v prim. z 2,6 m<br>p = 0,0006  | ROG 0,89<br>[0,77-1,02]<br>5,6 m v prim. s 5,1 m<br>p = 0,0871 |
| Pozitivna mutacija EGFR | 26   | 37,5 % v prim. z 0 %<br>[-15,1 %, 61,4 %]                                  | ROG 0,79<br>[0,20-3,12]<br>10,8 m v prim. s 3,8 m<br>p = 0,7382 | ROG NI<br>ND v prim. s 4,3 m                                   |
| Negativna mutacija EGFR | 189  | 2,6 % v prim. z 0 %<br>[-5,6 %, 7,3 %]                                     | ROG 1,10<br>[0,78-1,56]<br>2,0 m v prim. z 2,6 m<br>p = 0,5771  | ROG 1,16<br>[0,79-1,72]<br>3,7 m v prim. s 5,9 m<br>p = 0,4449 |
| Nikdar kadilec          | 375  | 18,1 % v prim. z 0 %<br>[12,3 %, 24,0 %]                                   | ROG 0,55<br>[0,42-0,72]<br>5,6 m v prim. z 2,8 m<br>p < 0,0001  | ROG 0,67<br>[0,49-0,92]<br>8,9 m v prim. s 6,1 m<br>p = 0,0124 |

| Populacija               | N    | Objektivni delež odziva in 95 % IZ za razlike med zdravljenji <sup>a</sup> | Čas do odpovedi zdravljenja <sup>ab</sup>                      | Primarni opazovani dogodek<br>Skupno preživetje <sup>abc</sup> |
|--------------------------|------|--|--|--|
| Kajenje kdaj v življenju | 1317 | 5,3 % v prim. z 1,6 %<br>[1,4 %, 5,7 %]                                    | ROG 0,89<br>[0,78-1,01]<br>2,7 m v prim. z 2,6 m<br>p = 0,0707 | ROG 0,92<br>[0,79-1,06]<br>5,0 m v prim. s 4,9 m<br>p = 0,2420 |
| Azijci <sup>d</sup>      | 342  | 12,4 % v prim. z 2,1 %<br>[4,0 %, 15,8 %]                                  | ROG 0,69<br>[0,52-0,91]<br>4,4 m v prim. z 2,2 m<br>p = 0,0084 | ROG 0,66<br>[0,48-0,91]<br>9,5 m v prim. s 5,5 m<br>p = 0,0100 |
| Neazijci                 | 1350 | 6,8 % v prim. z 1,0 %<br>[3,5 %, 7,9 %]                                    | ROG 0,86<br>[0,76-0,98]<br>2,9 m v prim. z 2,7 m<br>p = 0,0197 | ROG 0,92<br>[0,80-1,07]<br>5,2 m v prim. s 5,1 m<br>p = 0,2942 |

a Prikazane so vrednosti za zdravilo IRESSA v primerjavi s placebom.

b "m" predstavlja mediane v mesecih. Številke v oglatih oklepajih so 95 % intervali zaupanja za ROG.

c Stratificirani log-rang test za celotno, sicer Coxov model sorazmernih ogroženosti

d Azijska etnična pripadnost izključuje bolnike indijskega porekla in se nanaša na rasno poreklo skupine bolnikov, ne nujno na rojstni kraj.

N število randomiziranih bolnikov.

NI ni izračunano za razmerje ogroženosti pri skupnem preživetju, ker je število dogodkov premajhno.

ND ni doseženo

ROG razmerje ogroženosti (razmerja ogroženosti < 1 so v korist zdravila IRESSA)

Študija IFUM je bila multicentrična, z enim krakom in je bila izvedena na kavkazijskih bolnikih (n=106) z nedrobnoceličnim pljučnim rakom z aktivacijskimi, senzitivirajočimi EGFR pozitivnimi mutacijami, s katero so potrdili, da je aktivnost gefitiniba podobna pri kavkazijski in azijski populaciji. ORR je bil, glede na pregled preiskovalcev, 70 %, mediana PFS pa je bila 9,7 mesecev. Ti podatki so podobni tistim, ki so bili poročani v študiji IPASS.

#### Stanje mutacije EGFR in klinične značilnosti

Klinične značilnosti, da oseba ni nikdar kadila, da ima histologijo adenokarcinoma in da je ženskega spola, so bile neodvisni napovedniki pozitivnega stanja mutacije EGFR v multivariatni analizi 786 bolnikov-belcev v študijah gefitiniba\* (glejte preglednico 7). Tudi azijski bolniki imajo večjo incidenco tumorjev s pozitivno mutacijo EGFR.

**Preglednica 7 Povzetek multivariatne logistične regresijske analize za ugotovitev dejavnikov, ki neodvisno napovejo prisotnost mutacije EGFR, pri 786 bolnikih-belcih\***

| Dejavniki, ki napovejo prisotnost mutacije EGFR | vrednost p | Obeti za mutacijo EGFR  | Pozitivna napovedna vrednost (9,5 % celotne populacije je z EGFR pozitivnimi mutacijami (M+))                           |
|---|------------|---|---|
| Kajenje   | < 0,0001   | 6,5-krat večji pri tistih, ki niso nikoli kadili, kot pri tistih, ki so kdaj kadili | 28/70 (40 %) tistih, ki niso nikoli kadili, je M+<br>47/716 (7 %) tistih, ki so kdaj kadili, je M+                      |
| Histologija                                     | < 0,0001   | 4,4-krat večji pri adenokarcinomu kot pri neadenokarcinomu                          | 63/396 (16 %) bolnikov s histologijo adenokarcinoma je M+<br>12/390 (3 %) bolnikov s histologijo neadenokarcinoma je M+ |

| Dejavniki, ki napovejo prisotnost mutacije EGFR | vrednost p | Obeti za mutacijo EGFR                    | Pozitivna napovedna vrednost (9,5 % celotne populacije je z EGFR pozitivnimi mutacijami (M+)) |
|---|------------|---|---|
| Spol  | 0,0397     | 1,7-krat večji pri ženskah kot pri moških | 40/235 (17 %) žensk je M+<br>35/551 (6 %) moških je M+  |

\*iz študij INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Po peroralni uporabi je absorpcija zmerno počasna in največja koncentracija gefitiniba v plazmi se praviloma pojavi od 3 do 7 ur po uporabi. Povprečna absolutna biološka uporabnost pri onkoloških bolnikih je 59 %. Hrana izpostavljenosti gefitinibu ne spremeni bistveno. Zdravim prostovoljcem, ki so jim v preskušanju vzdrževali pH v želodcu nad pH 5, se je izpostavljenost gefitinibu zmanjšala za 47 %, verjetno zaradi slabše topnosti gefitiniba v želodcu (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

### Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve gefitiniba v stanju dinamičnega ravnovesja je 1400 litrov, kar kaže na izdatno porazdelitev v tkiva. Vežava na beljakovine v plazmi je približno 90 %. Gefitinib se veže na serumski albumin in alfa1-kisli glikoprotein.

Podatki *in vitro* kažejo, da je gefitinib substrat membranske transportne beljakovine Pgp.

### Biotransformacija

Podatki *in vitro* kažejo, da sta CYP3A4 in CYP2D6 glavna izoencima P450, vključena v oksidativno presnovo gefitiniba.

Študije *in vitro* so pokazale omejen potencial gefitiniba za zaviranje CYP2D6. Gefitinib v študijah na živalih ne kaže učinkov na indukcijo encimov in (*in vitro*) ne zavira pomembno nobenega drugega encima citokroma P450.

Gefitinib se pri človeku izdatno presnovi. V iztrebkih so povsem identificirali 5, v plazmi pa 8 presnovkov. Glavni identificirani presnovek je O-dezmetilgefitinib. Ta zavre prek EGRF stimulirano rast celic 14-krat manj močno kot gefitinib in pri miših ne zavira rasti tumorskih celic. Zato ni verjetno, da bi prispeval h kliničnemu delovanju gefitiniba.

