

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Гефитиниб Mylan 250 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 250 mg гефитиниб (gefitinib).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 161,0 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Таблетките са кафяви, кръгли, двойноизпъкнали, с приблизителни размери 11,1 mm x 5,6 mm, с отпечатан надпис "250" от едната страна и без надпис от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Гефитиниб Mylan е показан за лечение като монотерапия на възрастни пациенти с локално авансирал или метастатичен недребноклетъчен белодробен карцином (NSCLC) с активиращи мутации на EGFR-TK (вж. точка 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Гефитиниб Mylan трябва да се започва и контролира от лекар с опит в приложението на противоракови лекарства.

Дозировка

Препоръчителната дозировка на Гефитиниб Mylan е една таблетка от 250 mg еднократно дневно. Ако бъде пропусната една доза, тя трябва да бъде приета веднага щом пациентът си спомни. Ако до следващия прием остават по-малко от 12 часа, пациентът не трябва да приема пропуснатата доза. Пациентът не трябва да приема двойна доза (две дози едновременно), за да компенсира пропуснатата доза.

Бавни CYP2D6 метаболизатори

При пациенти, за които е известно, че са с генотип на бавни CYP2D6 метаболизатори, не се налага корекция на дозата, но те трябва да се проследяват внимателно за развитие на нежелани реакции (вж. точка 5.2).

Корекция на дозата поради прояви на токсичност

Пациенти с трудно поносима диария или кожни нежелани реакции могат да се повлияят добре от кратко (до 14 дни) прекъсване на терапията, последвано от възстановяване на приема с 250 mg (вж. точка 4.8). При пациенти, които не понасят лечението след прекъсването му, гефитиниб трябва да се спре и да се обсъди алтернативно лечение.

Специални популации

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Гефитиниб Mylan при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Няма съответна употреба на гефитиниб в педиатричната популация за показанието NSCLC.

Чернодробно увреждане

Пациентите с умерено до тежко чернодробно увреждане (клас В или С по Child-Pugh) в резултат на цироза са с повишени плазмени концентрации на гефитиниб. Тези пациенти трябва да се проследяват стриктно за развитие на нежелани реакции. При пациенти с повишени стойности на аспартат аминотрансфераза (АСАТ), алкална фосфатаза или билирубин в резултат на чернодробни метастази плазмените концентрации не са повишени (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

При пациентите с нарушена бъбречна функция при креатининов клирънс ≥ 20 ml/min не се налага корекция на дозата. Данните при пациенти с креатининов клирънс ≤ 20 ml/min са ограничени и при такива пациенти се препоръчва повишено внимание (вж. точка 5.2).

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата в зависимост от възрастта на пациента (вж. точка 5.2).

Начин на приложение

Гефитиниб Mylan е за перорално приложение. Таблетката може да се приема със или без храна, приблизително по едно и също време на деня. Таблетката може да се погълне цяла с малко вода или, ако приемът на цели таблетки не е възможен, таблетките могат да се приемат диспергирани във вода (негазирана вода). Не трябва да се използват други течности. Без да се разчупва, таблетката трябва да се пусне в половин чаша вода за пиене. Чашата трябва да се разклаща от време на време, докато таблетката се диспергира (това може да отнеме до 20 минути). Дисперсията трябва да се изпие веднага след като таблетката се разтвори (т.е. в рамките на 60 минути). Чашата трябва да се изплакне с половин чаша вода, която също трябва да се изпие. Дисперсията може да се приложи и през назогастрална сонда или гастростомна тръба.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Като се има предвид употребата на Гефитиниб Mylan за лечение на локално авансирал или метастатичен NSCLC, важно е да се направи оценка на EGFR-мутационния статус на туморната тъкан за всички пациенти. Ако туморната проба не може да бъде оценена, тогава може да се използва проба за циркулираща туморна ДНК (circulating tumour DNA, ctDNA), получена от кръв (плазма).

Трябва да се използва(т) само точен(и), надежден(и) и чувствителен(ни) тест(ове) с доказана полза за определяне на EGFR-мутационния статус на тумори или ctDNA, за да се избегнат фалшиво-отрицателни или фалшиво-положителни резултати (вж. точка 5.1).

Интерстициална белодробна болест (ИББ)

При 1,3% от пациентите, приемащи гефитиниб, е наблюдавано развитие на ИББ, която може да започне остро, в някои случаи – с летален изход (вж. точка 4.8). Ако при даден пациент се наблюдава влошаване на симптомите от страна на дихателната система, като диспнея, кашлица и фебрилитет, приемът на Гефитиниб Mylan трябва да се спре и пациентът трябва да бъде

изследван. Ако се потвърди ИББ, трябва да се преустанови приемът на Гефитиниб Mylan и да се започне съответното лечение.

В японско фармакоепидемиологично проучване „случай-контрола“ при 3 159 пациенти с NSCLC, лекувани с гефитиниб или химиотерапия, и проследявани в продължение на 12 седмици, са установени следните рискови фактори за развитие на ИББ (без значение дали са лекувани с гефитиниб или химиотерапия): тютюнопушене, пациенти в лошо общо състояние ($PS \geq 2$), КТ данни за редуциран белодробен паренхим ($\leq 50\%$), новодиагностициран NSCLC (< 6 месеца), предшестваща ИББ, напреднала възраст (≥ 55 години) и съпътстващо сърдечно заболяване. Повишен риск от развитие на ИББ при лечение с гефитиниб, в сравнение с лечението с химиотерапевтик, е наблюдаван през първите 4 седмици от терапията (коригирано OR 3,8; 95% CI 1,9 до 7,7); след това относителният риск е по-нисък (коригирано OR 2,5; 95% CI 1,1 до 5,8). Рискът за повишена смъртност при пациенти, които развиват ИББ по време на терапия с гефитиниб или химиотерапия, е по-висок при пациентите със следните рискови фактори: тютюнопушене, КТ данни за редуциран белодробен паренхим ($\leq 50\%$), предшестваща ИББ, напреднала възраст (≥ 65 години) и обширна локализация в близост до плеврата ($\geq 50\%$).

Хепатотоксичност и чернодробно увреждане

Въпреки че често са наблюдавани отклонения в чернодробните ензими (включително повишаване на аланин аминотрансферазата, аспартат аминотрансферазата и билирубина), те рядко са свързани с развитие на хепатит (вж. точка 4.8). Има изолирани съобщения за чернодробна недостатъчност, която в някои случаи е довела до летален изход. Поради това се препоръчва периодичен контрол на чернодробните ензими. Гефитиниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леки до умерени отклонения в чернодробната функция. Ако промените са изразени, трябва да се обмисли спиране на приема на гефитиниб.

Установено е, че нарушената чернодробна функция в резултат на цироза води до повишаване на плазмената концентрация на гефитиниб (вж. точка 5.2).

Взаимодействия с други лекарствени продукти

Индукторите на CYP3A4 могат да ускорят метаболизирането на гефитиниб и да доведат до понижаване на плазмената му концентрация. Поради това съпътстващо приложение с индуктори на CYP3A4 (напр. фенитон, карбамазепин, рифампицин, барбитурати или растителни препарати, съдържащи жълт кантарион/*Hypericum perforatum*) може да намали ефикасността на лечението и трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

При отделни пациенти с генотип на бавни CYP2D6 метаболизатори, лечението с мощен инхибитор на CYP3A4 може да доведе до повишаване на плазменото ниво на гефитиниб. При започване на лечение с инхибитор на CYP3A4, пациентите трябва да се проследяват стриктно за нежелани реакции от гефитиниб (вж. точка 4.5).

При някои пациенти, приемащи варфарин и гефитиниб, е наблюдавано повишаване на INR и/или кървене (вж. точка 4.5). При пациентите, приемащи съпътстващо варфарин и гефитиниб, трябва да се осъществява периодичен контрол на протромбиновото време (ПВ) или INR.

Лекарствени продукти, като инхибитори на протонната помпа и H_2 -антагонисти, предизвикващи значимо повишаване на стомашното pH, могат да предизвикат понижаване на бионаличността и плазмената концентрация на гефитиниб, и следователно да намалят ефикасността му. При редовен прием на антиациди във време, близо до приема на гефитиниб, може да се наблюдава сходен ефект (вж. точки 4.5 и 5.2).

Данните от клинични проучвания във фаза II, в които гефитиниб и винорелбин са прилагани съпътстващо, показват че гефитиниб може да потенцира неутропеничния ефект на винорелбин.

Лактоза

Гефитиниб Mylan съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени заболявания, като непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в таблетка и затова на практика не съдържа натрий.

Допълнителни предпазни мерки

Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да търсят медицинска помощ при тежка или персистираща диария, гадене, повръщане или липса на апетит, тъй като те могат непряко да доведат до дехидратиране. Тези симптоми трябва да бъдат третираны според клиничните показания (вж. точка 4.8).

Пациентите с признаци и симптоми, предполагащи кератит – остро или влошаващо се: възпаление на окото, съзрение, чувствителност към светлина, замъглено зрение, болка в очите и/или зачервяване на очите, трябва незабавно да бъдат насочвани към специалист офталмолог.

Ако се потвърди улцерозен кератит, лечението с гефитиниб трябва да се прекрати, а ако симптомите не отзвучат, или ако при възобновяване на лечението с гефитиниб рецидивират, трябва да се обсъди трайното му спиране.

В клинично проучване фаза I/II, за приложение на гефитиниб и лъчетерапия при деца с новооткрит глиом на мозъчния ствол или непълно резециран супратенториален злокачествен глиом, са съобщени 4 случая (1 със смъртен изход) на кръвоизливи в централната нервна система (ЦНС) при включените 45 пациенти. Допълнително е съобщен още един случай на кръвоизлив в ЦНС при дете с епендимом, включен в проучване на монотерапия с гефитиниб. Не е установен повишен риск от мозъчен кръвоизлив при възрастни пациенти с NSCLC, получаващи гефитиниб.

Съобщават се случаи на гастроинтестинална перфорация при пациенти, приемащи гефитиниб. В повечето случаи това е свързано с други известни рискови фактори, включително съпътстващи лекарства като стероиди или НСПВС, анамнеза за ГИ язва, възраст, тютюнопушене или чревни метастази на местата на перфорация.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Гефитиниб се метаболизира от изоензима CYP3A4 на цитохром P450 (предимно) и от CYP2D6.

Активни вещества, които може да повишат плазмените концентрации на гефитиниб

Проучванията *in vitro* показват, че гефитиниб е субстрат на р-гликопротеина (Pgp). Наличните данни не говорят за клинични последствия от тази *in vitro* находка.

Веществата, които инхибират CYP3A4, може да понижат клирънса на гефитиниб.

Съпътстващият прием на мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол, позаконазол, вориконазол, протеазни инхибитори, кларитромицин, телитромицин) може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на гефитиниб. Повишаването може да е клинично значимо, понеже нежеланите реакции са свързани с дозата и експозицията. Повишаването може да е по-изразено при отделни пациенти с генотип на бавни CYP2D6 метаболитатори. При здрави доброволци предшестваният прием на итраконазол (мощен инхибитор на CYP3A4) води до повишаване с 80% на средната AUC на гефитиниб. При едновременно лечение с мощни инхибитори на CYP3A4 пациентът трябва да се проследява стриктно за развитие на нежелани реакции от гефитиниб.

Няма данни за съпътстващо лечение с инхибитор на CYP2D6, но мощните инхибитори на този ензим могат да предизвикат около двукратно повишаване на плазмената концентрация на

гефитиниб при бързи CYP2D6 метаболизатори (вж. точка 5.2). Ако се започне съпътстващо лечение с мощен инхибитор на CYP2D6, пациентът трябва да се проследява стриктно за развитие на нежелани реакции.

Активни вещества, които могат да намалят плазмените концентрации на гефитиниб

Веществата, които индуцират CYP3A4, може да ускорят метаболизирането и да понижат плазмените концентрации на гефитиниб, и следователно да намалят ефикасността на гефитиниб. Съпътстващият прием с лекарствени продукти, които индуцират CYP3A4 (напр. фенитоин, карбамазепин, рифампицин, барбитурати или жълт кантарион/*Hypericum perforatum*), трябва да се избягва. При здрави доброволци предшестваният прием на рифампицин (мощен индуктор на CYP3A4) води до понижаване на средната AUC на гефитиниб с 83% (вж. точка 4.4).

Вещества, които предизвикват значимо и трайно повишаване на стомашното рН, може да предизвикат понижаване на плазмените концентрации на гефитиниб и следователно да намалят ефикасността на гефитиниб. Краткодействащите антиациди във високи дози може да имат сходен ефект, ако се приемат редовно и близо по време до приема на гефитиниб. При здрави доброволци съпътстващият прием на гефитиниб с ранитидин в доза, която води до трайно повишаване на стомашното рН ≥ 5 , води до понижаване на средната AUC с 47% (вж. точки 4.4 и 5.2).

Активни вещества, чиито плазмени концентрации могат да бъдат променени от гефитиниб

Проучванията *in vitro* показват, че гефитиниб има нисък инхибиторен потенциал по отношение на CYP2D6. В клинично проучване при пациенти гефитиниб е прилаган заедно с метопролол (субстрат на CYP2D6). Това води до 35% повишаване на експозицията на метопролол. Такова повишаване може да бъде потенциално значимо при субстрати на CYP2D6 с малка терапевтична ширина. Когато се обсъжда приложение на субстрати на CYP2D6 с гефитиниб, трябва да се има предвид корекция на дозата на субстрата на CYP2D6, особено при продукти с малка терапевтична ширина.

In vitro гефитиниб инхибира транспортния протеин BCRP, но клиничното значение на тези данни не е известно.

Други потенциални взаимодействия

Има съобщения за повишаване на INR и/или кръвоизливи при пациенти, които приемат съпътстващо варфарин (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да не забременяват по време на лечението.

Бременност

Липсват данни от употребата на гефитиниб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Гефитиниб Mylan не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Не е известно дали гефитиниб се екскретира в кърмата. Гефитиниб и метаболитите му кумулират в млякото на лактиращи плъхове (вж. точка 5.3). Гефитиниб е противопоказан в периода на кърмене и поради това по време на лечение с гефитиниб кърменето трябва да бъде спряно (вж. точка 4.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Има съобщения за астения по време на лечение с гефитиниб. Поради това, пациентите с подобни симптоми трябва да подхождат с повишено внимание при шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

Обобщените данни от клиничните проучвания фаза III – ISEL, INTEREST и IPASS (2 462 пациенти, лекувани с гефитиниб) – показват, че нежеланите лекарствени реакции (НЛР), за които се съобщава най-често и които се развиват при повече от 20% от пациентите, са диария и нежелани реакции от страна на кожата (включително обриви, акне, ксеродермия и пруритус). НЛР обикновено се развиват през първия месец от лечението и обикновено са обратими. Приблизително 8% от пациентите развиват тежки НЛР (от степен 3 или 4 по СТС (критерии за обща токсичност на Националния раков институт на САЩ)). При приблизително 3% от пациентите лечението е прекратено поради НЛР.

Интерстициална белодробна болест (ИББ) се развива при 1,3% от пациентите, често тежка (от степен 3-4 по СТС). Има съобщения за случаи с летален изход.

Списък на нежеланите реакции, представен в табличен вид

Профилът на безопасност, представен в таблица 1, се основава на клиничната програма за разработване на гефитиниб и постмаркетинговия опит. Нежеланите реакции са групирани по честота в таблица 1, където е възможно в зависимост от честотата на сравними нежелани лекарствени реакции, за които има съобщения според обобщения доклад от клиничните проучвания във фаза III – ISEL, INTEREST и IPASS (2 462 пациенти, лекувани с гефитиниб).

По честота нежеланите реакции са групирани като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции

Нежелани лекарствени реакции по системо-органен клас и честота		
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Анорексия, лека или умерена (степен 1 или 2 по СТС)
Нарушения на очите	Чести	Конюнктивит, блефарит и ксерофталмия*, предимно леки (степен 1 по СТС)
	Нечести	Ерозии на роговицата, обратими и понякога свързани с аберантен растеж на мигли
		Кератит (0,12%)
Съдови нарушения	Чести	Кръвоизливи, като епистаксис и хематурия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Интерстициална белодробна болест (1,3%), често тежка (степен 3-4 по СТС); има съобщения за случаи с

		летален изход
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария, предимно лека или умерена (степен 1 или 2 по СТС)
		Повръщане, предимно леко или умерено (степен 1 или 2 по СТС)
		Гадене, предимно леко (степен 1 по СТС)
		Стоматит, предимно лек (степен 1 по СТС)
	Чести	Дехидратация в резултат на диария, гадене, повръщане или анорексия
		Ксеростомия*, предимно лека (степен 1 по СТС)
	Нечести	Панкреатит Стомашно-чревна перфорация
Хепатобилиарни нарушения	Много чести	Повишаване на аланин аминотрансферазата, предимно леко до умерено
	Чести	Повишаване на аспартат аминотрансферазата, предимно леко до умерено Повишаване на общия билирубин, предимно леко до умерено
	Нечести	Хепатит**
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Кожни реакции, предимно леки до умерени (степен 1 или 2 по СТС), пустулозен обрив, понякога сърбящ, с ксеродермия, включително кожни фисури, на еритемна основа
	Чести	Нарушения на ноктите
		Алоpecia
		Алергични реакции (1,1%), включително ангиоедем и уртикария
	Нечести	Синдром на палмоплантарна еритродизестезия
	Редки	Булозни състояния, включващи токсична епидермална некролиза, синдром на

		Stevens Johnson и еритема мултиформе
		Кожен васкулит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Асимптоматични лабораторни повишавания на серумния креатинин
		Протеинурия
		Цистит
	Редки	Хеморагичен цистит
Общи нарушения и реакции на мястото на приложение	Много чести	Астения, предимно лека (степен 1 по СТС)
	Чести	Пирексия

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, свързани с отклонения в лабораторните изследвания, е оценена въз основа на пациентите с промяна на съответния лабораторен показател от 2 или повече степени по СТС в сравнение с изходната стойност.

*Тази нежелана реакция може да бъде свързана с други състояния с намалена секреция (предимно кожни реакции), наблюдавани при прием на гефитиниб.

**Това включва изолирани съобщения за чернодробна недостатъчност, която в някои случаи е довела до летален изход.

Описание на избрани нежелани реакции

Интерстициална белодробна болест (ИББ)

В клиничното проучване INTEREST, честотата на събитията от типа на ИББ е 1,4% (10 пациенти) в групата на гефитиниб, спрямо 1,1% (8 пациенти) в групата на доцетаксел. Едно от събитията от типа на ИББ е с летален изход, като се развива при пациент, получаващ гефитиниб.

В клиничното проучване ISEL честотата на реакциите от типа на ИББ е приблизително 1% и в двете терапевтични рамена. Повечето съобщения за реакции от типа на ИББ са при пациенти с азиатски произход, като честотите на ИББ при пациенти с азиатски произход, получаващи гефитиниб и плацебо, са съответно приблизително 3% и 4%. Една реакция от типа на ИББ завършва с летален изход и тя се развива при пациент, получаващ плацебо.

В постмаркетингово изпитване в Япония (включващо 3 350 пациенти) честотата на реакциите от типа на ИББ при пациенти, приемащи гефитиниб, е 5,8%. Процентът на реакциите от типа на ИББ, завършили летално, е 38,6%.

В открито клинично проучване във фаза III (IPASS), сравняващо приложението на гефитиниб с това на двойна химиотерапия с карбоплатина/паклитаксел като лечение от първа линия при 1 217 подбрани пациенти с авансирал NSCLC в Азия, честотата на реакциите от типа на ИББ е 2,6% в рамото на лечение с гефитиниб срещу 1,4% в рамото на лечение с карбоплатина/паклитаксел.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

При предозиране на гефитиниб няма специфично лечение. Все пак в клинични проучвания във фаза I ограничен брой пациенти получават дневни дози до 1 000 mg. Наблюдавана е повишена честота и по-голяма тежест на някои нежелани реакции, главно диария и кожни обриви.

Нежеланите реакции, свързани с предозиране, трябва да се лекуват симптоматично; като особено тежката диария трябва да бъде лекувана както е клинично показано. В едно проучване ограничен брой пациенти са били третирани седмично с дози от 1 500 mg до 3 500 mg. В това проучване експозицията на гефитиниб не се повишава с повишаване на дозата, нежеланите събития са предимно леки до умерени по тежест и са в съответствие с познатия профил на безопасност на гефитиниб.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, инхибитори на протеинкиназата, АТС код: L01EB01

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Епидермалният растежен фактор (EGF) и неговият рецептор (EGFR [HER1; ErbB1]) са идентифицирани като ключови в процеса на клетъчен растеж и пролиферация както при нормални, така и при ракови клетки. Активиращата EGFR мутация в раковите клетки е важен фактор, който подпомага туморния клетъчен растеж, като блокира апоптозата, повишава продукцията на ангиогенни фактори и улеснява метастатичните процеси.

Гефитиниб е селективен инхибитор с ниска молекулярна маса на рецепторната тирозинкиназа за епидермалния растежен фактор и е ефикасно терапевтично средство при пациенти с тумори, положителни за активиращи мутации на EGFR-тирозинкиназния домен, независимо от линията на лечение. Не е установена клинично значима активност при пациенти с тумори, за които е известно, че са отрицателни за мутации на EGFR.

За често срещаните мутации, активиращи EGFR (делеции на екзон 19; L858R), има ясни данни за отговор, подкрепящи чувствителността към гефитиниб; например преживяемост без прогресия HR (95% CI) от 0,489 (0,336; 0,710) при гефитиниб, спрямо двойна химиотерапия [WJTOG3405]. Данните за отговор на гефитиниб са по-оскъдни при пациенти, чиито тумори съдържат по-редки мутации; наличните данни показват, че G719X, L861Q и S768I са мутации определящи ефект от лечението; а T790M самостоятелно или екзон 20 инсерции самостоятелно са механизми за резистентност.

Резистентност

Повечето недребноклетъчни тумори на белия дроб с мутации, активиращи киназата на EGFR, развиват резистентност към лечението с гефитиниб, с медиана на времето до прогресия на заболяването от 1 година. При около 60% от случаите, резистентността се свързва с вторична T790M мутация и при тях T790M насочените EGFR TKIs могат да бъдат разглеждани като възможност за следваща линия терапия. Други съобщавани потенциални механизми на резистентност след лечение със средства, блокиращи сигналите на EGFR, включват: байпас сигнализиране като HER2 и MET генна амплификация и PIK3CA мутации. Също така се съобщава за фенотипна промяна към дребноклетъчен рак на белия дроб при 5-10% от случаите.

Циркулираща туморна ДНК (Circulating Tumour DNA, ctDNA)

В проучването IFUM, е направена оценка на мутационния статус на туморни и ctDNA проби, извлечени от плазмата, използвайки кит Therascreen EGFR RGQ PCR (Qiagen). И двете проби - ctDNA и туморни - са били годни за оценка при 652 пациенти от 1 060 скринирани.

Обективното повлияване от лечението при тези пациенти, които са позитивни за туморни и

ctDNA мутации, е 77% (95% CI: 66% до 86%), а при тези, които са позитивни само за туморни мутации, е 60% (95% CI: 44% до 74%).

Таблица 2 Обобщение на мутационния статус на изходно ниво в проби от тумори и ctDNA при всички скринирани пациенти за двете проби

Показател	Дефиниция	Честота в IFUM % (CI)	IFUM N
Чувствителност	Дял на туморите с M+, които са M+ за ctDNA	65,7 (55,8; 74,7)	105
Специфичност	Дял на туморите с M-, които са M- за ctDNA	99,8 (99,0; 100,0)	547

Тези данни са в съответствие с предварително планиран изследователски анализ на японска подгрупа в IPASS (Goto 2012). В това проучване за анализ на EGFR мутациите, ctDNA е извлечена от серума, а не от плазмата, и се използва кит EGFR Mutation Test Kit (DxS) (N = 86). В това проучване, чувствителността е 43,1%; специфичността е 100%.

Клинична ефикасност и безопасност

Лечение от първа линия

Рандомизираното клинично изпитване IPASS фаза III за лечение от първа линия е проведено при пациенти в Азия¹ с авансирал (стадий IIIb или IV) NSCLC с хистология на аденокарцином, бивши умерени пушачи (спрели да пушат преди ≥ 15 години и пушили ≤ 10 пакетогодини) или непущачи (вж. таблица 3).

¹Китай, Хонконг, Индонезия, Япония, Малайзия, Филипините, Сингапур, Тайван и Тайланд.

Таблица 3 Резултати за ефикасността за гефитиниб спрямо карбоплатин/паклитаксел от изпитването IPASS

Популация	N	Обективно повлияване от лечението и 95% CI за разликата между леченията ^a	Първична крайна точка – преживяемост без прогресия (ПБП) ^{a,b}	Обща преживяемост ^{a,b}
Общо	1 217	43,0% c/y 32,2% [5,3%, 16,1%]	HR 0,74 [0,65, 0,85] 5,7 мес. c/y 5,8 мес. p < 0,0001	HR 0,90 [0,79, 1,02] 18,8 мес. c/y 17,4 мес. p = 0,1087
Положителни за мутации на EGFR	261	71,2% c/y 47,3% [12,0%, 34,9%]	HR 0,48 [0,36, 0,64] 9,5 мес. c/y 6,3 мес. p < 0,0001	HR 1,00 [0,76, 1,33] 21,6 мес. c/y 21,9 мес.
Отрицателни за мутации на EGFR	176	1,1% c/y 23,5% [-32,5%, -13,3%]	HR 2,85 [2,05, 3,98] 1,5 мес. c/y 5,5 мес. p < 0,0001	HR 1,18 [0,86, 1,63] 11,2 мес. c/y 12,7 мес.
Неизвестни за мутации на EGFR	780	43,3% c/y 29,2% [7,3%, 20,6%]	HR 0,68 [0,58 до 0,81] 6,6 мес. c/y 5,8 мес. p < 0,0001	HR 0,82 [0,70 до 0,96] 18,9 мес. c/y 17,2 мес.

^a Представените стойности са за гефитиниб срещу карбоплатин/паклитаксел.

^b Със съкращението „мес.“ са обозначени медианните стойности в месеци. Стойностите в средни скоби представляват 95-процентните доверителни интервали за HR.

N Брой рандомизирани пациенти.

HR Относителен риск (относителен риск < 1 обозначава предимство за гефитиниб).

Резултатите за качество на живот се различават в зависимост от EGFR-мутационния статус. При пациенти, положителни за мутации на EGFR, качеството на живот и симптомите на рак на белия дроб се подобряват при значимо по-голям брой лекувани с гефитиниб пациенти, отколкото при лекувани с карбоплатин/паклитаксел пациенти (вж. таблица 4).

Таблица 4 Резултати за качество на живот за гефитиниб спрямо карбоплатин/паклитаксел от изпитването IPASS

Популация	N	Подобрение на качеството на живот по FACT-L ^a %	Честота на одобрение на симптомите по LCS ^a %
Общо	1 151	(48,0% срещу 40,8%) p = 0,0148	(51,5% срещу 48,5%) p = 0,3037
Положителни за мутации на EGFR	259	(70,2% срещу 44,5%) p < 0,0001	(75,6% срещу 53,9%) p = 0,0003
Отрицателни за мутации на EGFR	169	(14,6% срещу 36,3%) p = 0,0021	(20,2% срещу 47,5%) p = 0,0002

Резултатите от индекса на проучването подкрепят резултатите по FACT-L и LCS.

^a	Представените стойности са за гефитиниб срещу карбоплатин/паклитаксел.
N	Брой пациенти, подходящи за оценка на качеството на живот.
QoL	Качество на живот
FACT-L	Функционална оценка на противотуморното лечение на рака на белия дроб.
LCS	Субскала за белодробен карцином

В проучването IPASS, гефитиниб демонстрира превъзходство по отношение на преживяемостта без прогресия, степента на обективно повлияване от лечението, подобрението на качеството на живот и облекчението на симптомите, без разлика в общата преживяемост, в сравнение с карбоплатин/паклитаксел при нелекувани предварително пациенти, с локално авансирал или метастатичен NSCLC, тумори при които са налични мутации активиращи EGFR тирозин киназата.

Пациенти след предшестващо лечение

Рандомизираното клинично изпитване във фаза III INTEREST е проведено при пациенти с локално авансирал или метастатичен NSCLC, лекувани преди това с лекарствени продукти на основата на платина. В общата популация не се наблюдава статистически значима разлика между гефитиниб и доцетаксел (75 mg/m²) по отношение на общата преживяемост, преживяемост без прогресия и обективно повлияване от лечението (вж. таблица 5).

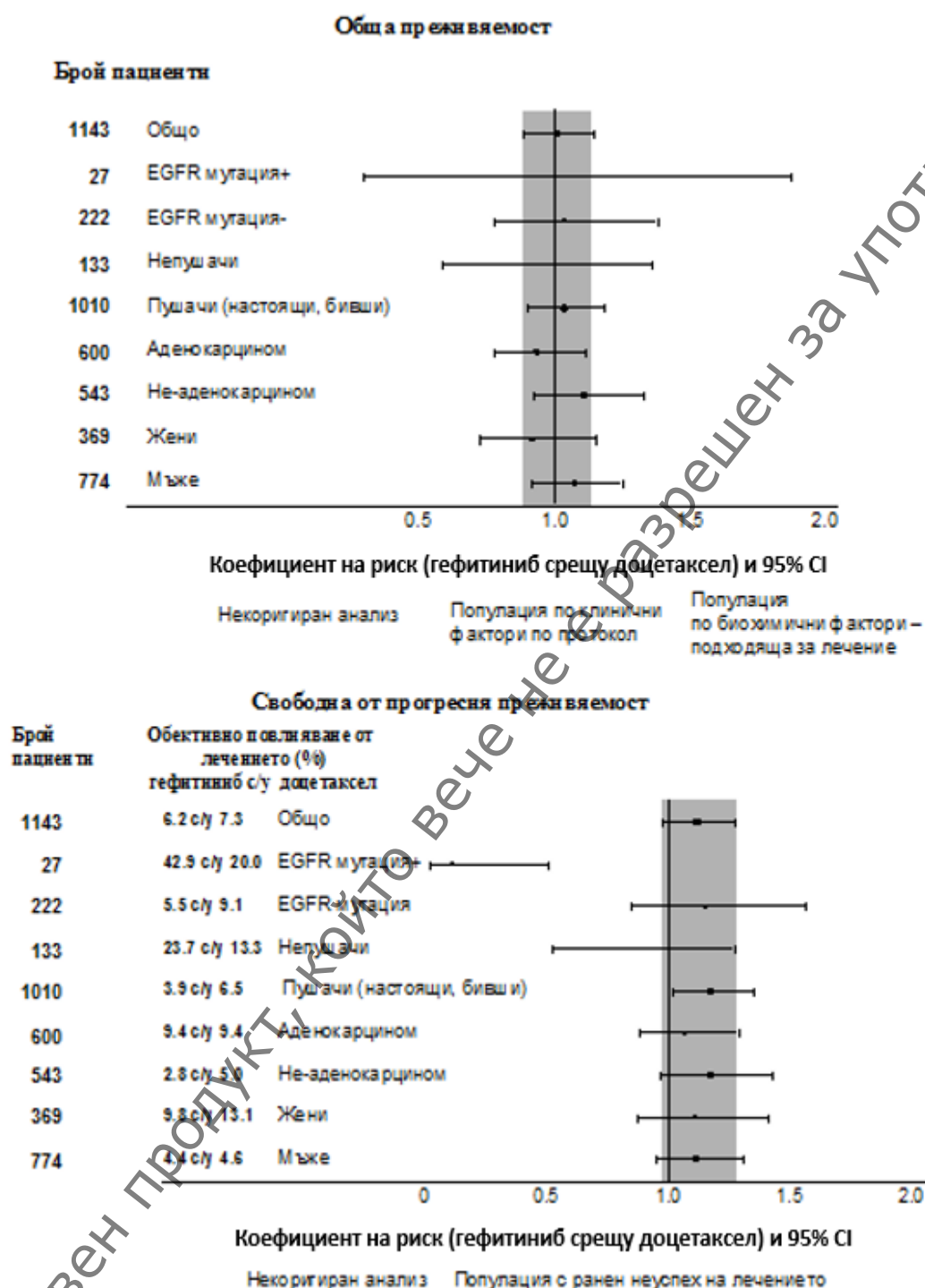
Таблица 5 Резултати за ефикасността за гефитиниб срещу доцетаксел от изпитването INTEREST

Популация	N	Обективно повлияване от лечението (%) и 95% CI за разликата между леченията ^a	Преживяемост без прогресия ^{a,b}	Първична крайна точка – обща преживяемост ^{a,b}
Общо	1 466	9,1% c/y 7,6% [-1,5%, 4,5%]	HR 1,04 [0,93, 1,18] 2,2 мес. срещу 2,7 мес. p = 0,4658	HR 1,020 [0,905, 1,150] ^c 7,6 мес. срещу 8,0 мес. p = 0,7332
Положителни за мутации на EGFR	44	42,1% c/y 21,1% [-8,2%, 46,0%]	HR 0,16 [0,05, 0,49] 7,0 мес. срещу 4,1 мес. p = 0,0012	HR 0,83 [0,41, 1,67] 14,2 мес. срещу 16,6 мес.

Популация	N	Обективно повлияване от лечението (%) и 95% CI за разликата между леченията ^a	Преживяемост без прогресия ^{a,b}	Първична крайна точка – обща преживяемост ^{a,b}
p = 0,6043				
Отрицателни за мутации на EGFR	253	6,6% c/y 9,8% [-10,5%, 4,4%]	HR 1,24 [0,94, 1,64] 1,7 мес. срещу 2,6 мес. p = 0,1353	HR 1,02 [0,78, 1,33] 6,4 мес. срещу 6,0 мес. p = 0,9131
Азиатска популация ^c	323	19,7% c/y 8,7% [3,1%, 19,2%]	HR 0,83 [0,64, 1,08] 2,9 мес. срещу 2,8 мес. p = 0,1746	HR 1,04 [0,80, 1,35] 10,4 мес. срещу 12,2 мес. p = 0,7711
Неазиатска популация	1 143	6,2% c/y 7,3% [-4,3%, 2,0%]	HR 1,12 [0,98, 1,28] 2,0 мес. срещу 2,7 мес. p = 0,1041	HR 1,01 [0,89, 1,14] 6,9 мес. срещу 6,9 мес. p = 0,9259

- ^a Представените стойности са за гефитиниб срещу доцетаксел.
- ^b Със съкращението „мес.“ са обозначени медианните стойности в месеци. Стойностите в средни скоби представляват 96-процентните доверителни интервали за HR на обща преживяемост в общата популация, а в останалите случаи – 95-процентните доверителни интервали за HR.
- ^c Доверителният интервал е изцяло под долната граница за неинфериорност от 1,154.
- N Брой рандомизирани пациенти.
- HR Коефициент на риск (коефициент на риск < 1 обозначава предимство за гефитиниб).

Фигура 1 и 2 Резултати за ефикасност по подгрупи пациенти от неазиатската популация в изпитването INTEREST (N пациенти = брой рандомизирани пациенти)



Рандомизираното клинично изпитване ISEL фаза III е проведено при пациенти с авансирал NSCLC, преминали 1 или 2 курса предшестваща химиотерапия и преценени като рефрактерни или с непоносимост към последния режим. Гефитиниб плюс оптимално поддържащо лечение е сравнен с плацебо плюс оптимално поддържащо лечение. В общата популация гефитиниб не увеличава преживяемостта. Резултатите за преживяемостта се различават в зависимост от анамнезата за тютюнопушене и етническата принадлежност (вж. таблица 6).

Таблица 6 Резултати за ефикасността за гефитиниб срещу плацебо от изпитването ISEL

Популация	N	Обективно повлияване от лечението (%) и 95% CI за разликата между лечението ^a	Време до неуспех на лечението ^{a,b}	Първична крайна точка – обща преживяемост ^{a,b,c}
Общо	1 692	8,0% c/y 1,3% [4,7%, 8,8%]	HR 0,82 [0,73, 0,92] 3,0 мес. срещу 2,6 мес. p = 0,0006	HR 0,89 [0,77, 1,02] 5,6 мес. срещу 5,1 мес. p = 0,0871
Положителни за мутации на EGFR	26	37,5% c/y 0% [-15,1%, 61,4%]	HR 0,79 [0,20, 3,12] 10,8 мес. срещу 3,8 мес. p = 0,7382	HR NC NR срещу 4,3 мес.
Отрицателни за мутации на EGFR	189	2,6% c/y 0% [-5,6%, 7,3%]	HR 1,10 [0,78, 1,56] 2,0 мес. срещу 2,6 мес. p = 0,5771	HR 1,16 [0,79, 1,72] 3,7 мес. срещу 5,9 мес. p = 0,4449
Непушачи	375	18,1% c/y 0% [12,3%, 24,0%]	HR 0,55 [0,42, 0,72] 5,6 мес. срещу 2,8 мес. p < 0,0001	HR 0,67 [0,49, 0,92] 8,9 мес. срещу 6,1 мес. p = 0,0124
Настоящи или бивши пушачи	1 317	5,3% c/y 1,6% [1,4%, 5,7%]	HR 0,89 [0,78, 1,01] 2,7 мес. срещу 2,6 мес. p = 0,0707	HR 0,92 [0,79, 1,06] 5,0 мес. срещу 4,9 мес. p = 0,2420
Азиатска популация ^d	342	12,4% c/y 2,1% [4,0%, 15,8%]	HR 0,69 [0,52, 0,91] 4,4 мес. срещу 2,2 мес. p = 0,0084	HR 0,66 [0,48, 0,91] 9,5 мес. срещу 5,5 мес. p = 0,0100
Неазиатска популация	1 350	6,8% c/y 1,0% [3,5%, 7,9%]	HR 0,86 [0,76, 0,98] 2,9 мес. срещу 2,7 мес. p = 0,0197	HR 0,92 [0,80, 1,07] 5,2 мес. срещу 5,1 мес. p = 0,2942

^a Представените стойности са за гефитиниб срещу плацебо.

^b Със съкращението „мес.“ са обозначени медианните стойности в месеци. Стойностите в средни скоби представляват 95-процентните доверителни интервали за HR.

^c Стратифициран *log-rank* тест за общата популация; в останалите случаи – пропорционален рисков модел на Cox.

^d От азиатската популация са изключени пациентите с индийски произход; терминът касае расовия произход, а не непременно месторождението.

N Брой рандомизирани пациенти.

NC Не е изчислявано за HR за обща преживяемост, понеже броят на събитията е твърде нисък.

NR Не е достигнат.

HR Коефициент на риск (коефициент на риск < 1 обозначава предимство за гефитиниб).

Клиничното изпитване IFUM е многоцентрово с едно терапевтично рамо при пациенти от европейска раса (n = 106) с NSCLC, позитивен за активиращи, сенсibiliзиращи мутации на EGFR, за потвърждаване, че действието на гефитиниб е сходно при азиатската и кавказката раса. ОПЛ според изследователския преглед е 70%, докато медианата на СПП е 9,7 месеца. Тези данни са сходни на съобщените в изпитването IPASS.

EGFR-мутационен статус и клинична характеристика

Многомерен анализ на 786 пациенти от кавказката раса, участвали в клинични изпитвания на гефитиниб*, показва, че клиничните критерии „непушач“, „хистология на аденокарцином“ и „женски пол“ са независими предиктори на положителен EGFR-мутационен статус (вж. таблица 7). Също така при пациентите от азиатската раса честотата на положителните за мутации на EGFR тумори е по-висока.

Таблица 7 Обобщение на многомерен логистичен регресионен анализ, целящ идентифициране на фактори, които са независими предиктори за наличието на мутации на EGFR, при 786 пациенти от кавказката раса*

Предиктори на мутация на EGFR	p-стойност	Вероятност за мутация на EGFR	Позитивна предиктивна стойност (от общата популация 9,5% са (M+))
Тютюнопушене	< 0,0001	6,5 по-висока при непушачи, отколкото при бивши и настоящи пушачи	28/70 (40%) от непушачите са M+ 47/716 (7%) от бившите и настоящите пушачи са M+
Хистология	< 0,0001	4,4 пъти по-висока при аденокарцином, отколкото при не-аденокарцином	63/396 (16%) от пациентите с хистология на аденокарцином са M+ 12/390 (3%) от пациентите с хистология на не-аденокарцином са M+
Пол	0,0397	1,7 пъти по-висока при жени, отколкото при мъже	40/235 (17%) от жените са M+ 35/551 (6%) от мъжете са M+

*От следните изпитвания: INTEREST, ISEL, INTACT 1 и 2, IDEAL 1 и 2, INVITE

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Пиковата плазмена концентрация на гефитиниб нормално се постига 3 до 7 часа след перорално приложение, като резорбцията е умерено бавна. Средната абсолютна бионаличност е 59% при пациенти с неопластични заболявания. Експозицията на гефитиниб не се повлиява значимо от приема на храна. В проучване при здрави доброволци, при поддържане на стомашното pH над 5, експозицията на гефитиниб се понижава с 47%, вероятно поради понижена разтворимост на гефитиниб в стомаха (вж. точки 4.4 и 4.5).

Разпределение

Гефитиниб има среден обем на разпределение в стационарно състояние 1 400 l, което говори за значително тъканно разпределение. Приблизително 90% от лекарството е свързано с плазмените протеини. Гефитиниб се свързва със серумния албумин и с киселия алфа-1-гликопротеин.

Данните от *in vitro* изследвания говорят, че гефитиниб е субстрат на мембранный транспортен протени P-gr.

Биотрансформация

In vitro проучванията показват, че CYP3A4 и CYP2D6 са основните изоензими на цитохром P450, осъществяващи метаболизъм чрез окисление на гефитиниб.

In vitro проучванията показват, че гефитиниб има ограничен инхибиторен потенциал по отношение на CYP2D6. При проучвания при животни гефитиниб не показва ензимна индукция или значимо инхибиране (*in vitro*) на който и да е друг изоензим на цитохром P450.

При хора гефитиниб се метаболизира екстензивно. В екскретите са напълно идентифицирани 5 метаболита, а в плазмата – 8 метаболита. Главният идентифициран метаболит е О-дезметил гефитиниб, който е с 14 пъти по-слаб ефект от гефитиниб по отношение на инхибирането на стимулирания от EGFR клетъчен растеж, като при мишки няма инхибиращ ефект върху растежа на туморните клетки. Поради това се смята, че е малко вероятно той да допринася за клиничната активност на гефитиниб.

In vitro е доказано, че метаболизирането до О-дезметил гефитиниб се осъществява от CYP2D6. Ролята на CYP2D6 в метаболитния клирънс на гефитиниб е оценена в клинично проучване при здрави доброволци, чийто генен статус по отношение на CYP2D6 е изследван. При бавните метаболизатори в плазмата не се установява О-дезметил гефитиниб в доловими концентрации. Нивата на експозиция на гефитиниб при бързи и бавни метаболизатори варират в широки граници и се припокриват, но средната експозиция на гефитиниб при бавни метаболизатори е 2 пъти по-висока. По-високата средна експозиция при пациенти без активна CYP2D6 може да е клинично значима, понеже нежеланите лекарствени реакции са в зависимост от дозата и експозицията.

Елиминиране

Гефитиниб се екскретира главно като метаболити в изпражненията, а екскрецията с урината на гефитиниб и метаболитите му допринася за елиминирането на по-малко от 4% от приложената доза.

Тоталният плазмен клирънс на гефитиниб е приблизително 500 ml/min, а средният му терминален полуживот при пациенти със злокачествени тумори е 41 часа. Еднократното дневно приложение на гефитиниб води до 2- до 8-кратно кумулиране, като експозиция в стационарно състояние се постига след 7 до 10 дози. При стационарно състояние, в рамките на 24-часовия интервал между приемите, нормално плазмената концентрация се поддържа в рамките на 2- до 3-кратни вариации.

Специални популации

Анализите на популационни фармакокинетични данни при пациенти с неопластични заболявания не показват връзка между очакваните концентрации в стационарно състояние и възрастта на пациентите, телесното тегло, пол, етническата принадлежност или креатининовия клирънс (над 20 ml/min).

Чернодробно увреждане

В открито изпитване фаза I на единична доза 250 mg гефитиниб при пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане в резултат на чернодробна цироза (по класификацията на Child-Pugh), във всички групи се установява повишена плазмена концентрация в сравнение със здравите контроли. При пациентите с умерено и тежко чернодробно увреждане се установява увеличаване от 3,1 пъти на плазмената концентрация на гефитиниб. Нито един от пациентите няма рак, всички имат цироза, и някои имат хепатит. Това повишаване на експозицията може да е клинично значимо, понеже нежеланите лекарствени реакции показват зависимост от дозата и експозицията на гефитиниб.

Гефитиниб е оценен в клинично проучване при 41 пациенти със солидни тумори и нормална чернодробна функция или умерено до тежко чернодробно увреждане (класифицирано според изходната степен по Общите критерии за токсичност за ACAT, алкална фосфатаза и билирубин) в резултат на чернодробни метастази. Изпитването показва, че при приложение на 250 mg гефитиниб дневно времето до достигане на стационарно състояние, тоталният плазмен клирънс (C_{maxSS}) и експозицията в стационарно състояние (AUC_{24SS}) са сходни в групите с нормална чернодробна функция и с умерено нарушена чернодробна функция. Данните от 4 пациенти с тежко чернодробно увреждане в резултат на чернодробни метастази говорят, че

експозицията в стационарно състояние при тези пациенти е сходна с тази при пациенти с нормална чернодробна функция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клиничните проучвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция, и е възможно да имат значение за клиничната употреба, са, както следва:

- Атрофия на епитела на роговицата и полупрозрачност на роговицата.
- Бъбречна папиларна некроза.
- Хепатоцелуларна некроза и инфилтрация на синусоидите с еозинофили и макрофаги.

Данните от неклинични (*in vitro*) изпитвания показват, че гефитиниб има потенциал да инхибира фазата на реполяризация на акционния потенциал на сърдечния мускул (т.е. удължава QT-интервала). Клиничният опит не показва причинно-следствена връзка между удължения QT-интервал и гефитиниб.

При женски плъхове, при доза 20 mg/kg/дневно, е наблюдавано понижаване на фертилитета.

Публикувани изпитвания показват, че генно модифицирани мишки, които не експресират EGFR, страдат от нарушения на развитието, свързани с незрялост на епитела в редица органи – включително кожата, стомашно-чревния тракт и белите дробове. При приложението на гефитиниб при плъхове и при най-високата доза (30 mg/kg дневно) през периода на органогенеза не се наблюдават ефекти върху ембрионалното развитие. Но при зайци, при дози от 20 mg/kg дневно и по-високи, се наблюдава ниско фетално тегло. При нито един от двата вида не се установяват предизвикани от гефитиниб малформации. При приложение на гефитиниб в доза 20 mg/kg дневно по време на бременността и раждането при плъхове се наблюдава понижена преживяемост на малките.

След перорално приложение на маркиран с ¹⁴C-14 гефитиниб при плъхове в период на лактация 14 дни след раждане, концентрациите на радиоактивния изотоп в млякото са 11-19 пъти по-високи, отколкото в кръвта.

Гефитиниб не показва генотоксичен потенциал.

2-годишно проучване за канцерогенен потенциал при плъхове показва малко, но статистически значимо повишаване на честотата на хепатоцелуларен аденом – и при мъжки, и при женски плъхове – и на хемангиосаркомите на мезентериалните лимфни възли при женски плъхове, но само при най-високата прилагана доза (10 mg/kg дневно). Хепатоцелуларни аденоми се наблюдават и в 2-годишно изпитване за канцерогенен потенциал при мишки, при които се установява леко повишаване на честотата на тази находка при мъжки мишки при средната доза, както и при мъжки и женски при най-високата прилагана доза. Честотата е статистически значима при женски мишки, но не и при мъжки. При нива, при които не се установява ефект, при мишки и плъхове няма разлика в клиничната експозиция. Клиничната значимост на тези находки не е известна.

Резултатите от *in vitro* проучванията за фототоксичност показват, че гефитиниб може да има фототоксичен потенциал.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза (101)

Кросповидон (Тип А)
Повидон (К30)
Натриев лаурилсулфат
Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката

Поливинлов алкохол (Е1203)
Макрогол 4000 (Е1521)
Талк (Е553b)
Титанов диоксид (Е171)
Червен железен оксид (Е172)
Жълт железен оксид (Е172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от PVC/PVDC/Алуминий в картонени кутии, съдържащи 30 филмирани таблетки.
Перфориран блистер с единични дози от PVC/PVDC/Алуминий в картонени кутии, съдържащи 30 x 1 филмирани таблетки.

Блистерите могат да бъдат опаковани в алуминиеви торбички.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1321/001
EU/1/18/1321/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 27 септември 2018 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Ardena Pamplona S.L.
Polígono Mocholí
C/ Noáin, Nº 1
31110 Noáin (Navarra)
Испания

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Гефитиниб Mylan 250 mg филмирани таблетки
гефитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg гефитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки
30x1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ИБТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1321/001
EU/1/18/1321/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

гефитиниб mylan 250 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NM

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТОРБИЧКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Гефитиниб Mylan 250 mg филмирани таблетки
гефитиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Гефитиниб Mylan 250 mg таблетки
гефитиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ
ЛЕНТИТЕ**

ПЕРФОРИРАН БЛИСТЕР С ЕДИНИЧНИ ДОЗИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Гефитиниб Mylan 250 mg таблетки

гефитиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Гефитиниб Mylan 250 mg филмирани таблетки гефитиниб (gefitinib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Гефитиниб Mylan и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Гефитиниб Mylan
3. Как да приемате Гефитиниб Mylan
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Гефитиниб Mylan
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Гефитиниб Mylan и за какво се използва

Гефитиниб Mylan съдържа активната съставка гефитиниб, който блокира протеин, наречен „рецептор за епидермален растежен фактор“ (EGFR). Този протеин взема участие в растежа и разпространението на раковите клетки.

Гефитиниб Mylan се използва за лечение на възрастни с недребноклетъчен белодробен карцином. Този рак представлява заболяване, при което в тъканите на белия дроб се развиват злокачествени (ракови) клетки.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Гефитиниб Mylan

Не приемайте Гефитиниб Mylan

- ако сте алергични към гефитиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6 „Какво съдържа Гефитиниб Mylan”);
- ако кърмите.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Гефитиниб Mylan:

- ако някога сте имали други проблеми с белите дробове. По време на лечението с Гефитиниб Mylan някои белодробни проблеми може да се влошат;
- ако някога сте имали проблеми с Вашия черния дроб;
- ако някога сте имали стомашни проблеми (стомашно-чревна перфорация).

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако сте се обезводнили или имате проблеми с очите, докато приемате това лекарство (вижте точка 4).

Деца и юноши

Гефитиниб Mylan не е показан за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Гефитиниб Mylan

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

В частност, уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства, тъй като те могат да се отразят върху действието на гефитиниб:

- Фенитоин или карбамазепин (за епилепсия);
- Рифампицин (за туберкулоза);
- Итраконазол (за гъбични инфекции);
- Барбитурати (вид лекарства, използвани при проблеми със съня);
- Растителни препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*, използван при депресия и тревожност);
- Инхибитори на протонната помпа, H₂-антагонисти и антиациди (за язва, проблеми с храносмилането, парене зад гръдната кост и за потискане на стомашната киселинна секреция).
- Варфарин (така наречен перорален антикоагулант, използван срещу образуване на кръвни съсиреци). Ако приемате лекарство, съдържащо тази активна съставка, може да се наложи Вашият лекар по-често да Ви взема кръв за изследване.

Ако някое от изброените важи за Вас или не сте сигурни, уведомете Вашият лекар или фармацевт, преди да започнете да приемате Гефитиниб Mylan.

Бременност, кърмене и фертилитет

Уведомете Вашия лекар, ако сте бременна, можете да забременеете или кърмите.

Препоръчва се по време на лечението с това лекарство да избягвате забременяване, понеже Гефитиниб Mylan може да навреди на бебето Ви.

Не приемайте Гефитиниб Mylan, ако кърмите. Това е с цел безопасност за Вашето бебе.

Шофиране и работа с машини

Може да се почувствате отпаднали, докато сте на лечение с това лекарство. Ако това се случи, недейте да шофирате или да използвате инструменти или машини.

Гефитиниб Mylan съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да започнете да приемате това лекарство.

Гефитиниб Mylan съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Гефитиниб Mylan

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

- Препоръчителната доза е една таблетка от 250 mg дневно.
- Приемайте таблетката всеки ден приблизително по едно и също време.
- Таблетката трябва да се гълта с вода, със или без храна.
- Не приемайте антиациди (за намаляване на стомашната киселинност) 2 часа преди или 1 час след приема на Гефитиниб Mylan.

Ако Ви е трудно да преглътнете таблетката, можете да я разтворите в половин чаша чиста (негазирана) вода. Не използвайте други течности. Не чупете таблетката. Разклащайте чашата,

докато таблетката се разтвори. Това може да отнеме до 20 минути. Веднага след това изпийте течността.

За да сте сигурни, че сте изпили цялото лекарство, изплакнете добре чашата с половин чаша вода и я изпийте.

Ако сте приели повече от необходимата доза Гефитиниб Mylan

Ако сте приели повече таблетки от необходимото, веднага уведомете лекаря или фармацевта си.

Ако сте пропуснали да приемете Гефитиниб Mylan

Какво трябва да направите, ако пропуснете да приемете таблетка, зависи от това колко време остава до следващия Ви прием.

- Ако до следващия Ви прием остават 12 или повече часа: приемете пропуснатата таблетка веднага, щом си спомните. Следващата таблетка приемете в обичайното време.
- Ако до следващия Ви прием остават по-малко от 12 часа: прескочете пропуснатата таблетка. Приемете следващата таблетка в обичайното време.

Не вземайте двойна доза (две таблетки едновременно), за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Веднага уведомете лекаря си, ако забележите някоя от следните нежелани реакции – може да се нуждаете от спешно лечение:

- Алергична реакция (често), особено ако симптомите включват подуване на лицето, устните, езика или гърлото, затруднено преглъщане, уртикария (копривна треска) или затруднено дишане.
- Тежък задух или внезапен, прогресиращ задух, евентуално съпроводен от кашлица и треска. Това може да означава, че имате възпаление на белите дробове, наречено „интерстициална белодробна болест“. Тази нежелана реакция може да се развие при приблизително 1 на всеки 100 пациента, приемащи гефитиниб, и може да бъде животозастрашаваща.
- Тежки кожни реакции (редки), засягащи голяма част от кожата. Признаците може да включват зачервяване, болезненост, развитие на язви и мехури, както и белене на кожата. Устните, носа, очите и половите органи също могат да бъдат засегнати.
- Обезводняване (често), причинено от продължителна или тежка диария, повръщане, гадене или загуба на апетит.
- Проблеми с очите (нечести) като болка, зачервяване, сълзене, чувствителност към светлина, промени в зрението или растящи навътре мигли. Това може да означава, че Вие имате язва на повърхностния слой на окото (роговицата).

Уведомете Вашия лекар възможно най-скоро, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Диария;
- Повръщане;
- Гадене;
- Кожни реакции като подобен на акне обрив, понякога сърбящ и съпроводен от сухота и/или цепнатини по кожата;

- Загуба на апетит;
- Отпадналост;
- Зачервяване или възпаление на устата;
- Повишаване на чернодробен ензим, наречен аланин аминотрансфераза, което се установява при изследване на кръв; ако стойността му е твърде висока, Вашият лекар може да Ви каже да спрете приема на това лекарство.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Сухота в устата;
- Сухота, зачервяване или сърбеж в очите;
- Зачервяване и възпаление на клепачите;
- Проблеми с ноктите;
- Опадане на косата;
- Треска;
- Кървене (като кървене от носа или поява на кръв в урината Ви);
- Белтък в урината (установява се чрез изследване на урина);
- Повишаване на билирубина и на друг чернодробен ензим, наречен аспартатаминотрансфераза, което се установява при изследване на кръв; ако стойностите им са твърде високи, Вашият лекар може да Ви каже да спрете приема на това лекарство;
- Повишаване на креатинина в кръвта (той е свързан с бъбречната функция);
- Цистит (чувство за парене при уриниране и чести спешни позиви за уриниране).

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Възпаление на панкреаса. Тази нежелана реакция включва изключително силна болка в горната част на корема, силно гадене и повръщане.
- Възпаление на черния дроб. Симптомите може да включват усещане за общо неразположение, със или без възможна жълтеница (пожълтяване на кожата и очите). Тази нежелана реакция е нечеста, но някои пациенти са починали от нея.
- Стомашно-чревна перфорация.
- Кожна реакция на дланите на ръцете и стъпалата на краката, включително изтръпване, скованост, болка, подуване или зачервяване (известна като палмоплантарна еритродизестезия или синдром ръка-крак).

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Възпаление на кръвоносните съдове на кожата. Това може да изглежда като натъртване или петна от неизбледяващ обрив по кожата.
- Хеморагичен цистит (чувство за парене при уриниране и чести спешни позиви за уриниране с кръв в урината).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Гефитиниб Mylan

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка или торбичката след надписа „Годен до:”/„EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Гефитиниб Mylan

- Активно вещество: гефитиниб. Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg гефитиниб.
- Други съставки: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза (101), крисповидон (тип А), повидон (К30), натриев лаурилсулфат, магнезиев стеарат в ядрото на таблетката. Обвивката на таблетката съдържа поливинлов алкохол (Е1203), макрогол 4000 (Е1521), талк (Е553b), титанов диоксид (Е171), червен железен оксид (Е172), жълт железен оксид (Е172).

Как изглежда Гефитиниб Mylan и какво съдържа опаковката

Таблетките Гефитиниб Mylan са кафяви, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с приблизителни размери 11,1 mm x 5,6 mm, с отпечатан надпис "250" от едната страна и без надпис от другата.

Предлага се в блистери от PVC/PVDC/Алуминий в опаковки, съдържащи 30 филмирани таблетки или в перфорирани блистери с единични дози от PVC/PVDC/Алуминий в опаковки, съдържащи 30x1 филмирани таблетки. Блистериите може да бъдат опаковани в алуминиеви торбички.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Ирландия

Производител

Ardena Pamplona S.L.
Polígono Mocholí
C/ Noáin, Nº 1
31110 Noáin (Navarra)
Испания

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatriis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: +39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Magyarország

Mylan EPD Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Norge

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба