

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IRESSA 250 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 250 mg gefitiniba (*gefitinib*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību: Katra tablete satur 163,5 mg laktozes (monohidrāta veidā).  
Katra tablete satur 3.86 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes (tablete).

Tabletes ir brūnas, apaļas, abpusēji izliektas, ar iespaidumu „IRESSA 250” vienā pusē un gludas otrā.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

IRESSA indicēta pieaugušo pacientu ar lokāli progresējušu vai metastātisku nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV) ar aktivizētām EGFR-TK mutācijām monoterapijai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar gefitinibu jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi pretvēža zāļu lietošanā.

#### Devas

Ieteicamā IRESSA deva ir viena 250 mg tablete vienu reizi dienā. Ja deva ir izlaista, tā jālieto, tiklīdz pacients atceras. Ja tas ir mazāk kā 12 stundas līdz nākamajai devai, pacientam nevajag lietot izlaisto devu. Pacientiem nav jālieto dubulta deva (divas devas vienlaicīgi), lai kompensētu izlaisto devu.

#### *Pediātriskā populācija*

IRESSA drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīta. Gefitinibs nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā NSŠPV gadījumā.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar mēreniem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* B vai C) cirozes dēļ ir palielināta gefitiniba koncentrācija plazmā. Šie pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas blakusparādības. Koncentrācija plazmā nebija palielināta pacientiem ar paaugstinātiem aspartāta transamināzes (AST), sārmainās fosfatāzes vai bilirubīna rādītājiem aknu metastāžu dēļ (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Nieru darbības traucējumi*

Devas pielāgošana nav nepieciešama pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ar kreatinīna klīrensu  $\geq 20$  ml/min. Dati par pacientiem ar kreatinīna klīrensu  $\leq 20$  ml/min ir ierobežoti, tāpēc šādiem pacientiem jāievēro piesardzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Gados vecāki pacienti*

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### *Vājš CYP2D6 metabolisms*

Pacienti ar zināmu vāju CYP2D6 metabolisma genotipu īpaša devas pielāgošana nav nepieciešama, bet šādi pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas blakusparādības (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### *Devas piemērošana toksicitātes gadījumā*

Ja pacienti slikti panes caureju vai ādas blakusparādības, var veiksmīgi izmantot īsu (līdz 14 dienām) terapijas pārtraukumu, kam seko 250 mg devas lietošanas atsākšana (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuri nepanes terapijas atsākšanu pēc pārtraukuma, gefitiniba lietošana jāpārtrauc un jāapsver alternatīva ārstēšana.

### Lietošanas veids

Tableti var lietot perorāli neatkarīgi no ēdienreizes katru dienu apmēram vienā laikā. Tableti var norīt veselu, uzdzerot ūdeni. Ja veselu tableti norīt nevar, to var izšķīdināt negāzētā ūdenī un izdzert. Nedrīkst lietot citus šķidrums. Nesasmalcinātu tableti jāieliek pusglāzē dzeramā ūdens. Glāzi ik pa brīdim jāpaskalina līdz tablete ir izšķīdusi (aptuveni 20 minūtes). Šķīdums jāizdzer uzreiz pēc sagatavošanas (t.i., 60 minūšu laikā). Glāze jāizskalo ar pusglāzi ūdens un arī jāizdzer. Šķīdumu var ievadīt arī caur deguna-kuņģa vai gastrostomas zondi.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Bērnu barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Apsverot IRESSA lietošanu lokāli progresējoša vai metastātiska NSŠPV ārstēšanai, ir svarīgi visiem pacientiem novērtēt EGFR mutāciju audzēja audos. Ja iespējams, jāpaņem un jāpārbauda audzēja paraugs. Ja audzēja paraugu nav iespējams novērtēt, var izmantot cirkulējošo audzēja DNS (ctDNS), kas iegūta no asins (plazmas) parauga. ctDNS EGFR audzēja mutācijas statusa noteikšanai drīkst izmantot vienīgi stabilu (-as), uzticamu(-as) un jutīgu(-as) pārbaudi(-es), lai izvairītos no viltus negatīviem vai viltus pozitīviem rezultātiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### *Intersticiāla plaušu slimība (IPS)*

1,3 % pacientu, kuri saņēma gefitinibu, novērota IPS, kas var sākties akūti, un dažos gadījumos bijusi letāla (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacientiem pastiprinās elpošanas traucējumu simptomi, piemēram, aizdusa, klepus un drudzis, IRESSA lietošana jāpārtrauc, un pacients nekavējoties jāizmeklē. Ja apstiprinās IPS diagnoze, IRESSA terapija jāpārtrauc, un pacients atbilstoši jāārstē.

Japānas farmakoepidemioloģiskajā gadījumu-kontroles pētījumā, kurā piedalījās 3159 pacienti ar NSŠPV, kuri saņēma gefitinibu vai ķīmijterapiju un tika novēroti līdz pat 12 nedēļām, tika atklāti šādi IPS attīstības riska faktori (neatkarīgi no tā, vai pacients saņēma gefitinibu vai ķīmijterapiju): smēķēšana, sliktis vispārējais veselības stāvoklis (VVS $\geq$ 2), DT skenēšanā noteikta audzēja neskartās plaušu daļas samazināšanās ( $\leq$ 50 %), nesena NSŠPV diagnosticēšana (<6 mēneši), iepriekš esoša IPS, vecums ( $\geq$ 55 gadi) un pastāvoša sirds slimība. Palielinātu IPS risku, lietojot gefitinibu, salīdzinot ar ķīmijterapiju, novēroja galvenokārt pirmajās 4 terapijas nedēļās (korigētais OR 3,8; 95 % TI 1,9 līdz 7,7); turpmāk relatīvais risks bija zemāks (korigētais OR 2,5; 95 % TI 1,1 līdz 5,8). Mirstības risks pacientiem, kuriem IRESSA lietošanas vai ķīmijterapijas laikā attīstījās IPS, bija augstāks šādu riska faktoru gadījumos: smēķēšana, DT skenēšanā noteikta audzēja neskartās plaušu daļas samazināšanās ( $\leq$ 50 %), iepriekš esoša IPS, vecums ( $\geq$ 65 gadi) un plaši apgabali, kas saistīti ar pleiru ( $\geq$ 50 %).

### *Toksiska ietekme uz aknām un aknu bojājums*

Tika novērotas izmaiņas aknu funkciju rādītājos (ieskaitot alanīna aminotransferāzes, aspartāta aminotransferāzes, bilirubīna paaugstināšanos), tās retāk izpaudās kā hepatīts (skatīt 4.8. apakšpunktu). Atsevišķos gadījumos ziņots par aknu mazspēju, kas dažos gadījumos beidzās letāli.

Tādēļ ieteicamas periodiskas aknu darbības pārbaudes. Gadījumā, ja novēro vieglas vai vidēji smagas izmaiņas aknu funkcijās, gefitinibs jālieto piesardzīgi. Ja izmaiņas ir smagas, jāapsver terapijas pārtraukšana.

Ja traucēta aknu funkcija cirozes dēļ, pieaug gefitiniba koncentrācija plazmā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Mijiedarbība ar citām zālēm*

CYP3A4 induktori var palielināt gefitiniba metabolismu un samazināt tā koncentrāciju plazmā. Tādēļ vienlaicīga lietošana ar CYP3A4 induktoriem (piemēram, fenitoīnu, karbamazepīnu, rifampicīnu, barbiturātiem vai augu preparātiem, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*), var samazināt ārstēšanas efektivitāti, un no tās ir jāizvairās (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Atsevišķiem pacientiem ar vāju CYP2D6 metabolisma genotipu, terapija ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru var izraisīt gefitiniba līmeņa paaugstināšanos asins plazmā. Uzsākot terapiju ar CYP3A4 inhibitoru, pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas gefitiniba blakusparādības (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ziņots par starptautiskā standartizētā koeficienta (INR) palielināšanos un/vai asiņošanas gadījumiem dažiem pacientiem, kas lieto varfarīnu vienlaicīgi ar gefitinibu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto varfarīnu un gefitinibu, regulāri jākontrolē protrombīna laika (PL) vai INR izmaiņas.