*In vitro* je ugotovljeno, da O-dezmetilgefitinib nastaja z delovanjem CYP2D6. Vlogo CYP2D6 v presnovnem očistku gefitiniba so ocenili v kliničnem preskušanju pri zdravih prostovoljcih, genotipiziranih glede statusa CYP2D6. Pri slabih metabolizatorjih niso ugotovili merljive koncentracije O-dezmetilgefitiniba. Ravni izpostavljenosti gefitinibu, dosežene v skupini izrazitih in slabih metabolizatorjev so bile široke in so se prekrivale, a povprečna izpostavljenost gefitinibu je bila v skupini slabih metabolizatorjev 2-krat večja. Večja povprečna izpostavljenost, ki jo lahko dosežejo posamezniki brez aktivnega CYP2D6, bi lahko bila klinično pomembna, ker so neželeni učinki povezani z odmerkom in izpostavljenostjo.

### Izločanje

Gefitinib se izloči predvsem v obliki presnovkov v blatu; na račun odstranjevanja gefitiniba in presnovkov skozi ledvice gre manj kot 4 % uporabljenega odmerka.

Celotni plazemski očistek gefitiniba je približno 500 ml/min in povprečni terminalni razpolovni čas je pri onkoloških bolnikih 41 ur. Uporaba gefitiniba enkrat na dan povzroči od 2- do 8-kratno kopičenje; izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena po 7 do 10 odmerkih. V stanju dinamičnega ravnovesja se koncentracija v krožeči plazmi v 24-urnem odmernem intervalu praviloma ohrani znotraj 2- do 3-kratnega območja.

### *Posebne populacije*

Analize populacijskih farmakokinetičnih podatkov onkoloških bolnikov niso pokazale povezanosti med napovedano najnižjo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja ter bolnikovo starostjo, telesno maso, spolom, etnično pripadnostjo ali očistkom kreatinina (nad 20 ml/min).

### *Okvara jeter*

V odprti študiji I. faze s posamičnim odmerkom 250 mg gefitiniba pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter zaradi ciroze (razvrstitev po Child-Pughu) so v vseh skupinah ugotovili večjo izpostavljenost v primerjavi z zdravimi primerjalnimi osebami. Pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro jeter so ugotovili v povprečju 3,1-krat večjo izpostavljenost gefitinibu. Noben bolnik ni imel raka, vsi so imeli cirozo in nekateri so imeli hepatitis. To povečanje izpostavljenosti bi lahko bilo klinično pomembno, ker so neželeni učinki povezani z odmerkom in izpostavljenostjo gefitinibu.

Gefitinib so ocenili v kliničnem preskušanju 41 bolnikov s čvrstimi tumorji in normalnim delovanjem jeter ali zmerno do hudo okvaro jeter (razvrščeno po izhodiščnih stopnjah Skupnih meril toksičnosti [Common Toxicity Criteria] za AST, alkalno fosfatazo in bilirubin) zaradi metastaz na jetrih.

Ugotovili so, da so bili po uporabi 250 mg gefitiniba na dan čas do stanja dinamičnega ravnovesja, celotni plazemski očistek ( $C_{maxSS}$ ) in izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja ( $AUC_{24SS}$ ) podobni v skupinah z normalnim in zmerno okvarjenim delovanjem jeter. Podatki 4 bolnikov s hudo okvaro jeter zaradi metastaz na jetrih kažejo, da je izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja tudi pri teh bolnikih podobna kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Neželeni učinki, ki jih niso opazili v kliničnih študijah, opaženi pa so bili pri kliničnih stopnjah izpostavljenosti v študijah na živalih in bi lahko bili pomembni za klinično uporabo, so:

- atrofija roženičnega epitelija in translucence roženice
- renalna papilarna nekroza
- hepatocelularna nekroza in eozinofilna sinusoidalna infiltracija z makrofagi

Podatki iz predkliničnih (*in vitro*) študij kažejo, da lahko gefitinib zavre akcijski potencial repolarizacijskega procesa srca (npr. interval QT). Klinične izkušnje ne kažejo vzročne povezave med podaljšanjem intervala QT in gefitinibom.

Zmanjšanje plodnosti pri podganah je bilo opaženo pri odmerku 20 mg/kg/dan.

Objavljene študije kažejo, da se pri genetsko spremenjenih miših, ki nimajo izraženega EGFR, pojavljajo razvojne hibe, povezane z nedozorelostjo epitelija v številnih organih, vključno s kožo, prebavili in pljuči. Če je bil gefitinib pri podganah uporabljen med obdobjem organogeneze, tudi z največjim odmerkom (30 mg/kg/dan) niso ugotovili učinkov na embrio-fetalni razvoj, pri kuncih pa se je pri odmerkih 20 mg/kg/dan in več pojavilo zmanjšanje telesne mase plodov. Pri drugih živalskih vrstah spojina ni izzvala malformacij. Če je bil uporabljen pri podganah med celotno gestacijo in kotenjem, se je pri odmerku 20 mg/kg/dan skrajšalo preživetje mladičev.

Po peroralni uporabi s C-14 označenega gefitiniba pri doječih podganah 14 dni po skotitvi je bila koncentracija radioaktivnosti v mleku od 11- do 19-krat večja kot v krvi.

Gefitinib ni pokazal genotoksičnega potenciala.

Dveletna študija kancerogenosti pri podganah je pokazala majhno, toda statistično značilno povečanje incidence hepatocelularnih adenomov pri podganjih samcih in samicah ter hemangiosarkomov mezenteričnih bezgavk pri podganjih samicah samo pri največjem odmerku (10 mg/kg/dan). Hepatocelularne adenome so ugotovili tudi v 2-letni študiji kancerogenosti pri miših. Pokazala je majhno povečanje incidence tega izsledka pri mišjih samcih, ki so dobivali srednji odmerek in pri mišjih samcih in samicah, ki so dobivali visoki odmerek. Ti učinki so dosegli statistično značilnost pri



mišjih samicah, ne pa pri samcih. Na ravni brez učinka pri miših in podganah ni bilo meje klinične izpostavljenosti. Klinični pomen teh izsledkov ni znan.

Rezultati študije fototoksičnosti *in vitro* so pokazali, da gefitinib morda ima fototoksičen potencial.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### *Jedro tablete*

laktoza monohidrat  
mikrokristalna celuloza (E460)  
premreženi natrijev karmelozat  
povidon (K29-32) (E1201)  
natrijev lavrilsulfat  
magnezijev stearat

#### *Obloga tablete*

hipromeloza (E464)  
makrogol 300  
titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Perforirani pretisni omot iz PVC/aluminija, ki vsebuje 10 tablet ali neperforirani pretisni omot iz PVC/aluminija, ki vsebuje 10 tablet.

Trije pretisni omoti so pakirani skupaj z zunanjim ovojem iz laminata aluminijske folije v škatli.

Velikost pakiranja: 30 filmsko obloženih tablet. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/09/526/001 perforiran pretisni omot

EU/1/09/526/002 neperforiran pretisni omot

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum pridobitve dovoljenja: 24. junij 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 23. april 2014

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Švedska

AstraZeneca UK Limited  
Macclesfield  
Cheshire SK10 2NA  
Velika Britanija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitvev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora PSUR za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NAVEDENI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA**

**1. IME ZDRAVILA**

IRESSA 250 mg filmsko obložene tablete  
gefitinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 250 mg gefitiniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo in natrij, za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH  
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/09/526/001 perforiran pretisni omot

EU/1/09/526/002 neperforiran pretisni omot

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

iressa

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT/OVOJ IZ ALUMINIJSKE FOLIJE**

**1. IME ZDRAVILA**

IRESSA 250 mg tablete  
gefitinib

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AstraZeneca

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### IRESSA 250 mg filmsko obložene tablete gefitinib

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo IRESSA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo IRESSA
3. Kako jemati zdravilo IRESSA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila IRESSA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo IRESSA in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo IRESSA vsebuje zdravilno učinkovino gefitinib, ki blokira beljakovino, imenovano "receptor epidermalnega ravnega dejavnika" (EGFR). Ta beljakovina je vpletena v rast in širjenje rakavih celic.

Zdravilo IRESSA se uporablja za zdravljenje odraslih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom. Ta rak je bolezen, pri kateri v pljučnem tkivu nastajajo maligne (rakave) celice.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo IRESSA**

##### **Ne jemljite zdravila IRESSA**

- če ste alergični na gefitinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če dojite.

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila IRESSA, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če ste kdaj imeli kakšne druge težave s pljuči. Nekatere težave s pljuči se lahko med zdravljenjem z zdravilom IRESSA poslabšajo.
- če ste kdaj imeli težave z jetri.

##### **Otroci in mladostniki**

Uporaba zdravila IRESSA pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, ni priporočena.

##### **Druga zdravila in zdravilo IRESSA**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še zlasti morate zdravniku ali farmacevtu povedati, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- fenitoin ali karbamazepin (za epilepsijo)
- rifampicin (za tuberkulozo)

- itrakonazol (za glivične okužbe)
- barbiturate (vrsto zdravil, ki se uporabljajo za težave s spanjem)
- zeliščna zdravila, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum* za depresijo in tesnoba (anksioznost))
- zaviralce protonske črpalke, antagonist H<sub>2</sub> ali antacide (za razjede, težave z želodcem, zgago in zmanjšanje kisline v želodcu).

Ta zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila IRESSA.

- varfarin (t. i. peroralni antikoagulans, za preprečevanje krvnih strdkov). Če jemljete kakšno zdravilo, ki vsebuje to zdravilno učinkovino, vam bo zdravnik morda pogosteje kontroliral kri.
- Če kaj od naštetega velja za vas, ali če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete zdravilo IRESSA.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Če ste noseči, če bi lahko zanosili ali če dojite, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Priporočljivo je, da med zdravljenjem z zdravilom IRESSA ne zanosite in ne dojite, kajti zdravilo IRESSA lahko škoduje vašemu otroku.

Če dojite, ne jemljite zdravila IRESSA. To je zaradi varnosti vašega otroka.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Med jemanjem zdravila IRESSA se lahko počutite šibke. Če se vam to zgodi, ne vozite ali upravljajte orodij ali strojev.

### **Zdravilo IRESSA vsebuje laktozo**

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se z njim posvetujte, preden vzamete to zdravilo.

### **Zdravilo IRESSA vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako jemati zdravilo IRESSA**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Priporočeni odmerek je ena 250 mg tableta na dan.
- Tableto vzemite vsak dan ob približno istem času.
- Tableto lahko vzamete s hrano ali brez nje.
- Ne jemljite antacidov (zdravil za zmanjšanje kisline v želodcu) 2 uri pred jemanjem zdravila IRESSA ali 1 uro po tem.

Če tableto težko pogoltnete, jo raztopite v pol kozarca negazirane vode (vode brez mehurčkov). Za raztapljanje ne smete uporabiti nobene druge tekočine. Tablete ne smete zdrobiti. Vodo mešajte, dokler se tableta ne raztopi. To lahko traja do 20 minut. Tekočino takoj popijte. Da boste zaužili res vse zdravilo, kozarec nato zelo dobro splaknite s pol kozarca vode in to vodo popijte.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila IRESSA, kot bi smeli**

Če ste vzeli več tablet, kot bi smeli, se morate takoj posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo IRESSA**

Če pozabite vzeti tableto, je ukrepanje odvisno od tega, koliko časa je še do naslednjega odmerka.

- Če je do naslednjega odmerka 12 ur ali več: Vzemite pozabljeno tableto, čim se spomnite. Potem vzemite naslednji odmerek kot ponavadi.
- Če je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur: Izpustite pozabljeno tableto. Naslednjo tableto vzemite ob običajnem času.

Ne vzemite dvojnega odmerka (dveh tablet hkrati), če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, nemudoma obvestite zdravnika. Morda boste potrebovali nujno zdravniško pomoč:**

- Alergijska reakcija (občasno), zlasti če so med simptomi oteklost obraza, ustnic, jezika ali žrela, težko požiranje, koprivnica, izpuščaj in težave z dihanjem.
- Resno težko dihanje ali nenadno poslabšanje težkega dihanja, lahko s spremljajočim kašljem ali zvišano telesno temperaturo. To lahko pomeni, da imate vnetje pljuč, imenovano "intersticijska bolezen pljuč". To lahko prizadene 1 od 100 bolnikov, ki jemljejo zdravilo IRESSA in je lahko smrtno nevarno.
- Hude kožne reakcije (redke), ki prizadenejo obširne dele telesa. Med znaki so lahko pordelost, bolečine, razjede, mehurji in lupljenje kože. Prizadete so lahko tudi ustnice, nos, oči in spolovila.
- Izsušenosť (pogosta) zaradi dolgotrajne ali hude driske, bruhanje, siljenje na bruhanje (slabost v želodcu) ali izguba apetita.
- Težave z očmi (občasne), npr. bolečine, pordelost, solzenje, občutljivost na svetlobo, spremembe vida ali vraščanje trepalnic. To lahko pomeni, da imate razjedo na površini očesa (roženici).

**Zdravniku povejte, takoj ko je to mogoče, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:**

**Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov**

- driska
- bruhanje
- siljenje na bruhanje
- kožne reakcije, npr. aknam podoben izpuščaj, ki je včasih srbeč in ga spremlja suha in/ali razpokana koža
- izguba apetita
- šibkost
- rdeča ali vneta usta
- zvišanje jetrnega encima, imenovanega alanin-aminotransferaza, na preiskavi krvi; če je raven tega encima previsoka, vam bo zdravnik morda naročil, da nehajte jemati zdravilo IRESSA

**Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov**

- suha usta
- suhe, pordele in srbeče oči
- pordele in pekoče veke
- težave z nohti
- izpadanje las
- vročina
- krvavitev (npr. krvavitev iz nosu ali kri v urinu)
- beljakovine v urinu (to pokaže preiskava urina)
- zvišanje bilirubina in drugega jetrnega encima, imenovanega aspartat-aminotransferaza, na preiskavi krvi; če je njuna raven previsoka, vam bo zdravnik morda naročil, da nehajte jemati zdravilo IRESSA
- zvišanje koncentracije kreatinina na preiskavi krvi (povezано z delovanjem ledvic)
- cistitis (pekoč občutek med uriniranjem in pogosto, nujno siljenje na vodo)

### **Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov**

- vnetje trebušne slinavke. Med znaki so zelo hude bolečine v zgornjem delu trebuha in močno siljenje na bruhanje ali bruhanje.
- vnetje jeter. Med simptomi so lahko splošno slabo počutje z zlatenico (porumenelostjo kože in oči) ali brez nje. Ta neželeni učinek je občasen, vendar so nekateri bolniki zaradi njega umrli.
- gastrointestinalna perforacija
- kožna reakcija na dlaneh in podplatih, vključno z mravljinčenjem, otrplostjo, bolečino, oteklino ali pordelostjo (znana kot sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije ali sindrom roka-noga).

### **Redki: pojavijo se pri največ 1 od 1000 bolnikov**

- vnetje žil v koži. To lahko daje videz podplutb ali predelov nezbledevajočega izpuščaja na koži.
- hemoragični cistitis (pekoč občutek med uriniranjem in pogosto, nujno siljenje na vodo s krvjo v urinu)

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila IRESSA**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, pretisnem omotu in zunanjem ovoju za oznako EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo IRESSA**

- Zdravilna učinkovina je gefitinib. Vsaka tableta vsebuje 250 mg gefitiniba.
- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza (E460), premreženi natrijev karmelozat, povidon (K29-32) (E1201), natrijev lavrilsulfat, magnezijev stearat, hipromeloza (E464), makrogol 300, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172) in rdeči železov oksid (E172).

### **Izgled zdravila IRESSA in vsebina pakiranja**

Zdravilo IRESSA so okrogle rjave tablete z oznako 'IRESSA 250' na eni strani in brez oznake na drugi.

Zdravilo IRESSA je na voljo v škatli po 30 tablet. Pretisni omot je lahko perforiran ali neperforiran.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

**Proizvajalec**  
AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Švedska

AstraZeneca UK Limited  
Macclesfield  
Cheshire, SK10 2NA  
Velika Britanija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca 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 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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu>