

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gefitinib Mylan 250 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje gefitinibum 250 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 161mg laktózy (ve formě monohydrátu laktózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Hnědé kulaté bikonvexní potahované tablety o rozměrech přibližně 11,1 × 5,6 mm. Na jedné straně je vyraženo „250“, druhá strana je hladká.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Gefitinib Mylan v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC; *non-small cell lung cancer*) s aktivačními mutacemi EGFR-TK (viz bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Gefitinib Mylan má být zahájena a sledována lékařem se zkušenostmi s používáním protinádorových léčiv.

Dávkování

Doporučené dávkování přípravku Gefitinib Mylan je jedna tableta 250 mg jednou denně. Při opomenutí dávky je třeba ji užít, jakmile si pacient vzpomene. Jestliže však zbývá méně než 12 hodin do další dávky, pacient opomenutou dávku užít nemá. Pacient nemá užívat dvojnásobnou dávku (dvě dávky ve stejném čase), aby nahradil opomenutou dávku.

Pomalí metabolizátoři CYP2D6

U pacientů se známým genotypem pomalého metabolizátora CYP2D6 není třeba upravovat dávkování, avšak je třeba je pečlivě sledovat s ohledem na nežádoucí účinky (viz bod 5.2).

Úprava dávkování v důsledku toxicity

Pacienti, kteří špatně tolerují průjem nebo kožní nežádoucí účinky, mohou být úspěšně léčeni tak, že se krátkodobě přeruší léčba (až na 14 dnů), a léčba se znovu zahájí dávkou 250 mg (viz bod 4.8). U pacientů, kteří netolerují léčbu ani po jejím přerušení, je třeba gefitinib vysadit a zvážit alternativní léčbu.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Gefitinib Mylan u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. Neexistuje žádné relevantní použití gefitinibu v pediatrické populaci v indikaci NSCLC.

Porucha funkce jater

Pacienti se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (klasifikace B nebo C dle Childa a Pugh) v důsledku jaterní cirhózy mají zvýšené plazmatické koncentrace gefitinibu. Tito pacienti mají být pečlivě sledováni z hlediska nežádoucích účinků. Plazmatické koncentrace gefitinibu nebyly zvýšené u pacientů se zvýšenými hladinami aspartátaminotransferázy (AST), alkalické fosfatázy nebo bilirubinu v důsledku jaterních metastáz (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin s clearance kreatininu > 20 ml/min není třeba upravovat dávkování. U pacientů s clearance kreatininu ≤ 20 ml/min jsou k dispozici pouze omezené údaje a je třeba postupovat s opatrností (viz bod 5.2).

Starší pacienti

Není třeba upravovat dávkování s ohledem na věk pacienta (viz bod 5.2).

Způsob podání

Gefitinib Mylan je určen k perorálnímu podání. Tabletů lze užívat s jídlem nebo bez jídla, přibližně ve stejnou dobu každý den.

Tabletu lze spolknout celou a zapít vodou. Pokud není možné spolknout celou tabletu, tablety lze podat jako disperzi ve vodě (prosté oxidu uhličitého). Jiné tekutiny se nemají používat.

Celá tableta se vhodí do sklenice z poloviny naplněné pitnou vodou. Obsah sklenice se občas zamíchá, až se tableta úplně rozpadne (to může trvat až 20 minut). Vzniklou disperzi je třeba vypít okamžitě, nejpozději do 60 minut. Sklenice se vypláchne stejným množstvím vody, kterou je třeba rovněž vypít. Disperze může být podána také pomocí nazogastrické sondy nebo gastrické sondy.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V rámci zvažování, zda předepsat přípravek Gefitinib Mylan k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC, je důležité, aby u všech pacientů byla vyšetřena EGFR mutace nádorové tkáně. Pokud není vzorek nádorové tkáně hodnotitelný, lze využít cirkulující nádorovou DNA (ctDNA) získanou ze vzorku krve (plazmy).

Je nutno použít pouze robustní, spolehlivé a citlivé testy s prokázanou použitelností pro stanovení mutace EGFR nebo ctDNA, aby se předešlo falešně negativním a falešně pozitivním výsledkům stanovení (viz bod 5.1).

Intersticiální plicní onemocnění (ILD)

Intersticiální plicní onemocnění (ILD; *interstitial lung disease*), které může probíhat zpočátku akutně, bylo pozorováno u 1,3 % pacientů léčených gefitinibem a některé případy byly fatální (viz bod 4.8). Pokud dojde u pacientů ke zhoršení respiračních symptomů jako je dyspnoe, kašel a horečka, podávání přípravku Gefitinib Mylan je třeba přerušit a pacient musí být okamžitě vyšetřen. Potvrdí-li se ILD, je třeba léčbu přípravkem Gefitinib Mylan ukončit a zahájit vhodnou léčbu.

V japonské farmakoepidemiologické studii případů a kontrol u 3 159 pacientů s NSCLC, kterým byl podáván gefitinib nebo chemoterapie a kteří byli sledováni po dobu 12 týdnů, byly identifikovány následující rizikové faktory pro rozvoj ILD (bez ohledu na to, zda byl podáván gefitinib nebo chemoterapie): kouření, špatný výkonnostní stav (PS ≥ 2), redukce normální plicní tkáně prokázaná počítačovou tomografií (≤ 50 %), recentní diagnóza NSCLC (< 6 měsíců), preexistující ILD, vyšší věk (≥ 55 let) a současné onemocnění srdce. Zvýšené riziko ILD při léčbě gefitinibem bylo v porovnání s chemoterapií pozorováno především v průběhu prvních 4 týdnů léčby (upravený poměr šancí (OR; *odds ratio*) 3,8; 95% interval spolehlivosti (CI; *confidence interval*) 1,9 až 7,7); poté bylo relativní

riziko nižší (upravený OR 2,5; 95% CI 1,1 až 5,8). Riziko úmrtí u pacientů, u kterých se rozvinulaILD při léčbě gefitinibem nebo chemoterapií, bylo vyšší u pacientů s následujícími rizikovými faktory: kouření, redukce normální plicní tkáně prokázaná počítačovou tomografií ($\leq 50\%$), preexistujícíILD, vyšší věk (≥ 65 let) a rozsáhlé oblasti adheující k pleuře ($\geq 50\%$).

Hepatotoxicita a poškození jater

Byly pozorovány abnormality jaterních funkčních testů (včetně vzestupu alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy a bilirubinu), vzácně se projevující jako hepatitida (viz bod 4.8). Existují jednotlivé případy hlášení selhání jater, které byly v některých případech fatální. Proto se doporučuje pravidelně kontrolovat jaterní funkce. V případě mírných až středně závažných změn jaterních funkčních testů se má gefitinib používat s opatrností. Pokud jsou změny závažné, je třeba zvážit ukončení léčby.

Porucha funkce jater v důsledku jaterní cirhózy měla za následek zvýšení plazmatických koncentrací gefitinibu (viz bod 5.2).

Interakce s jinými léčivými přípravky

Induktory CYP3A4 mohou urychlit metabolismus gefitinibu a snížit koncentrace gefitinibu v plazmě. Současné podávání induktorů CYP3A4 (např. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, barbituráty nebo rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou/*Hypericum perforatum*) mohou snížit účinnost léčby a je třeba se jim vyhnout (viz bod 4.5).

U pacientů s genotypem pomalých metabolizátorů CYP2D6 může vést léčba silnými inhibitory CYP3A4 ke zvýšení plazmatických hladin gefitinibu. Při zahájení léčby inhibitory CYP3A4 mají být pacienti pečlivě sledováni s ohledem na nežádoucí účinky gefitinibu (viz bod 4.5).

U některých pacientů užívajících warfarin současně s gefitinibem bylo zaznamenáno zvýšení hodnot INR (International normalized ratio) a/nebo případy krvácení (viz bod 4.5). U pacientů užívajících warfarin současně s gefitinibem má být prováděna pravidelná kontrola změn protrombinového času (PT) nebo INR.

Léčivé přípravky vyvolávající výrazné a trvalé zvýšení hodnoty žaludečního pH, jako jsou inhibitory protonové pumpy a H₂-antagonisté, mohou snížit biologickou dostupnost a koncentraci gefitinibu v plazmě, a tak snížit účinnost. Pravidelně užívaná antacida podávaná přibližně ve stejnou dobu s gefitinibem mohou mít podobný účinek (viz body 4.5 a 5.2).

Výsledky z klinických studií fáze II, ve kterých byl gefitinib podáván současně s vinorelbinem, ukazují, že gefitinib může zvyšovat neutropenický účinek vinorelbinu.

Laktóza

Přípravek Gefitinib Mylan obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Další opatření pro použití

Pacienti mají být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich vyskytnou: těžký nebo přetrvávající průjem, nauzea, zvracení nebo anorexie, neboť tyto příznaky mohou nepřímo vést k dehydrataci. Tyto příznaky je třeba léčit v závislosti na klinickém stavu (viz bod 4.8).

Pacienti, u kterých je vzhledem k známám a příznakům (např. akutní nebo zhoršující se zánět očí, slzení, citlivost na světlo, neostré vidění, bolest v očích a/nebo červené oči) podezření na keratitidu, musí být neodkladně odesláni k oftalmologovi.

Pokud je potvrzena diagnóza ulcerózní keratitidy, je nutné léčbu gefitinibem přerušit, a pokud nedojde k odeznění příznaků nebo pokud se příznaky objeví znovu po opětovném nasazení gefitinibu, je nutné zvážit trvalé vysazení léčby.

Ve studii fáze I/II zkoumající použití gefitinibu a ozařování u pediatrických pacientů s nově diagnostikovaným gliomem mozkového kmene nebo neúplně resekovaným supratentoriálním maligním gliomem byly z celkového počtu 45 pacientů zařazených do studie zaznamenány 4 případy (1 fatální) krvácení do centrálního nervového systému (CNS). Další případ krvácení do CNS byl zaznamenán u dítěte s ependymomem ve studii se samotným gefitinibem. Zvýšené riziko krvácení do mozku u dospělých pacientů s NSCLC užívajících gefitinib nebylo prokázáno.

U pacientů užívajících gefitinib byla hlášena gastrointestinální perforace. Ve většině případů to bylo ve spojitosti s jinými známými rizikovými faktory, např. souběžným podáváním léčivých přípravků jako jsou steroidy nebo nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), anamnézou gastrointestinální ulcerace, věkem, kouřením nebo metastázami do střeva v místě perforace.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Gefitinib je metabolizován převážně izoenzymy CYP3A4 a CYP2D6 cytochromu P450.

Léčivé látky, které mohou zvyšovat plazmatické koncentrace gefitinibu

Studie *in vitro* prokázaly, že gefitinib je substrátem pro p-glykoprotein (P-gp). Dostupná data však neukazují na žádné klinické důsledky tohoto pozorování *in vitro*.

Látky inhibující CYP3A4 mohou snižovat clearance gefitinibu. Současné podávání se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, inhibitory proteázy, klarithromycin, telithromycin) může zvýšit plazmatické koncentrace gefitinibu. Zvýšení může být klinicky významné, neboť nežádoucí účinky jsou závislé na dávce a expozici. Zvýšení může být vyšší u jednotlivých pacientů s genotypem pomalých metabolizátorů CYP2D6. Předléčení itrakonazolem (silný inhibitor CYP3A4) u zdravých dobrovolníků způsobilo 80% zvýšení průměrné hodnoty AUC gefitinibu. V případě současného podávání silných inhibitorů CYP3A4 a gefitinibu má být u pacientů pečlivě sledován výskyt nežádoucích účinků gefitinibu.

Nejsou k dispozici údaje o současném užívání gefitinibu a inhibitorů CYP2D6, avšak silné inhibitory tohoto enzymu mohou vyvolat až dvojnásobné zvýšení plazmatických koncentrací gefitinibu u rychlých metabolizátorů CYP2D6 (viz bod 5.2). Pokud se zahajuje současná léčba gefitinibem a silným inhibitorem CYP2D6, je třeba u pacientů pečlivě sledovat výskyt nežádoucích účinků.

Léčivé látky, které mohou snížit plazmatické koncentrace gefitinibu

Látky indukující aktivitu CYP3A4 mohou zvyšovat metabolismus a snižovat plazmatické koncentrace gefitinibu, a tím snižovat účinnost gefitinibu. Je třeba se vyhnout současnému podávání léčivých přípravků, které indukují CYP3A4 (např. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, barbituráty a rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou, *Hypericum perforatum*). Předléčení rifampicinem (silný induktor CYP3A4) u zdravých dobrovolníků způsobilo snížení průměrné hodnoty AUC gefitinibu o 83 % (viz bod 4.4).

Látky, které významně a trvale zvyšují žaludeční pH, mohou snižovat plazmatické koncentrace gefitinibu, a tím snížit účinnost gefitinibu. Vysoké dávky antacid s krátkodobým účinkem mohou mít podobný účinek, jestliže jsou pravidelně užívána ve stejnou dobu jako gefitinib. Současné podávání gefitinibu s ranitidinem zdravým dobrovolníkům v dávce, která způsobila trvalé zvýšení žaludeční acidity na $\text{pH} \geq 5$, snížilo průměrnou hodnotu AUC gefitinibu o 47 % (viz body 4.4 a 5.2).

Léčivé látky, jejichž plazmatické koncentrace mohou být ovlivněny gefitinibem

Studie *in vitro* prokázaly, že gefitinib má pouze omezený potenciál inhibovat CYP2D6. V klinické studii u pacientů byl gefitinib současně podáván s metoprololem (substrát pro CYP2D6). Výsledkem bylo 35% zvýšení expozice metoprololu. Takové zvýšení může být potenciálně významné u substrátů pro CYP2D6 s úzkým terapeutickým indexem. Při současném podávání substrátů pro CYP2D6

a gefitinibu je třeba zvážit úpravu dávky substrátu pro CYP2D6, zvláště u léčiv s úzkým terapeutickým oknem.

Gefitinib inhibuje transportní protein BCRP *in vitro*, ale klinická významnost tohoto nálezu je neznámá.

Jiné potenciální interakce

U některých pacientů užívajících warfarin současně s gefitinibem bylo zaznamenáno zvýšení INR a/nebo výskyt krvácení (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí být poučeny, že nesmí otěhotnět během léčby.

Těhotenství

Neexistují žádné údaje o používání gefitinibu u těhotných žen. Studie prováděné na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko u lidí není známé. Gefitinib Mylan se nemá podávat v těhotenství, pokud to není nezbytné.

Kojení

Není známo, zda se gefitinib vylučuje do lidského mateřského mléka. Gefitinib a jeho metabolity se kumulují v mateřském mléce laktujících potkanů (viz bod 5.3). Gefitinib je kontraindikován v období kojení, a proto se musí během léčby gefitinibem kojení přerušit (viz bod 4.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

V průběhu léčby gefitinibem byla hlášena astenie. Pacienti, u kterých se tento symptom objeví, mají dbát zvýšené opatrnosti při řízení vozidel nebo obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V poolovaném souboru dat z klinických studií fáze III ISEL, INTEREST a IPASS (2 462 pacientů léčených gefitinibem jsou nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky, které se objevily u více než 20 % pacientů, průjem a kožní nežádoucí účinky (zahrnující vyrážku, akné, suchou kůži a svědění). Nežádoucí účinky se obvykle vyskytují během prvního měsíce léčby a jsou obvykle reverzibilní. Přibližně 8 % pacientů mělo závažné nežádoucí účinky (obecná kritéria toxicity (CTC; *common toxicity criteria*) stupeň 3 nebo 4). Přibližně 3 % pacientů léčbu ukončilo kvůli nežádoucím účinkům.

Intersticiální plicní onemocnění (ILD) se objevilo u 1,3 % pacientů, často v závažné formě (CTC 3 až 4). Byly hlášeny případy s fatálními následky.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Bezpečnostní profil uvedený v Tabulce 1 je založen na datech z klinického vývoje a ze zkušeností s gefitinibem po jeho uvedení na trh. Nežádoucí účinky byly v Tabulce 1 rozděleny, kde to bylo možné, do kategorií frekvencí na základě počtu hlášení srovnatelných nežádoucích účinků z poolovaného souboru dat z klinických studií fáze III ISEL, INTEREST a IPASS (2 462 pacientů léčených gefitinibem).

Frekvence výskytu nežádoucích účinků jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1 – Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů a frekvence		
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Anorexie, mírná nebo středně těžká (CTC stupeň 1 nebo 2).
Poruchy oka	Časté	Konjunktivitida, blefaritida a suché oko*, většinou mírné (CTC stupeň 1).
	Méně časté	Eroze rohovky, reverzibilní, a někdy spojená s abnormálním růstem řas. Keratitida (0,12 %)
Cévní poruchy	Časté	Krvácení, například epistaxe a hematurie.
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Intersticiální plicní onemocnění (1,3 %), často těžká (CTC stupeň 3 a 4). Byly hlášeny případy s fatálními následky.
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem, převážně mírný nebo středně těžký (CTC stupeň 1 nebo 2).
		Zvracení, převážně mírné nebo středně těžké (CTC stupeň 1 nebo 2).
		Nauzea, převážně mírná (CTC stupeň 1).
		Stomatitida, převážně mírného charakteru (CTC stupeň 1).
	Časté	Dehydratace jako následek průjmu, nauzea, zvracení nebo anorexie. Sucho v ústech*, převážně mírné (CTC stupeň 1).
	Méně časté	Pankreatitida Gastrointestinální perforace
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	Zvýšení alaninaminotransferázy, převážně mírné až středně těžké.
	Časté	Zvýšení aspartátaminotransferázy, převážně mírné až středně těžké.
		Zvýšení celkového bilirubinu, převážně mírné až středně těžké.
Méně časté	Hepatitida**	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Kožní reakce, převážně mírné až středně těžké (CTC stupeň 1 nebo 2), pustulózní vyrážka, někdy svědivá se suchou kůží, včetně fisur, na erytematózním základě.
	Časté	Porucha nehtu
		Alopecie Alergické reakce (1,1 %), včetně angioedému a kopřivky.
	Méně časté	Syndrom palmoplantární erytrodyssestie
	Vzácné	Bulózní projevy zahrnující toxickou epidermální nekrolýzu, Stevensův-Johnsonův syndrom a erythema multiforme. Kožní vaskulitida
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Asymptomatické laboratorní zvýšení kreatininu v krvi.
		Proteinurie
		Cystitida
Vzácné	Hemoragická cystitida	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Astenie, převážně mírná (CTC stupeň 1).
	Časté	Pyrexie

Frekvence nežádoucích účinků souvisejících s abnormálními laboratorními hodnotami je založena na pacientech, u kterých došlo ke změně příslušných laboratorních parametrů o dva nebo více stupňů CTC oproti výchozím hodnotám.

*Tento nežádoucí účinek se může vyskytnout ve spojení s dalšími stavy provázenými suchou tkání (zejména u kožních nežádoucích účinků) u pacientů užívajících gefitinib.

**Zahrnuje izolovaná hlášení selhání jater, která v některých případech skončila fatálně.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Intersticiální plicní onemocnění (ILD)

Ve studii INTEREST byl výskyt nežádoucích příhod ILD 1,4 % (10) pacientů ve skupině léčené gefitinibem vs. 1,1 % (8) pacientů ve skupině léčené docetaxelem. Jeden případ ILD byl fatální a vyskytl se u pacienta léčeného gefitinibem.

Ve studii ISEL byl výskyt nežádoucích příhod ILD v celkové populaci asi 1 % v obou léčených skupinách. Většina hlášených nežádoucích příhod ILD byla u pacientů asijského etnika, přičemž výskyt ILD u pacientů asijského etnika užívajících gefitinib a placebo byl asi 3 %, resp. 4 %. Jeden případ ILD byl fatální a vyskytl se u pacienta užívajícího placebo.

V poregistrační sledovací studii v Japonsku (3 350 pacientů) byl hlášen výskyt ILD u 5,8 % pacientů užívajících gefitinib. Podíl fatálních nežádoucích příhod ILD byl 38,6 %.

V otevřené klinické studii fáze III (IPASS) u 1217 pacientů srovnávající gefitinib a kombinační chemoterapii karboplatina/paklitaxel jako léčbu první volby u vybraných pacientů s pokročilým NSCLC v Asii byl výskyt nežádoucích příhod ILD 2,6 % v rameni s gefitinibem vs. 1,4 % v rameni karboplatina/paklitaxel.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Pro případ předávkování gefitinibem neexistuje žádný specifický léčebný postup. V klinických studiích fáze I však byl omezený počet pacientů léčen denními dávkami až 1000 mg. Bylo pozorováno zvýšení četnosti výskytu a závažnosti některých nežádoucích účinků, zejména průjmu a kožní vyrážky. Nežádoucí účinky související s předávkováním mají být léčeny symptomaticky; zejména těžký průjem má být léčen podle klinické situace. V jedné studii byl omezený počet pacientů léčen týdně dávkami od 1 500 mg do 3 500 mg. V této studii se expozice gefitinibu nezvyšovala s rostoucí dávkou, nežádoucí příhody byly většinou mírné až středně závažné a byly v souladu se známým bezpečnostním profilem gefitinibu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkinázy; ATC kód: L01EB01

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Epidermální růstový faktor (EGF) a jeho receptor (EGFR [HER1; ErbB-1]) byly identifikovány jako klíčové faktory v procesu buněčného růstu a proliferace normálních a nádorových buněk. Aktivační mutace EGFR v nádorové buňce je důležitým faktorem pro podporu růstu nádorových buněk, blokádu apoptózy, zvýšenou produkci angiogenních faktorů a podporu procesu metastázování.

Gefitinib je malá molekula, selektivní inhibitor tyrozinkinázového receptoru pro epidermální růstový faktor a je účinnou léčbou pro pacienty s nádory s aktivační mutací tyrozinkinázové domény EGFR

bez ohledu na linii léčby. Nebyla prokázána klinicky významná aktivita u pacientů s nádory bez známé mutace EGFR.

Pro běžné aktivační mutace EGFR (delece exonu 19; L858R) existují robustní údaje o odpovědi podporující citlivost na gefitinib; např. přežití bez progresu HR (95% CI) 0,489 (0,336; 0,710) pro gefitinib vs. duální chemoterapie [WJTOG3405]. Existuje daleko méně údajů o odpovědi na gefitinib u pacientů s nádory, které nesou méně časté mutace; dostupné údaje ukazují, že G719X, L861Q a S7681 jsou mutacemi zvyšujícími citlivost; samotná mutace T790M nebo vložení samotného exonu 20 jsou mechanismy pro vznik rezistence.

Rezistence

Většina nádorů NSCLC se senzitivizujícími mutacemi EGFR kinázy se nakonec stane rezistentní k léčbě gefitinibem s mediánem doby do progresu onemocnění 1 rok. V přibližně 60 % případů je rezistence vázána na sekundární mutaci T790M, pro kterou lze považovat inhibitory EGFR-TK cílené na T790M za další léčebnou možnost. Mezi další potenciální mechanismy rezistence, které byly hlášeny při léčbě látkami blokujícími signální cesty pro EGFR, patří: signální bypass, jako je amplifikace genu pro HER2 a MET a mutace PIK3CA. V 5–10 % případů byla též hlášena fenotypová transformace na malobuněčný plicní karcinom.

Cirkulující nádorová DNA (ctDNA)

Ve studii IFUM byl hodnocen stav mutace ve vzorcích nádorové tkáně a ctDNA získané z plazmy za použití Therscreen EGFR RGQ PCR soupravy (Qiagen). Vzorky ctDNA a nádorové tkáně byly hodnotitelné u 652 pacientů z 1 060 vybraných pacientů. Míra objektivní odpovědi (ORR; *objective response rate*) u pacientů, kde byla stanovena pozitivní mutace v nádorové tkáni i ctDNA, byla 77 % (95 % CI: 66 % až 86 %), a u pacientů, u kterých byla mutace pozitivní pouze v nádorové tkáni, byla 60 % (95 % CI: 44 % až 74 %).

Tabulka 2 – Souhrn výchozího stavu mutace nádoru a ctDNA vzorků u všech vybraných pacientů s oběma hodnotitelnými vzorky

Kritérium	Definice	IFUM výskyt % (CI)	IFUM n
Senzitivita	Podíl M+ nádorů, které jsou M+ v ctDNA	65,7 (55,8; 74,7)	105
Specifická	Podíl M- nádorů, které jsou M- v ctDNA	99,8 (99,0; 100,0)	547

Tyto údaje jsou v souladu s předem plánovanou exploratorní analýzou v podskupině japonských pacientů ve studii IPASS (Goto 2012). V této studii byla ctDNA použita k analýze mutace EGFR za použití soupravy „EGFR Mutation Test“ (DxS) (n = 86) získávána ze séra, nikoliv z plazmy. V této studii byla senzitivita stanovení 43,1 %, specifická 100 %.

Klinická účinnost a bezpečnost

První linie léčby

Randomizovaná klinická studie fáze III, první linie, studie IPASS byla provedená u pacientů z Asie¹ s pokročilým (stádium IIIB nebo IV) NSCLC, histologicky potvrzeným adenokarcinomem, dříve mírní kuřáci (zanechali kouření před ≥ 15 roky a kouřili ≤ 10 roků) nebo nekuřáci (viz Tabulka 3).

¹Čína, Hong-Kong, Indonésie, Japonsko, Malajsie, Filipíny, Singapur, Tchaj-wan a Thajsko.

Tabulka 3 – Výsledky účinnosti pro gefitinib vs. karboplatina/paklitaxel ze studie IPASS

Populace	n	Míra objektivní odpovědi a 95% interval spolehlivosti pro rozdíl mezi léčbami ^a	Primární cílový parametr Přežití bez progresse (PFS) ^{a,b}	Celkové přežití ^{a,b}
Celá	1 217	43,0 % vs. 32,2 % [5,3 %; 16,1 %]	HR 0,74 [0,65; 0,85] 5,7 m vs. 5,8 m p < 0,0001	HR 0,90 [0,79; 1,02] 18,8 m vs. 17,4 m p = 0,1087
EGFR mutace pozitivní	261	71,2 % vs. 47,3 % [12,0 %; 34,9 %]	HR 0,48 [0,36; 0,64] 9,5 m vs. 6,3 m p < 0,0001	HR 1,00 [0,76; 1,33] 21,6 m vs. 21,9 m
EGFR mutace negativní	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 mutace neznámá	780	43,3 % vs. 29,2 % [7,3 %; 20,6 %]	HR 0,68 [0,58 až 0,81] 6,6 m vs. 5,8 m p < 0,0001	HR 0,82 [0,70 až 0,96] 18,9 m vs. 17,2 m

a Uvedené hodnoty jsou pro gefitinib versus karboplatina/paklitaxel.

b „m“ je medián v měsících. Čísla v hranatých závorkách jsou pro 95% interval spolehlivosti pro HR.

n Počet randomizovaných pacientů.

HR Poměr rizik (poměr rizik < 1 je ve prospěch gefitinibu)

Výsledky hodnocení kvality života se lišily podle stavu mutace EGFR. U pacientů s přítomnou mutací EGFR došlo u významně většího počtu pacientů léčených gefitinibem ke zlepšení kvality života a příznaků karcinomu plic ve srovnání s karboplatinou/paklitaxelem (viz Tabulka 4).

Tabulka 4 – Výsledky hodnocení kvality života pro gefitinib vs. karboplatina/paklitaxel ve studii IPASS

Populace	n	FACT-L míra zlepšení QoL ^a %	LCS míra zlepšení symptomů ^a %
Celá	1 151	(48,0 % vs. 40,8 %) p = 0,0148	(51,5 % vs. 48,5 %) p = 0,3037
EGFR mutace pozitivní	259	(70,2 % vs. 44,5 %) p < 0,0001	(75,6 % vs. 53,9 %) p = 0,0003
EGFR mutace negativní	169	(14,6 % vs. 36,3 %) p = 0,0021	(20,2 % vs. 47,5 %) p = 0,0002

Výsledky „Study outcome index“ podporovaly výsledky FACT-L a LCS

a Uvedené hodnoty jsou pro gefitinib versus karboplatina/paklitaxel.

n Počet pacientů hodnotitelných v analýze kvality života.

QoL Kvalita života.

FACT L Funkční hodnocení protinádorové léčby – plíce.

LSC Podškála pro plicní nádory.

Ve studii IPASS prokázal gefitinib u pacientů bez předchozí léčby a s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s aktivační mutací pro EGFR tyrosinkinázu lepší PFS, ORR, QoL a zlepšení symptomů a nevýznamný rozdíl v celkovém přežití ve srovnání s karboplatinou/paklitaxelem.

Předléčení pacienti

Randomizovaná klinická studie fáze III, studie INTEREST byla provedená u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC, kteří dříve podstoupili chemoterapii na bázi platiny. V celé

populaci nebyl mezi gefitinibem a docetaxelem (75 mg/m²) zjištěn statisticky významný rozdíl pro celkové přežití, přežití bez progresu a míru objektivní odpovědi (viz Tabulka 5).

Tabulka 5 – Výsledky účinnosti pro gefitinib vs. docetaxel ve studii INTEREST

Populace	n	Míra objektivní odpovědi a 95% interval spolehlivosti pro rozdíl mezi léčbami ^a	Přežití bez progresu ^{a,b}	Primární cílový parametr celkové přežití ^{a,b}
Celá	1 466	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] 7,6 m vs. 8,0 m p = 0,7332
EGFR mutace pozitivní	44	42,1 % vs. 21,1 % [-8,2 %, 46,0 %]	HR 0,16 [0,05; 0,49] 7,0 m vs. 4,1 m p = 0,0012	HR 0,83 [0,41; 1,67] 14,2 m vs. 16,6 m p = 0,6043
EGFR mutace negativní	253	6,6 % vs. 9,8 % [-10,5 %, 4,4 %]	HR 1,24 [0,94; 1,64] 1,7 m vs. 2,6 m p = 0,1353	HR 1,02 [0,78; 1,33] 6,4 m vs. 6,0 m p = 0,9131
Asijské etnikum ^c	323	19,7 % vs. 8,7 % [3,1 %, 19,2 %]	HR 0,83 [0,64; 1,08] 2,9 m vs. 2,8 m p = 0,1746	HR 1,04 [0,80; 1,35] 10,4 m vs. 12,2 m p = 0,7711
Neasijské etnikum	1 143	6,2 % vs. 7,3 % [-4,3 %, 2,0 %]	HR 1,12 [0,98; 1,28] 2,0 m vs. 2,7 m p = 0,1041	HR 1,01 [0,89; 1,14] 6,9 m vs. 6,9 m p = 0,9259

a Uvedené hodnoty jsou pro gefitinib versus docetaxel.

b „m“ je medián v měsících. Čísla v hranatých závorkách jsou pro 96% interval spolehlivosti pro celkové přežití pro HR v celé populaci a pro 95% interval spolehlivosti pro HR pro ostatní případy

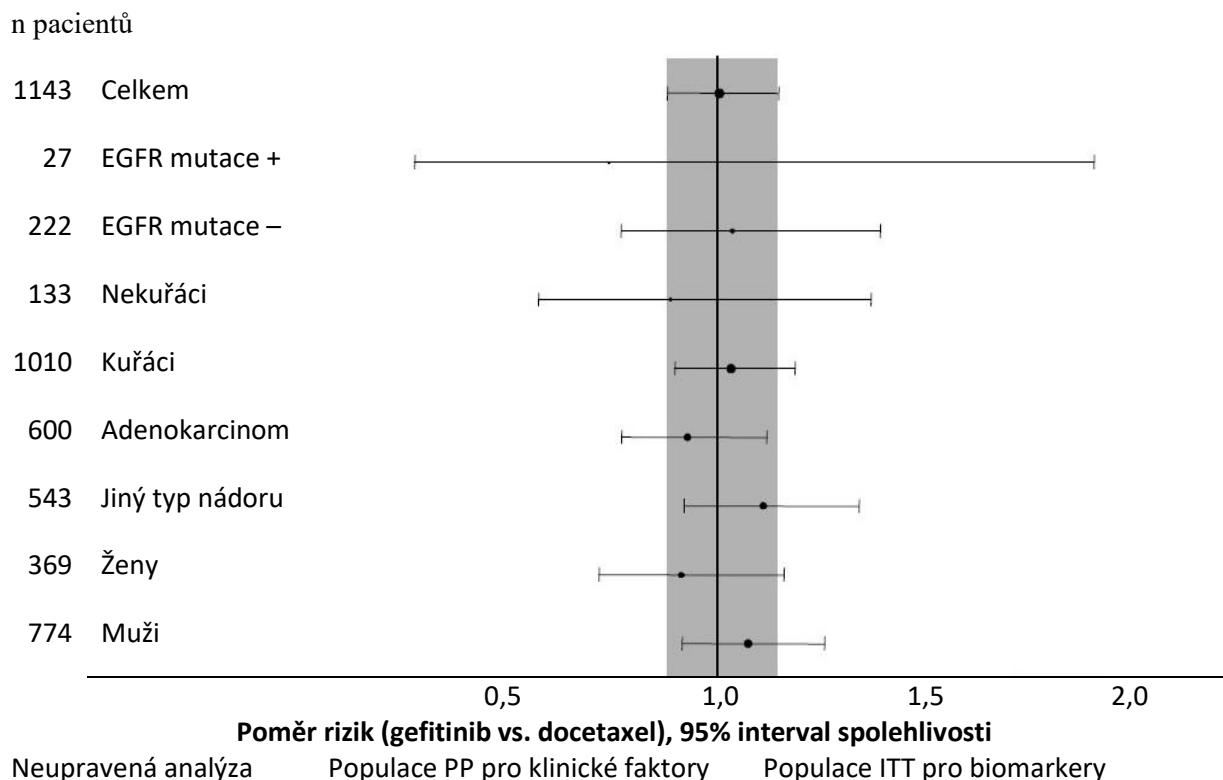
c Interval spolehlivosti zcela pod hranicí „non inferiority“ 1,154

n Počet randomizovaných pacientů.

HR Poměr rizik (poměr rizik < 1 je ve prospěch gefitinibu)

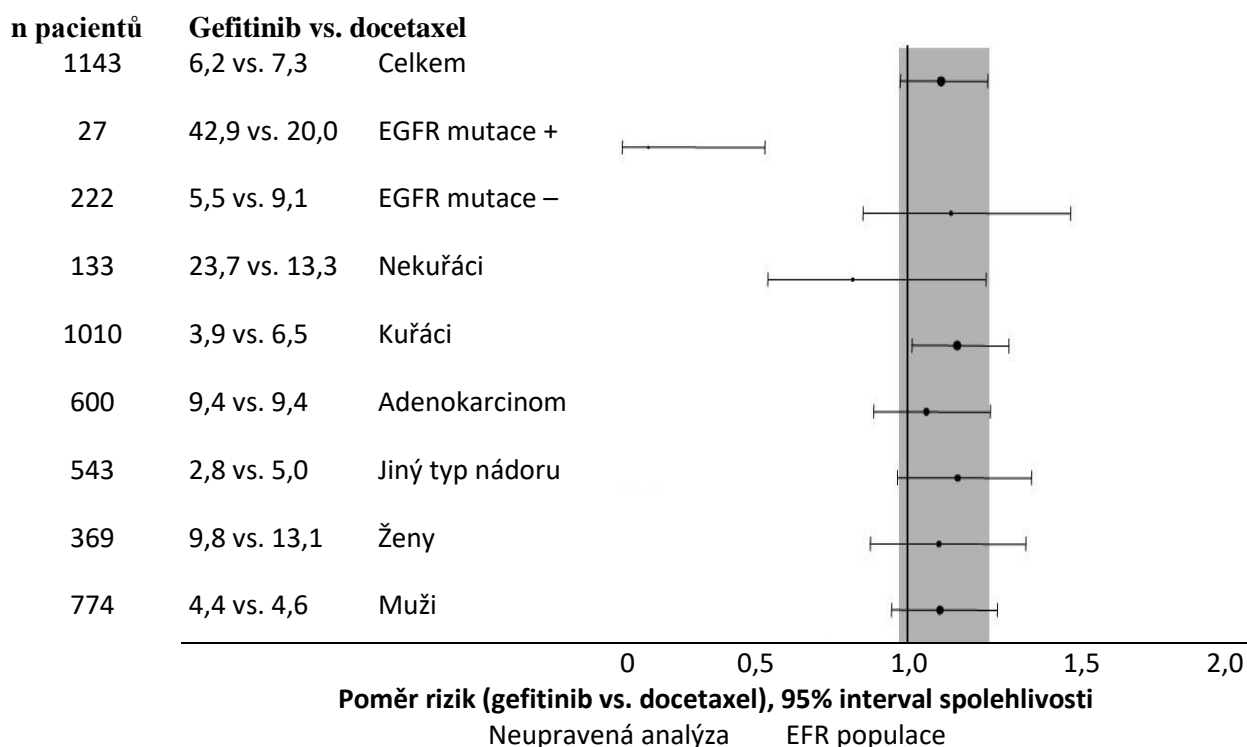
Obrázky 1 a 2 Výsledky účinnosti v podskupinách pacientů neasijského etnika ve studii INTEREST (n = počet randomizovaných pacientů)

Celkové přežití



Přežití bez progresse

Míra objektivní odpovědi (%)



Randomizovaná klinická studie fáze III, studie ISEL, byla provedena u pacientů s pokročilým NSCLC, kteří byli již dříve léčeni jedním až dvěma režimy chemoterapie a neodpovídali na poslední režim nebo jej netolerovali. Gefitinib a nejlepší podpůrná léčba byly srovnávány s placebem plus nejlepší podpůrnou léčbou. Gefitinib neprodloužil přežití v celé populaci. Výsledky přežití se lišily podle vztahu ke kouření a podle etnika (viz Tabulka 6).

Tabulka 6 – Výsledky účinnosti pro gefitinib vs. placebo ve studii ISEL

Populace	n	Míra objektivní odpovědi a 95% interval spolehlivosti pro rozdíl mezi léčbami ^a	Doba do selhání léčby ^{a,b}	Primární cílový parametr celkové přežití ^{a,b,c}
Celá	1 692	8,0 % vs. 1,3 % [4,7 %, 8,8 %]	HR 0,82 [0,73; 0,92] 3,0 m vs. 2,6 m p = 0,0006	HR 0,89 [0,77; 1,02] 5,6 m vs. 5,1 m p = 0,0871
EGFR mutace pozitivní	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 mutace negativní	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
Nekuřák	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
Kuřák	1 317	5,3 % vs. 1,6 % [1,4 %, 5,7 %]	HR 0,89 [0,78; 1,01] 2,7 m vs. 2,6 m p = 0,0707	HR 0,92 [0,79; 1,06] 5,0 m vs. 4,9 m p = 0,2420
Asijské etnikum ^d	342	12,4 % vs. 2,1 % [4,0 %, 15,8 %]	HR 0,69 [0,52; 0,91] 4,4 m vs. 2,2 m p = 0,0084	HR 0,66 [0,48; 0,91] 9,5 m vs. 5,5 m p = 0,0100
Neasijské etnikum	1 350	6,8 % vs. 1,0 % [3,5 %, 7,9 %]	HR 0,86 [0,76 0,98] 2,9 m vs. 2,7 m p = 0,0197	HR 0,92 [0,80; 1,07] 5,2 m vs. 5,1 m p = 0,2942

a Uvedené hodnoty jsou pro gefitinib vs. placebo.

b „m“ je medián v měsících. Čísla v hranatých závorkách jsou pro 95% interval spolehlivosti pro HR.

c Stratifikovaný log-rank test pro celou populaci, jinak model cox proporcionálních rizik.

d Asijské etnikum s vyloučením pacientů indického původu je charakterizováno podle rasového původu a nikoliv podle místa narození.

n Počet randomizovaných pacientů.

NC Nebylo počítáno pro celkové přežití HR, neboť počet příhod byl příliš malý.

NR Nedosaženo.

HR Poměr rizik (poměr rizik < 1 je ve prospěch gefitinibu)

Studie IFUM byla jednoramenná multicentrická studie provedená u pacientů bělošské rasy (n = 106) s NSCLC s přítomnou aktivační senzitivující mutací EGFR k potvrzení teze, že aktivita gefitinibu je podobná u bělošské i asijské populace. Míra objektivní odpovědi (ORR) byla podle zkoušejících 70 % a medián doby přežití bez progresu (PFS) byl 9,7 měsíce. Tyto údaje jsou podobné údajům hlášeným ve studii IPASS.

Stav mutace EGFR a klinické charakteristiky

Multivariační analýzou u 786 pacientů bělošské populace ze studií s gefitinibem* (viz Tabulka 7) bylo prokázáno, že klinické charakteristiky nekuřák/nekuřačka, histologie adenokarcinomu a ženské pohlaví jsou nezávislými předpovědními charakteristikami pro přítomnost mutace EGFR. Asijské etnikum má též vyšší výskyt nádorů s přítomnou mutací EGFR.

Tabulka 7 – Souhrn multivariační logistické regresní analýzy zaměřené na identifikaci charakteristik, které nezávisle predikují přítomnost mutací EGFR u 786 pacientů bělošské populace*

Faktory predikující přítomnost mutace EGFR	Hodnota p	Pravděpodobnost mutace EGFR	Pozitivní predikční hodnota (9,5 % celé populace má přítomnou mutaci EGFR (M+))
Kouření	< 0,0001	6,5krát vyšší u nekuřáků než u kuřáků	28/70 (40 %) nekuřáků je M+ 47/716 (7 %) kuřáků je M+
Histologie	< 0,0001	4,4krát vyšší u adenokarcinomu než u jiných typů nádorů	63/396 (16 %) pacientů s histologií adenokarcinomu je M+. 12/390 (3 %) pacientů s histologií jiného typu nádoru je M+.
Pohlaví	0,0397	1,7krát vyšší u žen než u mužů	40/235 (17 %) žen je M+. 35/551 (6 %) mužů je M+.

*z následujících klinických studií: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání gefitinibu je absorpce poměrně pomalá a maximálních koncentrací gefitinibu v plazmě je dosaženo obvykle za 3 až 7 hodin po podání. Průměrná absolutní biologická dostupnost u pacientů s karcinomem je 59 %. Expozice gefitinibu není významně ovlivněna jídlem. Ve studii se zdravými dobrovolníky, kdy bylo žaludeční pH udržováno nad hodnotou pH 5, byla expozice gefitinibu snížena o 47 %, pravděpodobně kvůli snížené rozpustnosti gefitinibu v žaludku (viz body 4.4 a 4.5).

Distribuce

Průměrný distribuční objem gefitinibu v ustáleném stavu je 1 400 l, což naznačuje rozsáhlou distribuci do tkání. Vazba na plazmatické proteiny je přibližně 90 %. Gefitinib se váže na sérový albumin a na kyselý alfa-1-glykoprotein.

Data *in vitro* ukazují, že gefitinib je substrátem pro membránový transportní protein P-gp.

Biotransformace

Data *in vitro* ukazují, že hlavními izoenzymy P450, které se podílejí na oxidačním metabolismu gefitinibu, jsou CYP3A4 a CYP2D6.

Studie *in vitro* prokázaly, že gefitinib má pouze omezený potenciál inhibovat CYP2D6. Ve studiích na zvířatech gefitinib neprokázal vliv na indukci enzymů ani významnou inhibici (*in vitro*) jakéhokoliv jiného enzymu cytochromu P450.

Gefitinib je u lidí intenzivně metabolizován. Pět metabolitů bylo plně identifikováno v exkretech a osm v plazmě. Hlavním identifikovaným metabolitem je O-desmetylgefitinib, který je čtrnáctkrát méně účinný než gefitinib v inhibici buněčného růstu stimulovaného EGFR a nemá žádnou inhibiční aktivitu na růst nádorových buněk u myši. Je tedy nepravděpodobné, že by přispíval ke klinické účinnosti gefitinibu.

In vitro bylo prokázáno, že tvorba O-desmetylgefitinibu probíhá prostřednictvím CYP2D6. Úloha CYP2D6 v metabolické clearance gefitinibu byla hodnocena v klinické studii u zdravých dobrovolníků se stanoveným genotypem CYP2D6. U pomalých metabolizátorů nebyla vytvořena měřitelná hladina O-desmetylgefitinibu. Rozsah expozice gefitinibu dosažený ve skupině rychlých a pomalých metabolizátorů byl široký a vzájemně se překrýval, ale průměrná expozice gefitinibu byla dvojnásobně vyšší ve skupině pomalých metabolizátorů. Vyšší průměrná expozice, které může být dosaženo u jedinců bez aktivního izoenzymu CYP2D6, může být klinicky významná, protože nežádoucí účinky souvisejí s dávkou a expozicí.

Eliminace

Gefitinib je vylučován převážně ve formě metabolitů stolicí, renální eliminace gefitinibu a jeho metabolitů je menší než 4 % z podané dávky.

Celková plazmatická clearance gefitinibu je přibližně 500 ml/min. a průměrný terminální poločas eliminace je u pacientů s karcinomem 41 hodin. Podávání gefitinibu jednou denně vedlo ke dvou- až osminásobné kumulaci a ustálené expozice bylo dosaženo po 7 až 10 dávkách. V ustáleném stavu jsou plazmatické koncentrace udržovány v rozsahu dvou- až trojnásobku v průběhu 24hodinového dávkového intervalu.

Zvláštní populace

Analýzy populačních farmakokinetických údajů pacientů s karcinomem plic neprokázaly vztah mezi minimální předpokládanou koncentrací léčiva v ustáleném stavu a věkem pacienta, tělesnou hmotností, pohlavím, rasou nebo clearance kreatininu (vyšší než 20 ml/min.).

Porucha funkce jater

V otevřené klinické studii fáze I zkoumající účinky jedné dávky 250 mg gefitinibu u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater způsobenou cirhózou (dle klasifikace podle Childa a Pugh) byl zaznamenán nárůst expozice ve všech skupinách ve srovnání se zdravou kontrolní populací. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater bylo pozorováno průměrně 3,1násobné zvýšení expozice gefitinibu. Žádný z pacientů neměl karcinom, všichni měli cirhózu a někteří měli hepatitidu. Zvýšení expozice může být klinicky významné, protože nežádoucí účinky souvisejí s dávkou a expozicí gefitinibu.

Gefitinib byl hodnocen v klinické studii prováděné u 41 pacientů se solidním nádorem a normální funkcí jater nebo se středně těžkou či těžkou poruchou funkce jater (klasifikace na podkladě obecných kritérií toxicity pro AST, alkalickou fosfatázu a bilirubin) v důsledku jaterních metastáz. Bylo prokázáno, že po podání 250 mg gefitinibu denně byly čas do dosažení ustáleného stavu, celková plazmatická clearance ($C_{max,SS}$) a expozice v ustáleném stavu (AUC_{24SS}) podobné ve skupině s normální a středně těžkou poruchou funkce jater. Údaje získané u 4 pacientů s těžkou poruchou funkce jater způsobenou jaterními metastázami naznačily, že expozice v ustáleném stavu u těchto pacientů je rovněž podobná expozici u pacientů s normální funkcí jater.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky, které nebyly zaznamenány v klinických studiích, avšak byly pozorovány u laboratorních zvířat po expozicích podobných klinickým expozicím, a s možnou relevancí pro klinické použití:

- Atrofie epitelu rohovky a průsvitnost rohovky
- Nekróza ledvinných papil
- Hepatocelulární nekróza a eosinofilní sinusoidální infiltrace makrofágy.

Údaje z neklinických studií (*in vitro*) naznačují, že gefitinib má potenciál inhibovat srdeční akční potenciál repolarizace (např. QT interval). Klinické zkušenosti neprokázaly příčinnou souvislost mezi prodloužením QT intervalu a gefitinibem.

U samic laboratorních potkanů bylo pozorováno snížení plodnosti při dávce 20 mg/kg/den.

Publikované studie ukázaly, že geneticky modifikované myši, které neexprimovaly EFGR, mají vývojové vady týkající se epiteliální nezralosti různých orgánů, včetně kůže, gastrointestinálního traktu a plic. Jestliže byl gefitinib podáván laboratorním potkanům během organogeneze, nebyl zjištěn vliv na embryofetální vývoj při nejvyšší dávce (30 mg/kg/den). U králíků však byla snížena hmotnost plodů při dávkách 20 mg/kg/den a vyšších. U žádného z obou druhů nebyla nalezena malformace plodů způsobená léčivem. Jestliže byl gefitinib podáván samicím laboratorních potkanů během březosti a vrhu, došlo ke snížení počtu přežívajících mláďat při dávce 20 mg/kg/den.

Po perorálním podávání ¹⁴C značeného gefitinibu laktujícími samicím laboratorních potkanů po dobu 14 dní od vrhu byly koncentrace radioaktivity v mateřském mléce 11–19násobně vyšší než v krvi.

Nebyl prokázán genotoxický potenciál gefitinibu.

Dvouletá studie kancerogenity u laboratorních potkanů prokázala malé, ale statisticky významné zvýšení výskytu hepatocelulárního adenomu u samců i samic a hemangiosarkom mezenterické mizní uzliny u samic pouze při nejvyšší dávce (10 mg/kg/den). Hepatocelulární adenomy byly také pozorovány ve dvouleté studii kancerogenity u myši, která prokázala malé zvýšení výskytu tohoto nálezu u samců se střední dávkou a u samců i samic s nejvyšší dávkou. Účinek dosáhl statistické významnosti u samic myši, ale nikoliv u samců.

Hladiny, které u myši a laboratorních potkanů nevedou k žádným účinkům (NOEL; *no-effect levels*), neumožňují stanovit bezpečnostní rozmezí při klinických expozicích. Klinická významnost těchto nálezů není známa.

Výsledky studie *in vitro* na fototoxicitu ukázaly, že gefitinib může mít fototoxický potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

monohydrát laktózy
mikrokrytalická celulóza (101)
krospovidon (typ A)
povidon (K30)
natrium-lauryl-sulfát
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

polyvinylalkohol (E1203)
makrogol 4000 (E1521)
mastek (E553b)
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)
žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistr v krabičkách obsahujících 30 potahovaných tablet.

Perforované jednodávkové PVC/PVDC/Al blistry v krabičkách po 30 × 1 potahovaných tabletách.

Blistry mohou být zabaleny do hliníkových sáčků.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart, Dublin 15

DUBLIN

Ireland

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/18/1321/001

EU/1/18/1321/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. září 2018

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Gefitinib Mylan 250 mg potahované tablety
gefitinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje gefitinibum 250 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy. Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet

30 × 1 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

gefitinib mylan 250 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

SÁČEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Gefitinib Mylan 250 mg potahované tablety
gefitinibum

2. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Gefitinib Mylan 250 mg potahované tablety
gefitinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH
PERFOROVANÝ JEDNODÁVKOVÝ BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Gefitinib Mylan 250 mg tablety
gefitinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Gefitinib Mylan 250 mg potahované tablety gefitinibum

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte i v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Gefitinib Mylan a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Gefitinib Mylan užívat
3. Jak se přípravek Gefitinib Mylan užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Gefitinib Mylan uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Gefitinib Mylan a k čemu se používá

Gefitinib Mylan obsahuje léčivou látku gefitinib, která blokuje bílkovinu nazývanou „receptor epidermálního růstového faktoru“ (EGFR). Tato bílkovina se účastní růstu a šíření nádorových buněk v těle.

Gefitinib Mylan se používá k léčbě dospělých s nemalobuněčným karcinomem plic. Je to onemocnění, při kterém se tvoří zhoubné nádorové buňky v tkáni plic.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Gefitinib Mylan užívat

Neužívejte přípravek Gefitinib Mylan

- jestliže jste alergický(á) na gefitinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud kojíte.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Gefitinib Mylan se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem

- jestliže jste někdy měl(a) jakékoliv jiné plicní problémy. Některé plicní problémy se mohou během léčby přípravkem Gefitinib Mylan zhoršit.
- jestliže jste někdy měl(a) problémy s játry.
- jestliže jste někdy měl(a) žaludeční problémy (perforace /proděravění/ v zažívacím traktu)

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud během užívání tohoto přípravku zaznamenáte dehydrataci nebo oční problémy (viz bod 4).

Děti a dospívající

Gefitinib Mylan není určen dětem a dospívajícím do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Gefitinib Mylan

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Zejména je třeba informovat lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte kterýkoli z následujících léků, protože mohou ovlivňovat účinek gefitinibu:

- fenytoin nebo karbamazepin (k léčbě epilepsie).
- rifampicin (k léčbě tuberkulózy).
- itraconazol (k léčbě plísňových infekcí).
- barbituráty (léky určené k léčbě problémů se spánkem).
- rostlinné léčivé přípravky s obsahem třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*, používané k léčbě deprese a úzkosti).
- inhibitory protonové pumpy, H₂-antagonisté a antacida (k léčbě žaludečních vředů, trávicích potíží, pálení žáhy a ke snížení kyselosti žaludku).
- warfarin (nazývaný perorální antikoagulans, k prevenci tvorby krevních sraženin). Pokud užíváte tento lék, lékař Vám bude pravděpodobně častěji provádět krevní testy.

Pokud se Vás cokoliv z výše uvedeného týká nebo si nejste jistý(á), poraďte se před zahájením užívání přípravku Gefitinib Mylan se svým lékařem nebo lékárníkem.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo kojíte, poraďte se se svým lékařem.

Během užívání přípravku Gefitinib Mylan je třeba se vyhnout otěhotnění, protože tento přípravek může poškodit Vaše dítě.

Neužívejte přípravek Gefitinib Mylan, pokud kojíte. Je to kvůli bezpečnosti Vašeho dítěte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Během léčby přípravkem Gefitinib Mylan můžete cítit slabost. Jestliže k tomu dojde, neřídte ani neobsluhujte žádné nástroje či stroje.

Přípravek Gefitinib Mylan obsahuje laktózu

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Gefitinib Mylan obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Gefitinib Mylan užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Doporučená dávka přípravku je jedna 250 mg tableta denně.
- Užívejte tabletu každý den přibližně ve stejnou dobu.
- Tabletou zapijte trochou vody, můžete ji užívat společně s jídlem nebo bez jídla.
- Neužívejte antacida (léky ke snížení kyselosti žaludku) 2 hodiny před a 1 hodinu po užití přípravku Gefitinib Mylan.

Pokud máte potíže s polknutím tablety, rozpusťte ji v polovině sklenice pitné (neperlivé) vody. Nepoužívejte jiné tekutiny. Tabletou nedrťte. Tabletou ve vodě rozmíchejte, dokud se nerozpustí. To může trvat až 20 minut. Vzniklou tekutinu hned vypijte. Abyste vypili všechnu lék, pečlivě sklenici vypláchněte vodou naplněnou do poloviny a vodu vypijte.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Gefitinib Mylan, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) více tablet, než jste měl(a), okamžitě informujte lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Gefitinib Mylan

Co dělat v případě, že jste zapomněl(a) užít tabletu, záleží na tom, jak dlouhá doba zbývá do další dávky.

- Pokud do další dávky zbývá 12 a více hodin, vezměte si vynechanou tabletu, jakmile si vzpomenete. Další dávku potom užíjte jako obvykle.
- Pokud do další dávky zbývá méně než 12 hodin, opomenutou dávku vynechejte. Další dávku pak užíjte v obvyklou dobu.

Nezdvojnásobujte následující dávku (dvě tablety ve stejnou dobu), abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte okamžitě svého lékaře, pokud zaznamenáte jakýkoli z následujících nežádoucích účinků – můžete potřebovat neodkladné lékařské ošetření:

- Alergická reakce (časté), zvláště v přítomnosti příznaků jako je otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla, potíže s polykáním, vyrážka, kopřivka a obtížné dýchání.
- Pokud se vám velmi těžce dýchá/nemůžete se nadechnout nebo se dýchání náhle ztíží, někdy doprovázené kašlem nebo horečkou. Tyto příznaky mohou znamenat, že máte zánět plic označovaný jako „intersticiální plicní onemocnění“. Tato komplikace postihuje přibližně 1 pacienta ze 100 léčených gefitinibem a může být život ohrožující.
- Závažné kožní reakce (vzácné) postihující rozsáhlé plochy těla. Znamky mohou zahrnovat zarudnutí, bolest, vředy, puchýře a odlupování kůže. Postiženy mohou být také rty, nos, oči a pohlavní orgány.
- Dehydratace (časté) způsobená dlouhodobým nebo těžkým průjemem, zvracením, pocitem na zvracení a nechutenstvím.
- Oční problémy (méně časté), jako je bolest, zarudnutí očí, slzení, citlivost na světlo, poruchy vidění nebo vrůstání řas směrem do oka. Tyto příznaky mohou znamenat, že máte vřed na povrchu oka (rohovce).

Informujte svého lékaře co nejdříve, pokud zaznamenáte jakýkoli z následujících nežádoucích účinků:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Průjem.
- Zvracení.
- Pocit na zvracení.
- Kožní reakce, jako je vyrážka podobná akné, která je doprovázena svěděním a suchou nebo rozpraskanou kůží
- Ztráta chuti k jídlu.
- Tělesná slabost.
- Zarudnutá nebo bolavá sliznice dutiny ústní.
- Zvýšení hladin jaterního enzymu označovaného jako alaninaminotransferáza v krevním testu; pokud jsou příliš vysoké, lékař vám může říci, abyste přestal(a) užívat tento přípravek.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Sucho v ústech.
- Suché, červené nebo svědící oči.
- Červená a bolavá oční víčka.
- Problémy s nehty.
- Vypadávání vlasů.

- Horečka.
- Krvácení (např. krvácení z nosu nebo krev v moči).
- Bílkovina v moči (prokázaná rozbořem moči).
- Zvýšení hladiny bilirubinu a jiného jaterního enzymu označovaného jako aspartátaminotransferáza v krevním testu; pokud jsou příliš vysoké, lékař Vám může říci, abyste přestal(a) užívat tento přípravek.
- Zvýšení hladin kreatininu v krevním testu (ukazující na funkci ledvin).
- Zánět močového měchýře (pocit pálení při močení a častá, okamžitá potřeba močení).

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- Zánět slinivky břišní. Znamky zahrnují velmi silnou bolest v horní části břicha a silný pocit na zvracení a zvracení.
- Zánět jater. Příznaky mohou zahrnovat celkový pocit slabosti doprovázený žloutenkou nebo bez projevů žloutenky (zežloutnutí kůže a očního bělma). Tento nežádoucí účinek je méně častý, avšak u několika pacientů vedl k úmrtí.
- Proděravění (perforace) žaludku nebo střeva.
- Kožní reakce na dlaních a chodidlech zahrnující brnění, necitlivost, bolest, otok nebo zarudnutí (známé jako syndrom palmoplantární erytrodysestezie nebo syndrom ruka-noha).

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- Zánět krevních cév v kůži. Vzhledově se může podobat modřině nebo skvrnám neblednoucí vyrážky na kůži.
- Krvácivý zánět močového měchýře (pocit pálení při močení a častá, okamžitá potřeba močení s příměsí krve v moči)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte i v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Gefitinib Mylan uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, blistru a sáčku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Gefitinib Mylan obsahuje

- Léčivou látkou je gefitinibum. Jedna potahovaná tableta obsahuje gefitinibum 250 mg.
- Dalšími složkami jsou monohydrát laktózy, mikrokrystalická celulóza (101), krospovidon (typ A), povidon (K30), natrium-lauryl-sulfát, magnesium-stearát (jádro tablety). Potahovou vrstvu tablety tvoří polyvinylalkohol (E1203), makrogol 4000 (E1521), mastek (E553b), oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Gefitinib Mylan vypadá a co obsahuje toto balení

Tablety přípravku Gefitinib Mylan jsou hnědé kulaté bikonvexní potahované tablety o rozměrech přibližně 11,1 × 5,6 mm. Na jedné straně je vyraženo „250“, druhá strana je hladká.

Dodává se v PVC/PVDC/Al blistrech v balení po 30 potahovaných tabletách nebo v perforovaných jednodávkových PVC/PVDC/Al blistrech v krabičkách po 30 × 1 potahovaných tabletách. Blistry mohou být zabaleny do hliníkových sáčků.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Ardena Pamplona S.L.
Poligono Mocholi, C/Noáin, n°1
31110 Noáin (Navarra)
Španělsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

Magyarország

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

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

Viatrix 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.
Simi: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.