Zāles, kas izraisa nozīmīgu, ilgstošu kuņģa pH paaugstināšanos, piemēram, protona sūkņa inhibitori un H<sub>2</sub>-antagonisti, var samazināt gefitiniba biopieejamību un koncentrāciju plazmā, līdz ar to samazinot tā efektivitāti. Antacīdiem, ja tos regulāri lieto tuvu gefitiniba lietošanas laikam, var būt līdzīgs efekts (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Dati no II fāzes klīniskajiem pētījumiem, kur vienlaicīgi lietoja gefitinibu un vinorelbīnu norāda, ka gefitinibs var palielināt vinorelbīna neitropēnisko iedarbību.

#### *Laktoze*

IRESSA tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *kopējo* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

#### *Nātrijs*

IRESSA katrā tabletē satur mazāk kā 1 mmol (23 mg) nātrija, tas nozīmē, ka tas būtība nesatur nātriju.

#### *Papildus piesardzība lietošanā*

Pacientiem jāiesaka nekavējoties vērsties pēc medicīniskās palīdzības, ja viņiem rodas smaga vai ilgstoša caureja, slikta dūša, vemšana vai anoreksija, kas netieši var izraisīt dehidratāciju. Šādi simptomi jāārstē atbilstoši klīniskai nepieciešamībai (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem ir par keratītu liecinošas pazīmes un simptomi, piemēram, akūts acs iekaisums, asarošana, jutīgums pret gaismu, neskaidra redze, sāpes acī un/vai sarkana acs vai šo traucējumu pastiprināšanās, nekavējoties jānosūta pie oftalmologa.

Ja tiek apstiprināta čūlainā keratīta diagnoze, ārstēšana ar gefitinibu jāpārtrauc, un, ja simptomi neizzūd vai rodas atkārtoti, atsākot gefitiniba lietošanu, jāapsver pilnīga šo zāļu lietošanas pārtraukšana.

I/ II fāzes pētījumā par gefitiniba un staru terapijas izmantošanu bērniem ar pirmo reizi diagnosticētu smadzeņu stumbra gliomu vai nepilnīgi izoperētu supratentoriālu ļaundabīgu gliomu, kurā bija iesaistīti 45 pacienti, 4 gadījumos (no kuriem 1 bija letāls) ziņots par asiņošanu centrālajā nervu sistēmā (CNS). Papildus ziņots arī par CNS asiņošanu bērnam ar ependimomu pētījumā, kurā izmantoja tikai gefitinibu. Paaugstināts smadzeņu asiņošanas risks pieaugušiem pacientiem ar NSŠPV, kuri saņem gefitinibu, nav konstatēts.

Pacientiem, kuri saņēma gefitinibu, ziņots par kuņģa-zarnu trakta perforāciju. Lielākoties tas ir saistīts ar citiem zināmiem riska faktoriem, ieskaitot tādu vienlaicīgu zāļu lietošanu, kā steroīdi vai NSPL, kuņģa-zarnu trakta čūlas anamnēzē, vecumu, smēķēšanu vai zarnu metastāzes perforācijas vietās.

#### 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Gefitinibu metabolizē citohroma P450 izoenzīms CYP3A4 (galvenokārt) un CYP2D6.

*Aktīvās vielas, kas var paaugstināt gefitiniba koncentrāciju plazmā*

*In vitro* pētījumos atklāts, ka gefitinibs ir p-glikoproteīna (Pgp) substrāts. Pieejamie dati nenorāda, ka šai *in vitro* atradnei ir klīniska nozīme.

Vielas, kas inhibē CYP3A4 var samazināt gefitiniba klīrensu. Vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 aktivitātes inhibitoriem (piem., ketokonazols, posakonazols, proteāzes inhibitori, klaritromicīns, telitromicīns) var paaugstināt gefitiniba koncentrāciju plazmā. Paaugstināšanās var būt klīniski nozīmīga, jo blakusparādības ir saistītas ar devas lielumu un iedarbību. Paaugstināšanās var būt izteiktāka atsevišķiem pacientiem ar zināmu vāju CYP2D6 metabolisma genotipu. Iepriekšēja terapija ar itrakonazolu (spēcīgs CYP3A4 inhibitors) par 80 % palielināja gefitiniba vidējo AUC veseliem brīvprātīgajiem. Ja vienlaicīgi tiek lietoti spēcīgi CYP3A4 inhibitori, pacients rūpīgi jānovēro, vai nerodas gefitiniba blakusparādības.

Datu par vienlaicīgu lietošanu ar CYP2D6 inhibitoru nav, bet cilvēkiem ar plašu CYP2D6 metabolismu spēcīgi šī enzīma inhibitori var paaugstināt gefitiniba koncentrāciju plazmā apmēram 2 reizes (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ja tiek uzsākta vienlaicīga terapija ar spēcīgu CYP2D6 inhibitoru, pacients rūpīgi jānovēro, vai nerodas blakusparādības.

*Aktīvās vielas, kas var samazināt gefitiniba koncentrāciju plazmā*

Vielas, kas ir CYP3A4 aktivitātes induktori var palielināt metabolismu un samazināt gefitiniba koncentrāciju plazmā, samazinot gefitiniba efektivitāti. Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar CYP3A4 induktoriem (piemēram, fenitoīnu, karbamazepīnu, rifampicīnu, barbiturātiem, asinszāli/*Hypericum perforatum*). Iepriekšēja ārstēšana ar rifampicīnu (spēcīgs CYP3A4 induktors) veseliem brīvprātīgajiem samazināja vidējo gefitiniba AUC par 83 % (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vielas, kas izraisa nozīmīgu ilgstošu kuņģa pH paaugstināšanos var samazināt gefitiniba koncentrāciju plazmā un tā samazināt gefitiniba efektivitāti. Īsas darbības antacīdiem lielās devās var būt līdzīga iedarbība, ja tos regulāri lieto tuvu gefitiniba lietošanas laikam. Vienlaicīga gefitiniba un ranitidīna lietošana devā, kas izraisa ilgstošu kuņģa pH paaugstināšanos  $\geq 5$ , veseliem brīvprātīgajiem samazināja gefitiniba vidējo AUC par 47 % (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

*Aktīvās vielas, kuru koncentrāciju plazmā gefitinibs var mainīt*

Pētījumos *in vitro* konstatēts, ka gefitinibam ir ierobežota spēja inhibēt CYP2D6. Klīniskajos pētījumos pacientiem, gefitinibu nozīmēja vienlaicīgi ar metoprololu (CYP2D6 substrātu). Rezultātā metoprolola iedarbība palielinājās par 35 %. Šāds palielinājums var būt potenciāli atbilstošs CYP2D6 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu. Ja paredzēta vienlaicīga CYP2D6 substrāta un gefitiniba lietošana, jāapsver CYP2D6 substrāta devas pielāgošana, īpaši zālēm ar šauru terapeitisko indeksu.

Gefitinibs inhibē transporta proteīnu BCRP *in vitro*, bet šīs atradnes klīniskā nozīme nav zināma.

*Citas iespējamās mijiedarbības*

Ziņots par INR palielināšanos un/vai asiņošanas gadījumiem dažiem pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto varfarīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

##### Fertilitāte

Sievietēm reproduktīvajā vecumā jāiesaka izsargāties no grūtniecības terapijas laikā.

## Grūtniecība

Datu par gefitiniba lietošanu grūtniecēm nav. Pētījumos ar dzīvniekiem atklāta reproduktīva toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms. Gefitinibu nevajadzētu lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav noteikti nepieciešami.

## Barošana ar krūti

Nav zināms, vai gefitinibs izdalās mātes pienā. Gefitinibs un gefitiniba metabolīti izdalās žurku pienā laktācijas laikā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Gefitinibs ir kontrindicēts zīdīšanas laikā, tāpēc gefitiniba terapijas laikā bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Gefitiniba terapijas laikā novērota astēnija, tādēļ pacientiem, kuriem rodas šāds simptoms, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus, jāievēro piesardzība.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Apvienojot datus no III fāzes klīniskajiem pētījumiem ISEL, INTEREST un IPASS (2462 ar IRESSA ārstēti pacienti), visbiežāk ziņots par šādām nevēlamām zāļu blakusparādībām (NZB), kas rodas vairāk nekā 20 % pacientu: caureja un ādas reakcijas (arī izsitumi, pinnes, sausa āda un nieze).

NZB parasti rodas pirmajā terapijas mēnesī un pārsvarā ir atgriezeniskas.

Apmēram 8 % pacientu radās smagas NZB (vispārējie toksicitātes kritēriji (VTK), 3. vai 4. pakāpe). Apmēram 3 % pacientu pārtrauca terapiju NZB dēļ.

Intersticiālā plaušu slimību (IPS) attīstījās 1,3 % pacientu, bez tam bieži tā bija smaga (VTK 3. – 4. pakāpe). Ziņots par letāliem gadījumiem.

#### Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

1. tabulā parādītais drošības profils apkopo datus no gefitiniba klīniskās izpētes programmas un pēcreģistrācijas uzraudzības pieredzes. Nevēlamās blakusparādības sagrupētas 1. tabulā pēc to biežuma, kur vien iespējams, pamatojoties uz salīdzināmiem blakusparādību gadījumu ziņojumiem, kas iegūti no ISEL, INTEREST un IPASS III fāzes klīnisko pētījumu apvienotās datubāzes (2462 pacienti, kuri ārstēti ar gefitinibu).

Blakusparādību biežums norādīts sekojoši: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$ ;  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$ ;  $< 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

#### **1. tabula. Nevēlamās blakusparādības**

<b>Nevēlamās zāļu blakusparādības pēc orgānu/sistēmu klasifikācijas un biežuma</b>		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Anoreksija, viegla vai vidēji smaga (VTK 1. vai 2. pakāpe)
Acu bojājumi	Bieži	Konjunktivīts, blefarīts un acu sausums*, parasti viegls (VTK 1. pakāpe)
	Retāk	Radzenes erozija, atgriezeniska un dažkārt kopā ar patoloģisku skropstu augšanu

		Keratīts (0,12%)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Asiņošanas, piemēram, deguna asiņošana un hematūrija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Intersticiālā plaušu slimība (1,3 %), bieži smaga (VTK 3.-4. pakāpe). Ziņots par letāliem gadījumiem
	Ļoti bieži	Caureja, parasti viegla vai vidēji smaga (VTK 1. vai 2. pakāpe)
		Vemšana, parasti viegla vai vidēji smaga (VTK 1. vai 2. pakāpe)
		Slikta dūša, parasti viegla (VTK 1. pakāpe)
		Stomatīts, galvenokārt, viegls (VTK 1. pakāpe)
	Bieži	Dehidratācija, kas ir sekundāra caurejai, sliktai dūšai, vemšanai vai anoreksijai Mutes sausums (1,6 %)*, galvenokārt viegls (VTK 1. pakāpe)
Retāk	Pankreatīts Kuņģa-zarnu trakta perforācija	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Alanīna aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās, galvenokārt viegla vai mērena
	Bieži	Aspartāta aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās, galvenokārt viegla vai mērena Kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās, galvenokārt viegla vai mērena
	Retāk	Hepatīts***
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Ādas reakcijas, galvenokārt, vieglas vai vidēji smagas (VTK 1. vai 2. pakāpe), pustulāri izsitumi, dažkārt niezoši un ar sausu ādu, ieskaitot ādas plīsumus, uz apsārtuma fona
	Bieži	Nagu bojājumi
		Alopēcija
		Alerģiskas reakcijas (1,1%), arī angioedēma un nātrene
	Retāk	Palmāri-plantārais eritrodizestēzijas sindroms
Reti	Bullozi stāvokļi, ieskaitot toksisku epidermas nekrolīzi, Stīvensa-Džonsona sindromu un <i>erythema multiforme</i> Ādas vaskulīts	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Asimptomātiska, laboratoriski atklāta kreatinīna līmeņa asinīs paaugstināšanās
		Proteinūrija
	Cistīts	
Reti	Hemorāģisks cistīts	
Vispārēji traucējumi un injekcijas vietas bojājumi	Ļoti bieži	Astēnija, galvenokārt viegla (VTK 1. pakāpe)
	Bieži	Drudzis

Zāļu blakusparādību biežums, kas attiecas uz laboratorisko rādītāju novirzēm, pamatojas uz pacientu datiem, kuriem sākotnējie rādītāji izmainīti par 2 vai vairāk VTK pakāpēm.

\*Šāda blakusparādība var rasties saistībā ar citiem sausuma stāvokļiem (galvenokārt, ādas reakcijām), kas novēroti, lietojot gefitinību.

\*\*\* Tas iekļauj atsevišķus aknu mazspējas gadījumus, kas dažos gadījumos beidzās letāli.

#### *Intersticiālā plaušu slimība (IPS)*

INTEREST pētījumā IPS veida traucējumu biežums gefitiniba grupā bija 1,4 % (10) pacientu, salīdzinot ar 1,1 % (8) pacientu docetaksela grupā. Viens IPS gadījums bija letāls pacientam, kurš saņēma gefitinību.

ISEL pētījumā IPS veida traucējumu biežums kopējā populācijā bija apmēram 1 % abās terapijas grupās. Lielākā daļa ziņojumu par IPS veida traucējumiem tika saņemti no aziātu izcelsmes pacientiem. IPS biežums aziātu izcelsmes pacientu vidū, kas saņēma gefitiniba terapiju un placebo, bija attiecīgi aptuveni 3 % un 4 %. Viens IPS veida gadījums bija letāls, un tas radās pacientam, kas saņēma placebo.

Pēcregistrācijas uzraudzības pētījumā Japānā (3350 pacienti) ziņoto IPS veida traucējumu rādītājs pacientiem, kas saņēma gefitinību, bija 5,8 %. Letālu IPS veida traucējumu īpatsvars bija 38,6 %.

III fāzes, atklātā klīniskā pētījumā (IPASS), salīdzinot IRESSA ar karboplatīna/paklitaksela dubultu ķīmijterapiju kā pirmās izvēlesterapiju izvēlētiem pacientiem ar progresējošu NSSPV Āzijā, IPS veida traucējumu sastopamība bija 2,6 % IRESSA grupā, salīdzinot ar 1,4 % karboplatīna/paklitaksela grupā.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Gefitiniba pārdozēšanas gadījumā specifiska ārstēšana nav pieejama. Tomēr I fāzes klīniskajos pētījumos ierobežotam skaitam pacientu tika dotas devas līdz pat 1000 mg dienā. Tika novērota dažu nevēlamo blakusparādību, galvenokārt, caurejas un ādas izsitumu, biežuma un smaguma palielināšanās. Nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar pārdozēšanu, jāārstē simptomātiski. Īpaša uzmanība jāpievērš smagai caurejai, ārstējot to kā klīniski indicēts. Vienā klīniskā pētījumā, ierobežotu skaitu pacientu ārstēja ar 1500 mg -3500 mg devām nedēļā. Šajā pētījumā IRESSA iedarbība nepalielinājās, palielinoties devai, blakusparādības bija lielākoties vieglas līdz mēreni smagas, un saskaņā ar zināmo IRESSA drošuma profilu.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori; ATĶ kods: L01EB01

#### Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Epidermālais augšanas faktors (*epidermal growth factor* - EGF) un tā receptors (EGFR [HER1; ErbB1]) ir identificēti kā galvenie šūnu augšanas procesa un normālu un vēža šūnu proliferācijas virzītāji. EGFR aktivētas mutācijas vēža šūnā var būt nozīmīgs faktors audzēja šūnu augšanas veicināšanā, apoptozes bloķēšanā, angiogēno faktoru veidošanas pastiprināšanā un metastāžu procesa veicināšanā.



Gefitinibs ir mazmolekulārs selektīvs epidermālā augšanas faktora receptora tirozīnkināzes inhibitors, un ir efektīvs pacientiem, kuriem ir audzēji ar aktivizētiem EGFR tirozīnkināzes daļas mutāciju marķieriem neatkarīgi no terapijas izvēles. Pacientiem ar pierādītu EGFR mutācijas negatīvu audzēju nav konstatēta klīniski nozīmīga iedarbība.

Kopējām EGFR aktivējošām mutācijām (Exon 19 delēcija; L858R) piemīt uzticami atbildes dati, kas apliecina jutību pret gefitinibu; piemēram, dzīvildzi bez slimības progresēšanas HR (95% TI) no 0,489 (0,336, 0,710) gefitinibam salīdzinājumā ar dubulto ķīmijterapiju [WJTOG3405]. Gefitiniba atbildes reakcija ir vājāka pacientiem, kuru audzēji satur mazāk mutāciju; pieejamie dati norāda, ka G719X, L861Q un S7681 ir jutīgas mutācijas; rezistences mehānisms ir T790M vienam vai kopā ar exon 20 starplikām.

#### *Rezistence*

Vairumā gadījumā NSŠPV audzēji ar jutīgām EGFR kināzes mutācijām izveido rezistenci pret IRESSA terapiju ar laika mediānu 1 gads līdz slimības progresēšanai. Aptuveni 60% gadījumu, rezistence ir saistīta ar sekundāru T790M mutāciju, kuras gadījumā ir jāapsver uz T790M mērķēta nākamās izvēles terapija ar EGFR TKI. Citi potenciāli rezistences mehānismi, par kuriem tika ziņots ārstēšanas laikā ar EGFR signālus bloķējošiem aģentiem ietver: apiešanas signālus kā HER2 un MET gēna amplifikāciju un PIK3CA mutācijas. 5-10 % gadījumu tika ziņots arī par fenotipisko maiņu uz sīkšūnu plaušu vēzi.

#### *Cirkulējošā audzēja DNS (ctDNS)*

IFUM pētījumā mutāciju statusu vērtēja audzēja un no plazmas iegūtos ctDNS paraugos, kas iegūti no plazmas, izmantojot *Therascreen EGFR RGQ* PQR komplektu (*Qiagen*; skatīt 4. apakšpunktu). Gan ctDNS, gan audzēja paraugi tika izvērtēti 652 izvēlētiem pacientiem no 1060. ctDNS EGFR mutāciju pārbaudes jutīgums, izmantojot *Qiagen Therascreen EGFR RGQ* PQR komplektu, bija 65,7%, specifiskums 99,8%. ctDNS pozitīvās un negatīvās paredzošās vērtības bija attiecīgi 98,6% un 93,8% (7. tabula). Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (the objective response rate- ORR) IFUM FAS populācijā bija 69,8% (95% TI: no 60,5% līdz 77,7%). ORR tiem FAS populācijas pacientiem, kuriem konstatēta ctDNS mutācija, bija 77,3% (95% TI: no 65,8 līdz 85,7).

### **2. tabula. Kopsavilkums par sākotnējo mutāciju statusu audzēja un ctDNS paraugos visiem atlasītajiem pacientiem, kuriem varēja novērtēt abus paraugus.**

Rādītājs	Definīcija	IFUM rādītājs % (TI)	IFUM N
Jutīgums	M+ audzēju, kuri ir M+, nosakot pēc ctDNS, īpatsvars	65,7 (55,8, 74,7)	105
Specifiskums	M- audzēju, kuri ir M-, nosakot pēc ctDNS, īpatsvars	99,8 (99,0, 100,0)	547

Šie dati atbilst iepriekš plānotai pētnieciskai japāņu apakšgrupas analīzei IPASS pētījumā (*Goto* 2012). Šajā pētījumā EGFR mutācijas analīzei ar EGFR mutāciju pārbaudes komplektu (DxS) (N= 86) izmantoja no seruma, nevis plazmas iegūtu ctDNS. Šajā pētījumā jutīgums – 43,1%, specifiskums - 100%.

#### Klīniskā efektivitāte un drošība

##### *Pirmās izvēles terapija*

Randomizēts III fāzes pirmās izvēles terapijas IPASS klīniskais pētījums notika Āzijā<sup>1</sup> pacientiem ar progresējošu (IIIB vai IV stadija) NSŠPV ar adenokarcinomas histoloģiju, kuri iepriekš bija viegli smēķētāji (atmeta smēķēšanu pirms > 15 gadiem un smēķēja < 10 paku-gadus) vai nekad nesmēķēja. (skatīt 3.tabulu).

<sup>1</sup>Ķīna, Honkonga, Indonēzija, Japāna, Malaizija, Filipīnas, Singapūra, Taivāna un Taizeme.

### 3. tabula. Efektivitātes rezultāti IPASS pētījumā, salīdzinot gefitinibu ar karboplatīnu/paklitakselu

Populācija	N	Objektīvās atbildes reakcijas rādītāji un terapijas atšķirību 95 % TI <sup>a</sup>	Primārais mērķa kritērijs Dzīvildze bez slimības progresēšanas <sup>ab</sup>  (PFS)	Kopējā dzīvildze <sup>ab</sup>
Kopā	1217	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 0,91 [0,79 1,02] 18,8 m vs 17,4 m p=0,1087
EGFR mutācija pozitīva	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 vs 21,9 m
EGFR mutācija negatīva	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
EGFR mutācija nezināma	780	43,3 % vs 29,2 % [7,3 %, 20,6 %]	HR 0,68 [0,58 līdz 0,81] 6,6 m vs 5,8 m p<0,0001	HR 0,82 [0,70 līdz 0,96] 18,9 M vs 17,2 m

<sup>a</sup> Norādītie rezultāti attiecas uz IRESSA, salīdzinot ar karboplatīna/paklitaksela terapiju.

<sup>b</sup> “m” ir mediānas mēnešos. Skaitļi kvadrāta iekavās ir HR(Hazard ratio – riska attiecība) 95 % ticamības intervāls.

NR Nav sasniegts.

N Randomizēto pacientu skaits.

HR Hazard ratio (riska attiecība <1 par labu IRESSA).

Dzīves kvalitātes rādītāji atšķiras atkarībā no EGFR mutācijas stāvokļa. Pacientu grupā ar pozitīvu EGFR mutāciju ievērojami lielākam ar IRESSA ārstēto pacientu skaitam uzlabojās dzīves kvalitāte un plaušu vēža simptomi, salīdzinot ar karboplatīna/paklitaksela grupu (skatīt 4.tabulu).

### 4. tabula. Dzīves kvalitātes rādītāji IPASS pētījumā, salīdzinot gefitinibu ar karboplatīnu/paklitakselu

Populācija	N	FACT-L QoL uzlabošanās rādītājs <sup>a</sup> %	LCS simptomu uzlabošanās rādītājs <sup>a</sup> %
Kopā	1151	(48,0 % vs 40,8 %) p=0,0148	(51,5 % vs 48,5 %) p=0,3037
EGFR mutācija pozitīva	259	(70,2 % vs 44,5 %) p<0,0001	(75,6 % vs 53,9 %) p=0,0003

Populācija	N	FACT-L QoL uzlabošanās rādītājs <sup>a</sup> %	LCS simptomu uzlabošanās rādītājs <sup>a</sup> %
EGFR mutācija negatīva	169	(14,6 % vs 36,3 %) p=0,0021	(20,2 % vs 47,5 %) p=0,0002

Pētījuma iznākuma indeksa rādītāji apliecināja FACT-L un LCS rezultātus.

<sup>a</sup> Norādītie rezultāti attiecas uz IRESSA, salīdzinot ar karboplatīna/paklitaksela terapiju.

N Pacientu skaits, kuriem novērtēja dzīves kvalitāti.

QoL *Quality of life* (dzīves kvalitāte).

FACT-L *Functional assessment of cancer therapy-lung* (plaušu audzēja terapijas funkcionālais novērtējums).

LCS *Lung cancer subscale* (plaušu vēža apakšskala).

IPASS pētījumā iepriekš neārstētiem pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV, kuriem bija audzēji ar aktivizētām EGFR tirozīnkināzes mutācijām, IRESSA grupā pierādīja labāku dzīvildzi bez slimības progresēšanas (PFS), objektīvās atbildes reakcijas rādītājus (ORR), dzīves kvalitāti (QoL) un simptomu kontroli bez statistiski nozīmīgas atšķirības kopējās dzīvildzes rādītājos, salīdzinot ar karboplatīna/paklitaksela grupu.

#### *Iepriekš ārstēti pacienti*

Randomizētā III fāzes INTEREST pētījumā piedalījās pacienti ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV, kuri iepriekš bija saņēmuši platīnu saturošu ķīmijterapiju. Kopējā populācijā nekonstatēja statistiski nozīmīgas atšķirības kopējās dzīvildzes (OS), dzīvildzes bez slimības progresēšanas (PFS) un objektīvās atbildes reakcijas (ORR) rādītājos gefitinibam, salīdzinot ar docetakselu (75 mg/m<sup>2</sup>)(skatīt 5. tabulu).

**5. tabula. Efektivitātes rezultāti INTEREST pētījumā, salīdzinot gefitinibu ar docetakselu**

Populācija	N	Objektīvās atbildes reakcijas rādītāji un terapijas atšķirību 95 % TI <sup>a</sup>	Dzīvildze bez slimības progresēšanas <sup>ab</sup>	Primārais mērķa kritērijs Kopējā dzīvildze <sup>ab</sup>
Kopā	1466	9,1 % 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] <sup>c</sup> 7,6 m vs 8,0 m p=0,7332
EGFR mutācija pozitīva	44	42,1 % vs 21,1 % [-8,2 %, 46,0 %]	HR 0,16 [0,05 0,49] 7,0 m vs 4,1m p=0,0012	HR 0,83 [0,41 1,67] 14,2 m vs 16,6 m p=0,6043
EGFR mutācija negatīva	253	6,6 % vs 8,7 % [-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

Populācija	N	Objektīvās atbildes reakcijas rādītāji un terapijas atšķirību 95 % TI <sup>a</sup>	Dzīvildze bez slimības progresēšanas <sup>ab</sup>	Primārais mērķa kritērijs Kopējā dzīvildze <sup>ab</sup>
Aziāti <sup>c</sup>	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
Neziāti	1143	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 Norādītie rezultāti attiecas uz IRESSA, salīdzinot ar docetakselu.

b “m” ir mediānas mēnešos. Skaitļi kvadrāta iekavās ir kopējās dzīvildzes HR kopējā populācijā 96 % ticamības intervāls (TI) , citur – HR 95 % ticamības intervāls.

c Ticamības intervāls pilnīgi zem līdzvērtības (*non-inferiority*) robežas 1,154.

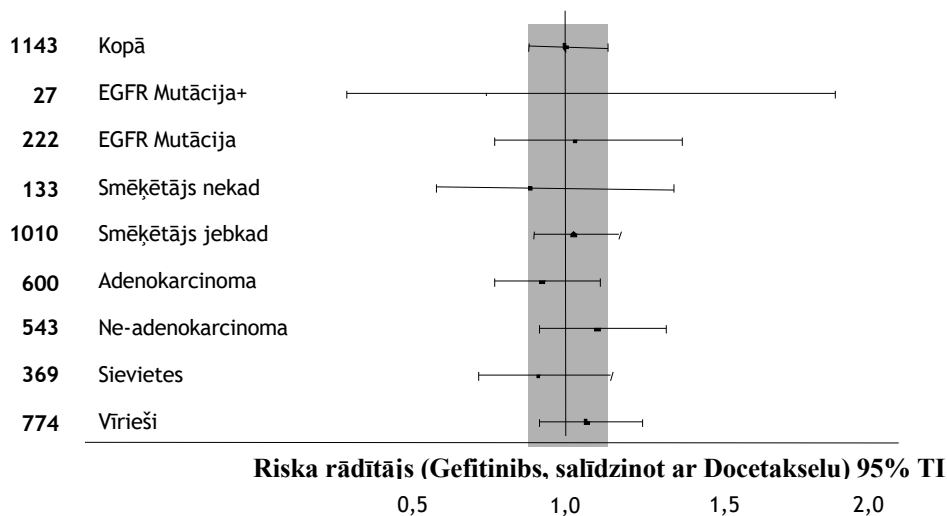
N Randomizēto pacientu skaits.

HR *Hazard ratio* (riska attiecība <1 par labu IRESSA).

**1. un 2. attēls Efektivitātes rādītāji INTEREST pētījumā ne-aziātu pacientu apakšgrupās (N pacienti = randomizēto pacientu skaits)**

**Kopējā dzīvildze**

N pacienti

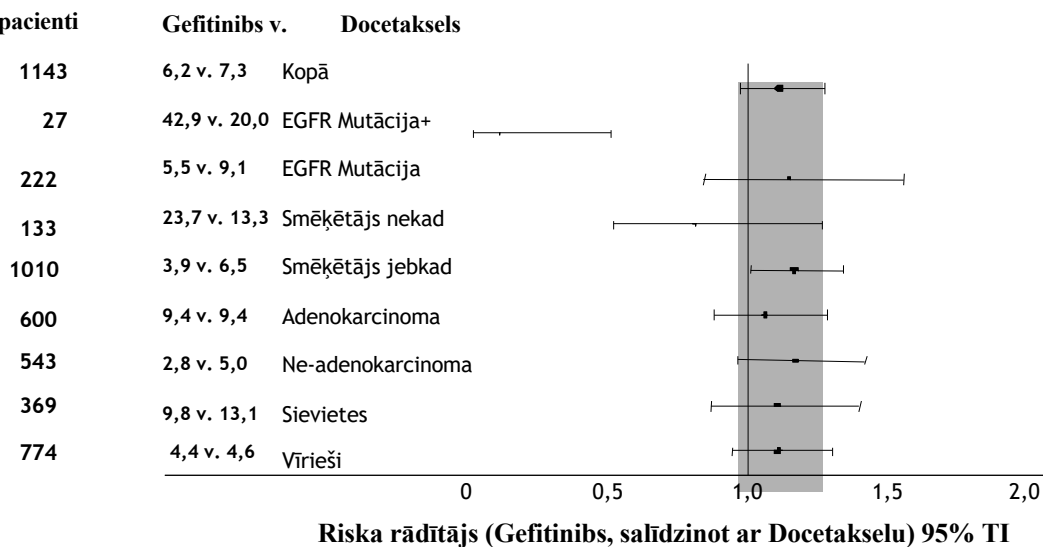


Nekoriģēta analīze PP populācija klīniskiem faktoriem ITT populācija biomarkieru faktoriem

**Dzīvildze bez progresijas**

**Objektīvās atbildes rādītājs (%)**

N pacienti



Nekoriģēta analīze EFR populācija

Randomizētā III fāzes ISEL pētījumā tika iekļauti pacienti ar progresējošu NSSPV, kuri iepriekš saņēmuši 1 vai 2 ķīmijterapijas kursus, un kuriem bija nepanesība vai nebija atbildes reakcijas pēc pēdējā kursa. Salīdzināja kombināciju gefitinibs un labākā papildus terapija ar placebo un labāko papildus terapiju. IRESSA nepagarināja dzīvildzi kopējā populācijā. Dzīvildzes rādītāji atšķīrās pēc smēķēšanas statusa un etniskās piederības (skatīt 6. tabulu).

**6. tabula. Efektivitātes rezultāti ISEL pētījumā, salīdzinot gefitinību ar placebo**

Populācija	N	Objektīvās atbildes reakcijas rādītāji un terapijas atšķirību 95 % TI <sup>a</sup>	Laiks līdz terapijas neveiksmei <sup>ab</sup>	Primārais mērķa kritērijs  Kopējā dzīvildze <sup>abc</sup>
Kopā	1692	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
EGFR mutācija pozitīva	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
EGFR mutācija negatīva	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
Smēķētājs - nekad	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
Smēķētājs - jebkad	1317	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
Aziāti <sup>d</sup>	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
Neaziāti	1350	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

<sup>a</sup> Norādītie rezultāti attiecas uz IRESSA, salīdzinot ar placebo.

<sup>b</sup> “m” ir mediānas mēnešos. Skaitļi kvadrāta iekavās ir HR 95 % ticamības intervāls.

<sup>c</sup> Stratificēts *log-rank* tests kopējai populācijai; citādi *cox* proporcionālā riska modelis.

<sup>d</sup> Āzijas izcelsme izslēdz Indijas izcelsmes pacientus un attiecas uz pacientu grupas etnisko izcelsmi, nevis viņu dzimšanas vietu.

N Randomizēto pacientu skaits.

NC Nav aprēķināta kopējās dzīvildzes HR – jo ir pārāk mazs notikumu skaits.

NR Nav sasniegts.

HR *Hazard ratio* (riska attiecība <1 par labu IRESSA).

IFUM pētījums bija vienas grupas, daudzcentru pētījums, kurā iesaistīja baltās rases pacientus (n=106) ar NSŠPV un aktivizētu EGFR tirozīnkināzes pozitīvu mutāciju NSŠPV, lai pierādītu, ka gefitiniba aktivitāte ir līdzīga baltās rases un aziātu populācijās. Pamatojoties uz pētnieku apkopojumu, objektīvās atbildes reakcijas rādītāji (ORR) bija 70% un vidējā dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) 9,7 mēneši. Šie dati ir līdzīgi IPASS pētījumā ziņotajiem datiem.

#### *EGFR mutācijas stāvoklis un klīniskais raksturojums*

Klīniskais raksturojums – nesmēķētājs (nekad nav smēķējis), histoloģiski pierādīta adenokarcinoma, sieviete – ir neatkarīgi pozitīva EGFR mutācijas stāvokļa prognostiskie faktori daudzfaktoru analizē 786 baltās rases pacientiem\* (skatīt 7. tabulu). Āzijas rases pacientiem arī biežāk ir audzēji ar pozitīvu EGFR mutāciju.

**7. tabula. Daudzfaktoru loģiskās regresijas analīze, lai identificētu faktoros, kuri neatkarīgi prognozē EGFR mutāciju 786 baltās rases pacientu\***

<b>Faktori, kas prognozē EGFR mutāciju</b>	<b>p - vērtība</b>	<b>EGFR mutācijas pārsvars</b>	<b>Pozitīvs prognostisks rādītājs (9,5 % no kopējās populācijas ir ar pozitīvu EGFR mutāciju (M+))</b>
Smēķēšanas statuss	<0,0001	6,5 reizes lielāks nekad nesmēķējušiem, salīdzinot ar jebkad smēķējušiem	28/70 (40 %) nekad nesmēķējušie ir M+ 47/716 (7 %) jebkad smēķējušie ir M+
Histoloģija	<0,0001	4,4 reizes lielāks adenokarcinomas gadījumā, salīdzinot ar ne-adenokarcinomu	63/396 (16 %) pacientu ar adenokarcinomas histoloģiju ir M+ 12/390 (3 %) pacientu ar ne-adenokarcinomas histoloģiju ir M+
Dzimums	0,0397	1,7 reizes lielāks sievietēm, salīdzinot ar vīriešiem	40/235 (17 %) sieviešu ir M+ 35/551 (6 %) vīriešu ir M+

\*no šādiem pētījumiem: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas gefitiniba lietošanas, uzsūkšanās ir vidēji lēna un maksimālo koncentrāciju plazmā parasti sasniedz 3 – 7 stundu laikā pēc lietošanas. Vidējā absolūtā biopieejamība vēža slimniekiem ir 59 %. Pārtika gefitiniba pieejamību nozīmīgi neietekmē. Pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem, kurā kuņģa pH tika uzturēts virs pH5, gefitiniba iedarbība samazinājās par 47 %, iespējams, sakarā ar pavājinātu gefitiniba šķīdību kuņģī (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

### Izkliede

Gefitiniba vidējais līdzsvara stāvokļa izklijes tilpums ir 1400 l, kas norāda uz lielu izklijes audos. Saistīšanās ar plazmas proteīniem ir apmēram 90 %. Gefitinibs saistās ar seruma albumīnu un alfa-1 skābo glikoproteīnu.

*In vitro* dati liecina, ka gefitinibs ir membrānu transporta proteīna Pgp substrāts.

### Biotransformācija

*In vitro* dati liecina, ka CYP3A4 un CYP2D6 ir galvenie P450 izoenzīmi, kas iesaistīti gefitiniba oksidatīvajā metabolismā.

*In vitro* pētījumos atklāts, ka gefitinībam piemīt ierobežots CYP2D6 inhibīcijas potenciāls. Gefitinībs neuzrādīja enzīmus inducējošu ietekmi pētījumos ar dzīvniekiem, tāpat kā nozīmīgu jebkura cita citohroma P450 enzīma inhibīciju (*in vitro*).

Cilvēkiem gefitinībs metabolizējas plašos apmēros. Ekskrētos ir pilnībā identificēti 5 metabolīti un plazmā - 8 metabolīti. Galvenais noteiktais metabolīts bija O-desmetilgefitinībs, kas ir 14 reizes vājāks nekā gefitinībs EGFR stimulēto šūnu augšanas inhibīšanā, un tam nepiemīt inhibējoša iedarbība uz audzēju šūnu augšanu pelēm. Tādēļ tiek uzskatīts, ka tas neveicina gefitinība klīnisko aktivitāti.

Noskaidrots, ka *in vitro* O-desmetilgefitinība veidošanās notiek ar CYP2D6 palīdzību. CYP2D6 nozīme gefitinība metaboliskajā klīrensā novērtēta klīniskajā pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem, kuriem noteica CYP2D6 genotipa stāvokli. Cilvēkiem ar vāju metabolismu netika atklāts nosakāms O-desmetilgefitinība līmenis. Sasniegtais gefitinība iedarbības līmenis gan grupā ar spēcīgu metabolismu, gan vāju, bija plašs un pārklājās, bet vidējā gefitinība iedarbība grupā ar vāju metabolismu bija 2 reizes lielāka. Lielāka vidējā iedarbība, kas rodas indivīdiem bez aktīva CYP2D6, var būt klīniski nozīmīga, jo blakusparādības ir atkarīgas no devas lieluma un iedarbības.

### Eliminācija

Gefitinībs tiek izvadīts galvenokārt metabolītu veidā ar izkārnījumiem. Caur nierēm izvadītais gefitinībs un metabolīti veido mazāk nekā 4 % no ievadītās devas.

Gefitinība kopējais plazmas klīrenss ir apmēram 500 ml/min un vidējais terminālais pusperiods pacientiem ar audzēju ir 41 stunda. Lietojot gefitinību 1 reizi dienā, notiek 2 līdz 8 kārtīga uzkrāšanās, sasniedzot līdzsvara koncentrāciju pēc 7-10 devām. Līdzsvara koncentrācijā, cirkulējošās plazmas koncentrācijas parasti tiek uzturētas 2-3 kārtīgas uzkrāšanās robežās, ievērojot lietošanas intervālu 24 stundas.

### *Īpašas pacientu grupas*

Vēža slimnieku populācijas farmakokinētikas datu analīzēs netika atklāta saistība starp paredzamo koncentrāciju līdzsvara apstākļos un pacienta vecumu, ķermeņa masu, dzimumu, etnisko piederību vai kreatinīna klīrensu (virs 20 mg/min).

### *Aknu darbības traucējumi*

I fāzes atklātā pētījumā ar vienreizējas 250 mg gefitinība devas nozīmēšanu pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, kas radušies cirozes dēļ (pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), konstatēja pastiprinātu iedarbību visās grupās salīdzinājumā ar veselām kontrolpersonām. Pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem novēroja vidēji 3,1 reizes lielāku gefitinība iedarbību. Nevienam no pacientiem nebija vēzis, visiem bija ciroze un dažiem bija hepatīts. Šī iedarbības pastiprināšanās var būt klīniski nozīmīga, jo blakusparādības ir atkarīgas no gefitinība devas un iedarbības.

Gefitinībs tika novērtēts klīniskajā pētījumā, kurā iesaistīts 41 pacients ar norobežotiem audzējiem un normālu aknu darbību vai vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (klasificēti pēc ASAT, sārmainās fosfatāzes un bilirubīna izejas līmeņa vispārējās toksicitātes kritēriju skalas), kas radušies aknu metastāžu dēļ. Tika novērots, ka pēc gefitinība 250 mg dienas devas lietošanas laiks līdz līdzsvara koncentrācijas sasniegšanai, kopējais plazmas klīrenss ( $C_{max,SS}$ ) un iedarbība līdzsvara stāvoklī ( $AUC_{24SS}$ ) bija līdzīga grupās ar normālu aknu darbību un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Dati par 4 pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, kas radušies aknu metastāžu dēļ, liecina, ka iedarbība līdzsvara stāvoklī arī šādiem pacientiem ir līdzīga kā pacientiem ar normālu aknu darbību.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**



Blakusparādības, kas novērotas nevis klīniskajos pētījumos, bet dzīvniekiem pie līdzīga iedarbības līmeņa kā klīniskajos pētījumos un ar iespējamu saistību ar klīnisko pielietojumu, bija šādas:

- radzenes epitēlija atrofija un radzenes gaismas caurlaidība;
- nieru papillārā nekroze;
- hepatocelulārā nekroze un eozinofila sinusoidāla makrofāgu infiltrācija.

*Preklīnisko (in vitro)* pētījumu dati liecina, ka gefitinibam piemīt spēja nomākt sirdsdarbības potenciālo repolarizācijas procesu (piemēram, QT intervālu). Klīniskajā pieredzē nav pierādīta saistība starp QT intervāla pagarināšanos un gefitiniba lietošanu.

Žurku mātītēm novēroja auglības samazināšanos, lietojot devu 20 mg/kg/dienā.

Publicētie pētījumi norāda, ka ģenētiski modificētas peles, kurām nav EGRF, uzrāda attīstības defektus, kas saistīti ar epitēlija brieduma trūkumu dažādos orgānos, ieskaitot ādu, kuņģa-zarnu traktu un plaušas. Nozīmējot gefitinibu žurkām organoģenēzes laikā, nebija ietekmes uz embrija-augļa attīstību, lietojot lielāko devu (30 mg/kg/dienā), tomēr trušiem embriju svars bija samazināts, lietojot devu 20 mg/kg/dienā un lielāku. Nevienai sugai nebija sastāvdaļu ierosinātas malformācijas. Lietojot žurkām grūsnības un atnešanās laikā, mazuļu izdzīvošana samazinājās, lietojot devu 20 mg/kg/dienā.

Lietojot iekšķīgi C-14 iezīmēto gefitinibu žurkām laktācijas laikā 14 dienas pēc atnešanās, radioaktivitātes koncentrācija pienā bija 11-19 reizes lielāka nekā asinīs.

Genotoksiskas īpašības gefitinibam nekonstatēja.

Divu gadu kancerogenitātes pētījumā ar žurkām tika konstatēta neliela, bet statistiski nozīmīga hepatocelulāro adenomu biežuma palielināšanās gan žurku tēviņiem, gan mātītēm, kā arī mezenteriskā limfmezgla hemangiosarkomu biežuma palielināšanās žurku mātītēm tikai lietojot lielākās devas (10 mg/kg dienā). Hepatocelulārās adenomas tika novērotas arī 2 gadu kancerogenitātes pētījumā ar pelēm, kurā tika konstatēta neliela biežuma palielināšanās peļu tēviņiem, lietojot vidējas devas, un gan peļu mātītēm, gan tēviņiem, lietojot augstas devas. Šī iedarbība bija statistiski nozīmīga peļu mātītēm, bet ne tēviņiem. Lietojot līdzekli devā, kas nerada ietekmi ne pelēm, ne žurkām, klīniskās iedarbības robeža netika sasniegta. Šo atradņu klīniskā nozīme nav zināma.

*In vitro* fototoksicitātes pētījuma rezultāti norāda, ka gefitinibam varētu būt fototoksiskas īpašības.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

*Tabletes kodols:*

Laktozes monohidrāts  
Mikrokristāliska celuloze (E460)  
Kroskarmelozes nātrija sāls  
Povidons (K29-32) (E1201)  
Nātrija laurilsulfāts  
Magnija stearāts

*Tabletes apvalks:*

Hipromeloze (E464)  
Makrogols 300  
Titāna dioksīds (E171)  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)  
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

## **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

4 gadi.

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

PVH/alumīnija perforētas folijas blisteri, katrā 10 tabletes, vai PVH/alumīnija neperforētas folijas blisteri, katrā 10 tabletes.

Kastītē ir trīs ar alumīnija foliju laminēti blisteri.

Iepakojumā 30 apvalkotās tabletes. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

AstraZeneca AB  
SE-15185  
Södertälje  
Zviedrija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/09/526/001 perforēti blisteri

EU/1/09/526/002 neperforēti blisteri

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2009. gada 24. jūnijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 23. aprīlis

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

### Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Zviedrija

AstraZeneca UK Limited  
Macclesfield  
Cheshire SK10 2NA  
Lielbritānija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

## B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (Skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PADZ)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāiesniedz šo zāļu PADZ atbilstoši Eiropas Savienības atsauces datumu sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**Kartona kārbiņa**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

IRESSA 250 mg apvalkotās tabletes  
gefitinib

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 250 mg gefitiniba

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi un nātriju, sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AstraZeneca AB  
SE-151 85  
Södertälje

Zviedrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/526/001 perforēti blisteri

EU/1/09/526/002 neperforēti blisteri

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

iressa

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
BLISTERIS/ AR ALUMĪNIJA FOLIJU LAMINĒTS BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

IRESSA 250 mg tabletes  
gefitinib

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

AstraZeneca

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### IRESSA 250 mg apvalkotās tabletes gefitinib

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir IRESSA un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms IRESSA lietošanas
3. Kā lietot IRESSA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt IRESSA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir IRESSA un kādam nolūkam tās lieto**

IRESSA satur aktīvo vielu gefitinibu, kas bloķē proteīnu, ko sauc par epidermālā augšanas faktora receptoru (EGFR). Šis proteīns ir iesaistīts audzēja šūnu augšanā un izplatībā.

IRESSA lieto nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai pieaugušiem pacientiem. Šis vēzis ir slimība, kad ļaundabīgas (vēža) šūnas veidojas plaušu audos.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms IRESSA lietošanas**

**Nelietojiet IRESSA šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret gefitinibu vai kādu citu (6. punktā “Ko IRESSA satur” minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu pirms IRESSA lietošanas, ja:

- Jums jebkad ir bijuši citi plaušu darbības traucējumi. Daži plaušu darbības traucējumi var pasliktināties IRESSA terapijas laikā;
- Ja Jums jebkad ir bijuši aknu darbības traucējumi.

**Bērni un pusaudži**

IRESSA nav paredzēts bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem.

**Citas zāles un IRESSA**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis.

Īpaši svarīgi ir informēt ārstu vai farmaceitu, ja Jūs lietojat kādu no šīm zālēm:

- fenitoīnu vai karbamazepīnu (epilepsijas ārstēšanai);

- rifampicīnu (tuberkulozes ārstēšanai);
- itrakonazolu (sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- barbiturātus (zāles, ko lieto miega traucējumu ārstēšanai);
- zāļu tējas, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*, izmanto depresijas un trauksmes ārstēšanai);
- protonu sūkņa inhibitorus, H<sub>2</sub>-antagonistus un antacīdus (kuņģa čūlas, gremošanas traucējumu, grēmu un kuņģa skābes samazināšanai);

Šīs zāles var ietekmēt IRESSA iedarbību.

- varfarīnu (iekšķīgi lietojams antikoagulants trombu veidošanās profilaksei). Ja Jūs lietojat zāles, kas satur šo aktīvo vielu, Jūsu ārstam var būt nepieciešams veikt Jums biežākas asins analīzes.

Ja kāds no augstāk minētajiem punktiem attiecas uz Jums, vai Jūs neesat par to drošs, pirms IRESSA lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Ja Jūs esat grūtniece, plānojat grūtniecību vai arī barojat bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu.

Ārstēšanas laikā ar IRESSA ir ieteicams izvairīties no grūtniecības, jo IRESSA var kaitēt Jūsu bērnam. Jūsu bērna drošībai nelietojiet IRESSA, ja Jūs barojat bērnu ar krūti.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Jūs varētu justies savārdzīs, kamēr ārstējaties ar Iressa. Ja tas notiek, nevadiet transportlīdzekļus vai neapkalpojiet mehānismus vai ierīces.

### **IRESSA satur laktozi**

IRESSA satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

IRESSA satur nātriju.

IRESSA katrā tabletē satur mazāk kā 1 mmol (23 mg) nātrija, tas nozīmē, ka tas būtība nesatur nātriju.

## **3. Kā lietot IRESSA**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

- Ieteicamā deva ir viena 250 mg tablete dienā.
- Lietojiet tableti katru dienu vienā laikā.
- Jūs varat lietot tableti kopā ar ēdienu vai bez tā.
- Nelietojiet antacīdus (kuņģa skābes līmeņa samazināšanai) 2 stundas pirms vai 1 stundu pēc IRESSA lietošanas.

Ja Jums ir grūtības norīt tableti, izšķīdiniet to pusglāzē negāzēta ūdens. Nelietojiet citus šķidrumus. Nesasmalciniet tableti. Skalīniet ūdeni, līdz tablete ir izšķīdusi. Tas var aizņemt apmēram 20 minūtes. Nekavējoties izdzeriet šķidrumu. Lai būtu drošs, ka esat izdzēris visas zāles, piepildiet glāzi līdz pusei ar ūdeni, saskalojiet un izdzeriet.

### **Ja esat lietojis IRESSA vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis vairāk tablešu nekā noteikts, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Ja esat aizmirsis lietot IRESSA**

Ko darīt, ja esat aizmirsis lietot tableti, atkarīgs no tā, cik ilgs laiks ir palicis līdz nākamajai devai.

- Ja līdz nākamajai devai ir palikušas 12 vai vairāk stundas: iedzeriet aizmirsto tableti, tiklīdz Jūs par to atceraties. Nākamo devu lietojiet parastajā laikā.
- Ja līdz nākamajai devai ir palikušas mazāk nekā 12 stundas: nedzeriet aizmirsto tableti. Nākamo tableti lietojiet parastajā laikā.

Nelietojiet dubultu devu (divas tabletes vienlaicīgi), lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

#### **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Ja Jūs novērojat kādu no šīm blakusparādībām, nekavējoties sazinieties ar ārstu – Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniska palīdzība:**

- alerģiskas reakcijas (bieži), īpaši, ja ir šādi simptomi – uztūkusi seja, lūpas, mēle vai kakls, apgrūtināta rīšana, nātrene, izsitumi vai elpošanas grūtības;
- smags elpas trūkums vai pēkšņa elpas trūkuma pastiprināšanās, iespējams, kopā ar klepu vai drudzi. Tas var nozīmēt, ka Jums ir plaušu iekaisums, ko sauc par „intersticiālo plaušu slimību”. Tā rodas apmēram 1 no 100 cilvēkiem un var būt bīstama dzīvībai;
- smagas ādas reakcijas (reti), kas skar lielus Jūsu ķermeņa apgabalus. Pazīmes var būt: apsārtums, sāpes, čūlas, bullas un ādas lobīšanās. Var tikt skartas arī lūpas, deguns, acis un dzimumorgāni;
- atūdeņošanās (bieži), ko izraisījusi ilgstoša vai spēcīga caureja, vemšana, slikta dūša vai ēstgribas trūkums;
- acu problēmas (retāk), piemēram, sāpes, apsārtums, asarošana, jutība pret gaismu, redzes traucējumi vai ieaugušas skropstas. Tas var nozīmēt, ka Jums ir čūla uz acs virsmas (radzenes).

**Pastāstiet savam ārstam cik ātri vien iespējams, ka Jūs novērojat kādu no šīm blakusparādībām.**

**Ļoti bieži: var novērot biežāk kā 1 no 10 lietotājiem**

- Caureja.
- Vemšana.
- Slikta dūša.
- Ādas reakcijas, piemēram, pinnēm līdzīgi izsitumi, kas dažkārt ir niezīgi un izraisa ādas sausumu un/vai ādas plīsumus
- Ēstgribas trūkums.
- Vājums.
- Apsārtusi vai sūrstoša mute.
- Paaugstināts aknu enzīma, ko sauc par alanīna aminotransferāzi, līmenis asins analīzēs; ja tas ir pārāk augsts, Jūsu ārsts var ieteikt pārtraukt IRESSA lietošanu.

**Bieži: var novērot 1 -10 lietotājiem no 100**

- Sausa mute
- Acu sausums, apsārtums vai nieze.
- Sarkani un sūrstoši acu plakstiņi.
- Sausa, apsārtusi vai sūrstoša mute.
- Nagu bojājumi.
- Matu izkrišana.
- Drudzis.
- Asiņošana (piemēram, deguna asiņošana vai asinis Jūsu urīnā).
- Olbaltumvielas Jūsu urīnā (tās konstatētas urīna analīzēs).
- Paaugstināts bilirubīna un cita aknu enzīma, ko sauc par alanīna aminotransferāzi, līmenis asins analīzēs; ja tas ir pārāk augsts, Jūsu ārsts var ieteikt pārtraukt IRESSA.
- Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās Jūsu asins analīzēs (attiecas uz nieru darbību).
- Cistīts (dedzinoša sajūta urinācijas laikā un bieža, pēkšņa vajadzība urinēt).

**Retāk: var novērot 1-10 lietotājiem no 1000**

- Aizkuņģa dziedzera iekaisums. Pazīmes var būt ļoti stipras sāpes kuņģa apvidus augšējā daļā un ļoti izteikta slikta dūša un vemšana.
- Aknu iekaisums. Pazīmes var būt slikta vispārēja pašsajūta ar vai bez iespējamās dzeltes ( ādas un acu dzelte). Šī blakusparādība ir retāka, tomēr dažiem pacientiem tā ir bijusi nāvējoša.
- Kuņģa-zarnu trakta perforācija.
- Ādas reakcija uz plaukstām un pēdām, ieskaitot tirpšanu, nejutīgumu, sāpes, pietūkumu vai apsārtumu (zināms kā palmāri-plantārais eritrodizestēzijas sindroms vai roku un kāju sindroms).

#### **Reti: var novērot 1-10 lietotājiem no 10 000**

- Ādas asinsvadu iekaisums. Tas var radīt zilumu parādīšanos vai nebālējošus izsitumu laukumus uz ādas.
- Hemorāģisks cistīts (dedzinoša sajūta urinācijas laikā un bieža, pēkšņa vajadzība urinēt ar asins piejaukumu urīnā).

#### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

### **5. Kā uzglabāt IRESSA**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa, kas norādīts uz kastītes, blistera un lamināta folijas fasējuma pēc Der.līdz/EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

### **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

#### **Ko IRESSA satur**

- Aktīvā viela ir gefitinibs. Katra tablete satur 250 mg gefitiniba.
- Citas sastāvdaļas (palīgvielas) ir laktozes monohidrāts, mikrokristāliska celuloze (E460), kroskarmelozes nātrija sāls, povidons (K29-32) (E1201), nātrija laurilsulfāts, magnija stearāts, hipromeloze (E464), makrogols 300, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172).

#### **IRESSA ārējais izskats un iepakojums**

IRESSA ir apaļa, brūna tablete ar iespaidumu „IRESSA 250” vienā pusē un gluda otrā.

IRESSA ir 30 tablešu blistera iepakojumā. Blistera plāksnīte var būt perforēta vai neperforēta.

#### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Zviedrija

#### **Ražotājs**

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Zviedrija

AstraZeneca UK Limited  
Macclesfield  
Cheshire, SK 10 2NA  
Lielbritānija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

**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**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**España**

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

**Polska**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Ireland**

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

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**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

**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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

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