

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gefitinib Mylan 250 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 250 mg gefitinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på  
Hver filmovertrukken tablet indeholder 161 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet).

Brune, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med dimensionerne ca. 11,1 mm × 5,6 mm og mærket med "250" på den ene side og uden mærkning på den anden.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Gefitinib Mylan som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt avanceret eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) med aktiverede EGFR-TK-mutationer (se pkt. 4.4).

### 4.2 Dosering og administration

Behandling med Gefitinib Mylan skal initieres og superviseres af en læge med erfaring inden for cancer-behandling.

#### Dosering

Den anbefalede dosering af Gefitinib Mylan er én tablet a 250 mg én gang dagligt. Hvis en dosis glemmes, skal den tages, så snart patienten husker det. Hvis der er mindre end 12 timer til den næste dosis, skal patienten ikke tage den glemte dosis. Patienterne skal ikke tage en dobbeltdosis (to doser på samme tid) som erstatning for den glemte dosis.

#### Patienter med ringe CYP2D6-aktivitet

Der anbefales ingen specifik dosisjustering hos patienter med ringe CYP2D6-aktivitet (*poor metabolisers*), men disse patienter bør monitoreres tæt for bivirkninger (se pkt. 5.2).

#### Dosisjustering på grund af toksicitet

Patienter, der tåler bivirkningerne diarré eller hudreaktioner dårligt, kan håndteres ved at foretage et kort behandlingsophør (op til 14 dage), hvorefter behandling med doseringen på 250 mg genoptages (se pkt. 4.8). Gefitinib-behandlingen skal ophøre, og en alternativ behandling bør overvejes til de patienter, der ikke tåler behandlingen efter det korte behandlingsophør.

#### Særlige populationer

##### *Pædiatrisk population*

Gefitinib Mylans sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Det er ikke relevant at anvende gefitinib hos den pædiatriske population til indikationen NSCLC.

### *Nedsat leverfunktion*

Patienter med moderat til svær nedsat leverfunktion (Child-Pugh B eller C) som følge af cirrose har forøgede plasmakoncentrationer af gefitinib. Disse patienter skal monitoreres tæt for bivirkninger. Plasmakoncentrationerne var ikke forhøjede hos patienter med forhøjet aspartataminotransferase (ASAT), basisk fosfatase eller bilirubin på grund af levermetastaser (se pkt. 5.2).

### *Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion med kreatininclearance > 20 ml/min. Der findes kun begrænsede data for patienter med kreatininclearance ≤ 20 ml/min, og derfor anbefales det, at der udvises forsigtighed over for disse patienter (se pkt. 5.2).

### *Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig på grund af patienternes alder (se pkt. 5.2).

### Administration

Gefitinib Mylan er til oral anvendelse.

Tabletten tages sammen med eller uden mad på cirka det samme tidspunkt hver dag.

Tabletten kan synkes hel sammen med vand. Hvis tabletten ikke kan synkes hel, kan den gives som opslæmning i vand (uden kulsyre). Der må ikke anvendes andre væsker.

Uden at knuse tabletten, puttes den i et halvt glas drikkevand. Glasset skal svinges forsigtigt rundt af og til, indtil tabletten er opslæmnet (det kan tage op til 20 minutter). Opslæmningen skal drikkes umiddelbart herefter (dvs. inden for 60 minutter). Glasset skal renses med et halvt glas vand, som også skal drikkes. Dispersionen kan også administreres gennem en naso-gastrisk sonde eller gastrostomi-sonde.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Amning (se pkt. 4.6).

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Når det overvejes at anvende Gefitinib Mylan til behandling af lokalt fremskredent eller metastatisk NSCLC, er det vigtigt, at EGFR-mutation i tumurvævet forsøges vurderet hos alle patienter. Hvis en tumorprøve ikke kan vurderes, kan der anvendes cirkulerende tumor-DNA (ctDNA) fra en blodprøve (plasma).

Kun robuste, pålidelige, sensitive test(s) med påvist anvendelighed til bestemmelse af EGFR-mutationsstatus af tumorer eller ctDNA bør anvendes for at undgå falsk negative eller falsk positive bestemmelser (se pkt. 5.1).

### *Interstitiel lungesygdom (ILS)*

ILS, der kan optræde akut, har været observeret hos 1,3 % af patienterne, der har fået gefitinib og har i nogle tilfælde været dødelig (se pkt. 4.8). Såfremt patienter oplever forværring af respiratoriske symptomer såsom dyspnø, hoste og feber, skal Gefitinib Mylan-behandlingen afbrydes, og en øjeblikkelig undersøgelse initieres. Hvis interstitiel lungesygdom bekræftes, bør Gefitinib Mylan-behandlingen stoppes, og patienten behandles på behørig vis.

I et japansk farmakoepidemiologisk studie hos 3 159 NSCLC-patienter, der blev fulgt i 12 uger, mens de fik gefitinib eller kemoterapi, fandt man følgende risikofaktorer for at udvikle ILS (uanset om patienterne blev behandlet med gefitinib eller kemoterapi): Rygning, dårlig performance status (PS ≥ 2), reduceret normalt lungevæv (≤ 50 %) dokumenteret ved CT-scanning, nylig diagnosticeret NSCLC (< 6 måneder), tidligere ILS, ældre (≥ 55 år gammel) og samtidig hjertesygdom. Der sås en forøget relativ risiko for ILS hos patienter behandlet med gefitinib i forhold til kemoterapi i løbet af de første 4 ugers behandling (justeret OR 3,8; 95 % CI 1,9 til 7,7); derefter var den relative risiko lavere (justeret OR 2,5; 95 % CI 1,1 til 5,8). Risikoen for dødelighed blandt patienter, der udviklede ILS,

efter behandling med gefitinib eller kemoterapi, var højere hos patienter med følgende risikofaktorer: Rygning, reduceret normalt lungevæv ( $\leq 50\%$ ) dokumenteret ved CT-scanning, tidligere ILS, ældre patienter ( $\geq 65$  år gammel) og udtalte områder med pleural adhærence ( $\geq 50\%$ ).

#### *Levertoksicitet og nedsat leverfunktion*

Unormale værdier ved leverfunktionsundersøgelser (inklusive øget alaninaminotransferase, aspartataminotransferase, bilirubin) blev observeret og blev registreret som hepatitis med frekvensen "ikke almindelig" (se pkt. 4.8).

Der har været isolerede rapporter af leversvigt, som i nogle tilfælde var letal.

Derfor anbefales periodisk kontrol af leverfunktionen. Gefitinib bør anvendes med forsigtighed ved lette til moderate ændringer i leverfunktionen. Det bør overvejes at afbryde behandlingen, hvis ændringerne er alvorlige.

Nedsat leverfunktion, på grund af cirrose, er vist at medføre øgede plasmakoncentrationer af gefitinib (se pkt. 5.2).

#### *Interaktioner med andre lægemidler*

Substanter, der inducerer CYP3A4-aktiviteten, kan forårsage en øget metabolisering af gefitinib og dermed reducere gefitinibs plasmakoncentration.

Derfor kan samtidig administration af CYP3A4-inducere (fx phenytoin, carbamazepin, rifampicin, barbiturater eller planteformuleringer indeholdende perikon/*hypericum perforatum*) reducere behandlingseffekten og bør derfor undgås (se pkt. 4.5).

Hos individuelle patienter med ringe metabolisme via CYP2D6 kan behandling med en potent CYP3A4-hæmmer medføre øgede plasmaniveauer af gefitinib. Ved påbegyndelse af behandling med en CYP3A4-hæmmer skal patienterne monitoreres tæt for bivirkninger relateret til gefitinib (se pkt. 4.5).

Hos nogle patienter, som tager warfarin sammen med gefitinib, er der rapporteret forøget International Normaliseret Ratio (INR) og/eller blødningstilfælde (se pkt. 4.5). Patienter, der tager warfarin og gefitinib samtidig, bør monitoreres regelmæssigt for ændringer i protrombintiden (PT) eller INR.

Lægemidler, som forårsager vedvarende forhøjet gastrisk pH, såsom protonpumpehæmmere og  $\text{h}_2$ -antagonister kan reducere biotilgængeligheden og plasmakoncentrationen af gefitinib, og kan derfor reducere effekten. Antacida, som administreres tidsmæssigt tæt på gefitinib, kan have samme effekt (se pkt. 4.5 og 5.2).

Data fra et klinisk fase-II-studie, hvor gefitinib og vinorelbin blev givet samtidig, indikerer, at gefitinib kan forværre den neutropene effekt af vinorelbin.

#### *Lactose*

Gefitinib Mylan indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

#### *Natrium*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

#### *Yderligere forholdsregler ved brug*

Patienter skal rådes til straks at søge lægehjælp, såfremt de oplever svær eller vedvarende diarré, kvalme, opkastning eller appetitløshed, da dette indirekte kan føre til dehydrering. Disse symptomer bør behandles som klinisk indiceret (se pkt. 4.8).

Patienter med tegn og symptomer, der tyder på keratitis, såsom akut eller tiltagende øjeninflammation, tåreflåd, fotosensibilitet, uskarpt syn, øjensmerter og/eller røde øjne, skal omgående henvises til en øjenspecialist.

Ved diagnosticering af keratitis ulcerosa bør behandlingen med gefitinib afbrydes, og hvis symptomerne ikke forsvinder, eller hvis de vender tilbage ved genoptagen behandling med gefitinib, bør permanent seponering overvejes.

I et fase-I/II-studie, som undersøgte brug af gefitinib og stråling hos pædiatriske patienter med nyligt diagnosticeret hjernestamme gliom eller ufuldstændig frastødning af supratentorielt malignt gliom, blev der rapporteret fire tilfælde (ét fatalt) af blødning i centralnervesystemet (CNS) ud af 45 indrullerede patienter. Yderligere et tilfælde af blødning i centralnervesystemet er rapporteret hos et barn med et ependymom fra et studie med gefitinib alene. Der er ikke fastlagt nogen forøget risiko for cerebral blødning hos voksne patienter med NSCLC, som får gefitinib.

Gastrointestinal perforation er blevet rapporteret hos patienter, der tager gefitinib. I de fleste tilfælde er det i forbindelse med andre kendte risikofaktorer, f.eks. samtidig behandling med andre lægemidler såsom steroider eller NSAID, anamnese med gastrointestinal ulceration, alder, rygning, metastaser på perforationsstedet i tarmen.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Metaboliseringen af gefitinib sker via cytokrom P450-isoenzymene CYP3A4 (overvejende) og CYP2D6.

##### *Aktive substanser der kan øge gefitinibs plasmakoncentration*

*In vitro*-studier har vist, at gefitinib er et substrat for p-glycoprotein (P-gp). Ud fra tilgængelige data er der ikke tegn på, at disse *in vitro*-resultater har nogen kliniske konsekvenser.

Substanser, der hæmmer CYP3A4, kan nedsætte gefitinibs clearance. Samtidig administration af potente CYP3A4-hæmmere (fx ketoconazol, posaconazol, voriconazol, proteasehæmmere, clarithromycin, telithromycin) kan forøge gefitinibs plasmakoncentration. Forøgelsen kan være klinisk relevant, idet bivirkninger er relaterede til dosis og eksponering. Forøgelsen kan være højere hos individuelle patienter med ringe metabolisme via CYP2D6. Behandling med itraconazol (en potent CYP3A4-hæmmer) forud for gefitinib resulterede i en gennemsnitlig AUC-forøgelse på 80 % hos raske frivillige. I situationer med samtidig behandling med en potent CYP3A4-hæmmer skal patienten monitoreres tæt for bivirkninger forårsaget af gefitinib.

Der findes ingen data for samtidig behandling med CYP2D6-hæmmere, men potente hæmmere af dette enzym kan forårsage en ca. dobbelt forøgelse af gefitinibs plasmakoncentration hos patienter med normal metabolisme via CYP2D6 (se pkt. 5.2). Patienterne skal monitoreres tæt for bivirkninger, hvis der påbegyndes en samtidig behandling med en potent CYP2D6-hæmmer.

##### *Aktive substanser der kan reducere gefitinibs plasmakoncentration*

Substanser, der inducerer CYP3A4-aktivitet, kan forøge metaboliseringen og nedsætte gefitinibs plasmakoncentration og derved reducere gefitinibs effekt. Samtidig behandling med lægemidler, der inducerer CYP3A4 (fx phenytoin, carbamazepin, rifampicin, barbiturater eller perikon/*hypericum perforatum*), bør undgås. Behandling med rifampicin (en potent CYP3A4-inducer) forud for gefitinib reducerede den gennemsnitlige AUC for gefitinib med 83 % hos raske frivillige (se pkt. 4.4).

Substanser, der forårsager signifikant vedvarende forhøjet gastrisk pH kan reducere gefitinibs plasmakoncentration og derved reducere effekten af gefitinib. Høje doser af korttidsvirkende antacida kan have den samme effekt, hvis de tages tidsmæssig tæt på administration af gefitinib. Samtidig administration af gefitinib og ranitidin i en dosis, der forårsagede vedvarende forhøjet gastrisk pH  $\geq 5$ , resulterede i en gennemsnitlig reduktion af gefitinibs AUC på 47 % hos raske frivillige (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### *Aktive substanser, hvis plasmakoncentration kan ændres gefitinib*

*In vitro*-studier har vist, at gefitinib har begrænset potentiale for at hæmme CYP2D6. I et klinisk studie hos patienter blev gefitinib givet sammen med metoprolol (et CYP2D6-substrat). Dette resulterede i en let forøget (35 %) metoprolol-eksponering. En sådan forøgelse kan potentielt være relevant for

CYP2D6-substrater med et snævert terapeutisk vindue. Når brug af CYP2D6-substrater overvejes samtidig med gefitinib, bør det overvejes at ændre dosis af CYP2D6-substratet, specielt for præparater med et snævert terapeutisk vindue.

Gefitinib hæmmer transportproteinet BCRP *in vitro*, men den kliniske relevans heraf er ukendt.

#### *Andre potentielle interaktioner*

Der er rapporteret INR-forøgelse og/eller blødningstilfælde hos nogle patienter, som tager warfarin samtidig (se pkt. 4.4).

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Fertilitet

Kvinder i den fertile alder skal tilrådes ikke at blive gravide under behandlingen.

### Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af gefitinib til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko hos mennesker er ikke kendt. Gefitinib Mylan må derfor ikke anvendes under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt.

### Amning

Det er ukendt, om gefitinib udskilles i human mælk. Gefitinib og metabolitter heraf akkumuleres i mælken hos diende rotter (se pkt. 5.3). Gefitinib er kontraindiceret under ammeperioden, og derfor skal amning ophøre under gefitinib-behandling (se pkt. 4.3).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Asteni er rapporteret under behandling med gefitinib. Patienter, der oplever dette symptom, bør derfor være forsigtige, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Samlet resumé af sikkerhedsprofilen

I det samlede datasæt fra de kliniske fase III-studierne ISEL, INTEREST og IPASS (2 462 gefitinib-behandlede patienter) er de hyppigst rapporterede bivirkninger, der forekommer hos mere end 20 % af patienterne, diarré og hudreaktioner (omfattende hududslæt, akne, tør hud og kløe). Bivirkningerne forekommer normalt inden for den første måned af behandlingen og er generelt reversible. Cirka 8 % af patienterne havde en alvorlig bivirkning (*common toxicity criteria* (CTC), grad 3 eller 4). Omkring 3 % af patienterne stoppede behandlingen på grund af en bivirkning.

Interstitiel lungesygdom (ILS) er forekommet hos 1,3 % af patienterne, ofte i alvorlig grad (CTC grad 3 – 4). Tilfælde med fatale udfald har været rapporteret.

### Bivirkninger i tabelform

Sikkerhedsprofilen, som fremgår af Tabel 1, er baseret på det kliniske udviklingsprogram med gefitinib og postmarketing-erfaringer. Bivirkningerne er opdelt efter frekvenser i Tabel 1. Hvor det er muligt, er frekvenserne baseret på forekomsten af sammenlignelige bivirkningsrapporter ud fra et samlet datasæt fra fase III-studierne ISEL, INTEREST og IPASS (2 462 gefitinib-behandlede patienter).

Frekvenser for forekomsten af bivirkninger er defineret som: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ); meget sjælden ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkningerne er inden for hver frekvensgruppe opstillet i rækkefølge med aftagende alvorlighed.

**Tabel 1 – Bivirkninger**

<b>Bivirkninger efter organklasse og hyppighed</b>		
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Anoreksi, let eller moderat (CTC-grad 1 eller 2).
Øjne	Almindelig	Konjunktivitis, blefaritis og tørt øje*, primært mild (CTC-grad 1).
	Ikke almindelig	Hornhindeerosion, reversibel og til tider i forbindelse med abnorm øjenvippevækst. Keratitis (0,12 %)
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Blødning, såsom epistaxis og hæmaturi
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Interstitiel lungesygdom (1,3 %), ofte svær (CTC-grad 3-4). Fatale tilfælde har været rapporteret.
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré, hovedsageligt let eller moderat (CTC-grad 1 eller 2).
		Opkastning, hovedsageligt let eller moderat (CTC-grad 1 eller 2).
		Kvalme, hovedsageligt let (CTC-grad 1).
		Stomatit, overvejende let (CTC-grad 1).
	Almindelig	Dehydrering, som følge af diarré, kvalme, opkastning eller anoreksi. Tør mund*, hovedsageligt let (CTC-grad 1).
	Ikke almindelig	Pankreatit Gastrointestinal perforation
Lever og galdeveje	Meget almindelig	Forøgelse af alaninaminotransferase, hovedsageligt let til moderat.
	Almindelig	Forøgelse af aspartataminotransferase, hovedsageligt let til moderat.
		Forøgelse af total bilirubin, hovedsageligt let til moderat.
	Ikke almindelig	Hepatitis**
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Hudreaktioner, hovedsageligt let eller moderat (CTC-grad 1 eller 2) pustuløst udslæt, til tider kløende med tør hud, inklusive hudfissurer, på erytematøs basis.
	Almindelig	Neglelidelser Alopeci
		Allergiske reaktioner (1,1 %), inklusive angioødem og urticaria.
	Ikke almindelig	Palmoplantar erytrodysæstesi-syndrom
	Sjældent	Bulløse tilstande, inklusive toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme. Kutan vaskulitis
Nyrer og urinveje	Almindelig	Asymptomatisk stigning i kreatinin i blodprøver.
		Proteinuri
		Cystitis
	Sjældent	Hæmoragisk cystitis
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Asteni, hovedsageligt let (CTC-grad 1).
	Almindelig	Feber

Frekvensen af bivirkninger, der er relateret til unormale laboratorieværdier, er baseret på patienter med en ændring fra *baseline* på to eller flere CTC-grader i de relevante laboratorieparametre.

\*Denne bivirkning forekommer i forbindelse med andre tørre tilstande (fortrinsvis hudreaktioner) i forbindelse med gefitinib.

\*\*Inkluderer isolerede rapporter om leversvigt, som i nogle tilfælde havde letalt udfald.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Interstitiel lungesygdom (ILS)*

I INTEREST-studiet var forekomsten af ILS-bivirkninger 1,4 % (10 patienter) i gefitinib-gruppen *versus* 1,1 % (8 patienter) i docetaxel-gruppen. Et ILS-tilfælde var fatalt, og dette forekom hos en patient, der fik gefitinib.

I ISEL-studiet var forekomsten af bivirkninger af ILS-typen i hele populationen ca. 1 % i begge behandlingsarme. Flertallet af de rapporterede ILS-bivirkninger var fra patienter af asiatisk oprindelse. Forekomsten af ILS blandt de asiatiske patienter, der fik enten gefitinib eller placebo, var henholdsvis ca. 3 % og 4 %. En ILS-bivirkning var fatal, og den forekom hos en patient, der fik placebo.

I et overvågningsstudie efter markedsføringen med 3 350 patienter i Japan, var den rapporterede frekvens af bivirkninger af ILS-typen hos patienter, der fik gefitinib, 5,8 %. Andelen af ILS-bivirkninger med fatalt udfald var 38,6 %.

I et åbent, klinisk fase III-studiet (IPASS) med 1 217 patienter, blev gefitinib sammenlignet med kemoterapi med to lægemidler, carboplatin og paclitaxel, som førstelinjebehandling hos udvalgte patienter med avanceret NSCLC i Asien. Incidensen af ILS-bivirkninger var mere end 2,6 % i armen med patienter, der var i gefitinib-behandling *versus* 1,4 % i armen med patienter, der var i carboplatin/paclitaxel-behandling.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der er ingen specifik behandling i tilfælde af overdosering af gefitinib. Dog er et begrænset antal patienter i kliniske fase I-studie blevet behandlet med daglige doser på op til 1 000 mg. Der blev observeret en øget frekvens og sværhedsgrad af nogle af bivirkningerne, hovedsageligt diarré og hududslæt. Bivirkninger, der er associeret med overdosering, skal behandles symptomatisk; specielt svær diarré bør behandles i henhold til klinisk praksis. I et forsøg blev et begrænset antal patienter behandlet ugentligt med doser fra 1 500 mg til 3 500 mg. I dette forsøg øgedes gefitinib-eksponeringen ikke med større doser, og bivirkningerne var for det meste lette til moderate i sværhedsgrad og i overensstemmelse med gefitinibs sikkerhedsprofil.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmere; ATC-kode: L01EB01

#### Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Den epidermale vækstfaktor (EGF) og dens receptor (EGFR [HER1; ErbB1]) er blevet identificeret som de vigtigste faktorer under cellevækst og proliferation for normale celler og cancerceller. EGFR-



aktiverede mutationer i cancerceller er en vigtig, understøttende faktor ved tumorcellevækst, blokering af apoptose, forøgelse af produktionen af angiogene faktorer og facilitering af metastaseprocesser.

Gefitinib er en selektiv lav-molekylær hæmmer af EGFR-tyrosinkinase og er en effektiv behandling af patienter med tumorer med aktiverede mutationer af EGFR-tyrosinasedomæner uanset behandlingslinje. Der er ikke påvist nogen relevant klinisk aktivitet hos patienter med kendt EGFR-mutationsnegative tumorer.

De almindelige EGFR-aktiverende mutationer (Exon-19-deletioner; L858R) har robuste responsdata, der understøtter sensitiviteten for gefitinib; for eksempel en HR (95 % CI) for progressionsfri overlevelse på 0,489 (0,336 – 0,710) for gefitinib *versus* doublet-kemoterapi [WJTOG3405]. Gefitinib-responsdata er mere sparsomme hos patienter, hvis tumorer indeholder mindre almindelige mutationer; de tilgængelige data tyder på, at G719X, L861Q og S7681 er sensibiliserende mutationer; og T790M alene eller exon 20-insertioner alene er resistensmekanismer.

#### *Resistens*

De fleste NSCLC-tumorer med sensibiliserende EGFR-kinasemutationer kan med tiden udvikle resistens over for gefitinib-behandling, og mediantiden til sygdomsprogression er 1 år. I ca. 60 % af tilfældene er resistens associeret med en sekundær T790M-mutation, for hvilke T790M-målede EGFR TKI'er kan overvejes som næste behandlingsmulighed. Andre potentielle resistensmekanismer, som er rapporteret efter behandling med EGFR-signalblokerende midler, omfatter: bypass-signalering såsom amplifikation af HER2- og MET-genet samt PIK3CA-mutationer. Fænotypisk skift til småcellet lungecancer er rapporteret i 5-10 % af tilfældene.

#### *Cirkulerende tumor-DNA (ctDNA)*

I IFUM-studiet blev mutationsstatus vurderet i tumor- og ctDNA-prøver indsamlet fra plasma under anvendelse af Therascreen EGFR-RGQ-PCR-sættet (Qiagen). Hos 652 ud af 1 060 screenede patienter var både ctDNA- og tumorprøverne vurderbare. Den objektive responsrate (ORR) hos de patienter, som var tumor- og ctDNA-mutationspositive, var 77 % (95 % CI: 66 % til 86 %) og 60 % (95 % CI: 44 % til 74 %) hos dem, som kun var tumormutationspositive.

**Tabel 2 – Sammenfatning af *baseline* mutationsstatus for tumor og ctDNA prøver for alle screenede patienter, hvor begge prøver var evaluerbare**

Mål	Definition	IFUM-rate % (CI)	IFUM N
Sensitivitet	Andel af tumor M+, der er M+ i ctDNA	65,7 (55,8; 74,7)	105
Specifцитet	Andel af tumor M-, der er M- i ctDNA	99,8 (99,0; 100,0)	547

Disse data er i overensstemmelse med den planlagte eksploratoriske japanske subgruppeanalyse i IPASS (Goto 2012). I dette studie blev der anvendt ctDNA fra serum, ikke plasma, til EGFR-mutationsanalyse under anvendelse af EGFR-mutationstestsættet (DxS) (N = 86). I dette studie var sensitiviteten 43,1 % og specificiteten 100 %.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### *Førstelinjebehandling*

Det randomiserede fase III-førstelinjeforsøg IPASS blev gennemført med patienter fra Asien<sup>1</sup>, som havde avanceret NSCLC (i stadie IIIB eller IV) med adenocarcinom-histologi og var tidligere lette rygere (rygeophør  $\geq$  15 år siden og cigaretforbrug  $\leq$  10 pakkeår), eller som aldrig havde røget (se tabel 3).

<sup>1</sup>Kina, Hong Kong, Indonesien, Japan, Malaysia, Filippinerne, Singapore, Taiwan og Thailand.

**Tabel 3 – Virkningen af gefitinib versus carboplatin/paclitaxel fra IPASS-studiet**

Population	N	Objektive responsrater og 95 % CI for forskel mellem behandlingerne <sup>a</sup>	Primært endepunkt Progressionsfri overlevelse <sup>a,b</sup>	Total overlevelse <sup>a,b</sup>
Total	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- mutation positiv	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- mutation negativ	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- mutation ukendt	780	43,3 % vs. 29,2 % [7,3 %; 20,6 %]	HR 0,68 [0,58 til 0,81] 6,6 m vs. 5,8 m p < 0,0001	HR 0,82 [0,70 til 0,96] 18,9 m vs. 17,2 m

a Værdier for gefitinib versus carboplatin/paclitaxel.

b “m” er medianer angivet i måneder. Tal i kvadratiske parenteser er 95 % konfidensinterval (CI) for HR

N Antal randomiserede patienter.

HR Hazard ratio (hazard ratio < 1 favoriserer gefitinib)

Resultater vedrørende livskvalitet varerede afhængig af status for EGFR-mutationen. Hos patienter med positivt testresultat for EGFR-mutation var der signifikant flere gefitinib-behandlede patienter, som oplevede en forbedring i livskvalitet og symptomer på lungecancer i forhold til dem, der blev behandlet med carboplatin/paclitaxel (se tabel 4).

**Tabel 4 – Resultatet for livskvalitet for gefitinib versus carboplatin/paclitaxel fra IPASS-studiet**

Population	N	FACT-L QoL- forbedringshyppighed <sup>a</sup> %	LCS symptom- forbedringsrate <sup>a</sup> %
Total	1 151	(48,0 % vs. 40,8 %) p = 0,0148	(51,5 % vs. 48,5 %) p = 0,3037
EGFR- mutation positiv	259	(70,2 % vs. 44,5 %) p < 0,0001	(75,6 % vs. 53,9 %) p = 0,0003
EGFR- mutation negativ	169	(14,6 % vs. 36,3 %) p = 0,0021	(20,2 % vs. 47,5 %) p = 0,0002

Trial outcome index-resultater understøttede FACT-L- og LCS-resultaterne

a Værdier for gefitinib versus carboplatin/paclitaxel.

N Antal patienter, der kan evalueres ved livskvalitetsanalyser.

QoL Livskvalitet (*Quality of life*)

FACT L *Functional assessment of cancer therapy-lung*.

LSC Lungecancer subskala.

IPASS-studiet viste, at gefitinib var carboplatin/paclitaxel overlegen i forhold til PFS, ORR, QoL og mht. symptomlindring, uden at der var nogen signifikant forskel på den samlede overlevelse hos behandlingsnaive patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk NSCLC, hvis tumorer indeholdt aktiverende mutationer af EGFR-tyrosinkinase.

#### *Tidligere behandlede patienter*

Det randomiserede fase III-studie INTEREST blev gennemført hos patienter med lokal-avanceret eller metastatisk NSCLC, der tidligere har fået platinbaseret kemoterapi. Hos den totale population blev der

ikke observeret nogen statistisk signifikant forskel mellem gefitinib og docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>), målt som total overlevelse, progressionsfri overlevelse eller objektiv responsrate (se tabel 5).

**Tabel 5 – Data for virkning af gefitinib versus docetaxel fra INTEREST-studiet**

Population	N	Objektive responsrater og 95 % CI for forskel mellem behandlingerne <sup>a</sup>	Progressionsfri overlevelse <sup>a,b</sup>	Primært endepunkt total overlevelse <sup>a,b</sup>
Total	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- mutation positiv	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- mutation negativ	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
Asiatere <sup>c</sup>	323	19,7 % vs. 8,7 % [3,1 %; 19,2 %]	HR 0,83 [0,64; 1,08] 2,9 m vs. 2,8 m p = 0,1746	HR 1,04 [0,80; 1,35] 10,4 m vs. 12,2 m p = 0,7711
Ikke-asiatere	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 Værdierne er for gefitinib versus docetaxel.

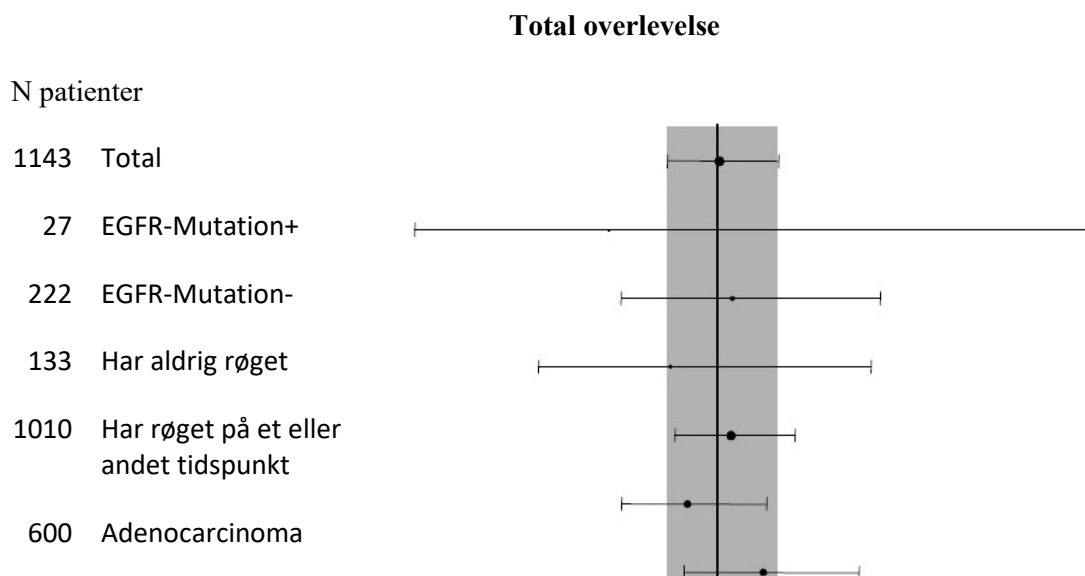
b “m” er medianer angivet i måneder. Tal i de kvadratiske parenteser er 96 % konfidensinterval (CI) for total overlevelses-HR i den totale population, ellers 95 % konfidensinterval for HR

c Konfidensinterval udelukkende under non-inferioritet-margen på 1,154

N Antal randomiserede patienter.

HR Hazard ratio (hazard ratio < 1 favoriserer gefitinib)

**Figur 1 og 2 – Data for virkning i undergrupper af ikke-asiatiske patienter i INTEREST-studiet (N patienter = antal randomiserede patienter)**



543 Ikke-adenocarcinoma

369 Kvinder

774 Mænd

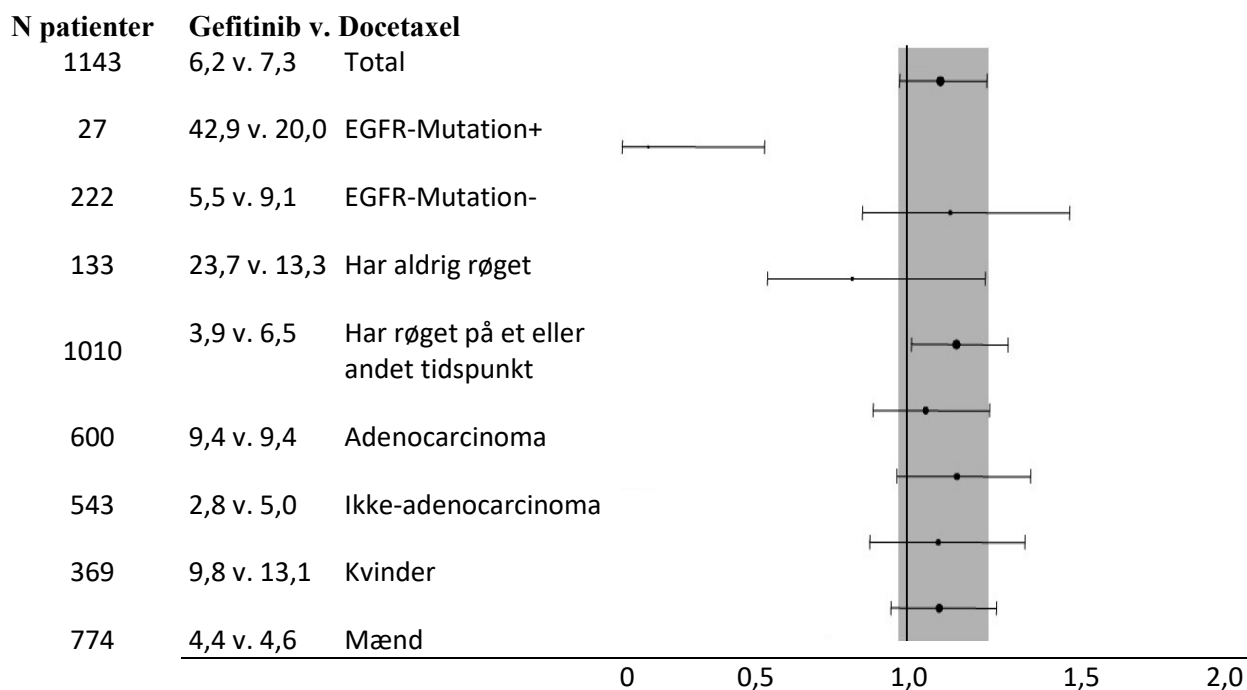
0,5 1,0 1,5 2,0

**Hazard Ratio (Gefitinib versus Docetaxel) og 95 % CI**

Ikke-justeret analyse      PP population for kliniske faktorer      ITT population for biomarkøre faktorer

**Progressionsfri overlevelse**

**Objektiv respons rate (%)**



**Hazard Ratio (Gefitinib versus Docetaxel) og 95 % CI**

Ikke-justeret analyse      EFR population

Det randomiserede fase III-forsøg ISEL blev gennemført med patienter med avanceret NSCLC, som tidligere havde modtaget 1 eller 2 gange kemoterapiregimer, og som var refraktære eller intolerante over for det sidste modtagne regime. Gefitinib plus den bedste understøttende behandling blev sammenlignet med placebo plus den bedste understøttende behandling. Gefitinib forlængede ikke overlevelsen hos den totale population. Resultaterne for overlevelse varierede efter rygningsprofil og etnisk oprindelse (se tabel 6).

**Tabel 6 Data for virkning af gefitinib versus placebo fra ISEL-studiet**

Population	N	Objektive responsrater og 95 % CI for forskell mellem behandlingerne <sup>a</sup>	Tid til behandlingsstandsning <sup>a,b</sup>	Primært endepunkt total overlevelse <sup>a,b,c</sup>
Total	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-mutation positiv	26	37,5 % vs. 0 % [-15,1 %; 61,4 %]	HR 0,79 [0,20; 3,12] 10,8 m vs. 3,8m p = 0,7382	HR NC  NR vs. 4,3 m
EGFR-mutation negativ	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
Personer som aldrig har røget	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
Personer som har røget på et eller andet tidspunkt	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
Asiatere <sup>d</sup>	342	12,4 % vs. 2,1 % [4,0 %; 15,8 %]	HR 0,69 [0,52; 0,91] 4,4 m vs. 2,2 m p = 0,0084	HR 0,66 [0,48; 0,91] 9,5 m vs. 5,5 m p = 0,0100
Ikke-asiatere	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 Værdier for gefitinib versus placebo.

b "m" er medianer angivet i måneder. Tal i de kvadratiske parenteser er 95 % konfidensinterval (CI) for HR.

c Stratificeret log-rank test for samlede resultater ellers er *Cox Proportional Hazard Model* anvendt.

d Asiatisk etnisk oprindelse ekskluderer patienter af indisk herkomst og refererer til racen af patientgruppen og ikke nødvendigvis deres fødested.

N Antal randomiserede patienter.

NC Ikke udregnet (*not calculated*) for HR ved total overlevelse, fordi antal tilfælde er for lavt.

NR Ikke opnået (*not reached*).

HR *Hazard ratio* (*hazard ratio* < 1 favoriserer gefitinib).

IFUM-studiet var et enkeltarmet multicenter-studie, der blev gennemført med kaukasiske patienter (n = 106) med følsom NSCLC med aktiverede EGFR-mutationer for at bekræfte, at aktiviteten af gefitinib er ens i kaukasiske og asiatiske populationer. ORR var i henhold til investigators gennemgang 70 % og median-PFS var 9,7 måneder. Disse data svarer til dem, der blev rapporteret i IPASS-studiet.

#### *Status for EGFR-mutation og kliniske karakteristika*

I en multivariat analyse med 786 kaukasiske patienter fra gefitinib-studierne\* (se tabel 7) har kliniske karakteristika i form af aldrig at have røget, at have en adenocarcinom histologitype og at være kvinde vist sig at være uafhængige indikatorer for positiv EGFR-mutation. Asiatiske patienter har en højere incidens af tumorer med positiv EGFR-mutation.

**Tabel 7 – Opsummering af multivariat logistisk regressionsanalyse for at identificere faktorer, som uafhængigt forudsiger tilstedeværelsen af EGFR-mutationer hos 786 kaukasiske patienter\***

Faktorer som forudsiger tilstedeværelse af EGFR-mutation	p-værdi	Sandsynlighed for EGFR-mutation	Positiv indikator (9,5 % af den totale population har positiv EGFR-mutation (M+))
Rygestatus	< 0,0001	6,5 gange højere hos dem, der aldrig har røget end hos dem, der har røget på et tidspunkt	28/70 (40 %) af de der aldrig har røget er M+. 47/716 (7 %) af de der har røget på et tidspunkt M+.
Histologi	< 0,0001	4,4 gange højere hos dem med adenokarcinom end hos dem, der ikke har adenokarcinom	63/396 (16 %) af patienterne med adenokarcinom histologitype er M+. 12/390 (3 %) af patienterne der ikke har adenokarcinom histologitype er M+.
Køn	0,0397	1,7 gange højere hos kvinder end hos mænd	40/235 (17 %) af kvinderne er M+ 35/551 (6 %) af mændene er M+.

\*fra følgende studier: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Efter oral administration af gefitinib er absorptionen moderat langsom og den maksimale plasmakoncentration opnås typisk 3 til 7 timer efter administration. Den gennemsnitlige absolute biotilgængelighed hos cancerpatienter er 59 %. Indtagelse af mad ændrer ikke eksponeringen for gefitinib signifikant. Gefitinibs eksponering reduceredes med 47 % i et studie med raske frivillige forsøgspersoner, hvor gastrisk pH var fastholdt over 5. Årsagen er sandsynligvis dårlig opløselighed af gefitinib i maven (se pkt. 4.4 og 4.5).

### Fordeling

Gefitinib har et gennemsnitligt *steady-state*-volumen på 1 400 l, hvilket tyder på, at der sker en omfattende distribution til væv. Plasma-proteinbindingen er ca. 90 %. Gefitinib bindes til serumalbumin og surt  $\alpha$ -1-glykoprotein.

*In vitro*-data indikerer, at gefitinib er et substrat for membrantransportproteinet P gp.

### Biotransformation

*In vitro*-data indikerer, at CYP3A4 og CYP2D6 er de P450-isozymer, der overvejende er involveret i den oxidative metabolisering af gefitinib.

*In vitro*-studier har vist, at gefitinib har begrænset potentiale for at hæmme CYP2D6. Gefitinib udviser ingen enzym-induktionseffekter i dyreforsøg og ingen signifikant hæmning (*in vitro*) af nogen andre cytokrome P450-enzymmer.

Gefitinib metaboliseres i stort omfang hos mennesker. Der er identificeret 5 metabolitter i ekskret og 8 metabolitter i plasma. O-desmethyl-gefitinib er identificeret som hovedmetabolitten. Den er 14 gange mindre potent end gefitinib til at hæmme EGFR-stimuleret cellevækst, og har ingen hæmmende effekt på tumorcellevækst i mus. Derfor betragtes det som usandsynligt, at den bidrager til gefitinibs kliniske effekt.

*In vitro* har det vist sig, at dannelsen af O-desmethyl-gefitinib sker via CYP2D6. CYP2D6's rolle i den metaboliske clearance af gefitinib er blevet evalueret i et klinisk studie med raske frivillige, der var genotypebestemt for CYP2D6. Hos personer med nedsat metabolisme blev der ikke dannet målbare mængder af O-desmethyl-gefitinib. Eksponeringsgraden af gefitinib var bred, og overlappede hos både

dem, der havde en normal metabolisme og dem, der havde nedsat metabolisme, men den gennemsnitlige eksponering af gefitinib var 2 gange højere hos gruppen af personer med dårlig metabolisme. Den højere gennemsnitlige eksponering, som kan opnås hos personer uden CYP2D6-aktivitet, kan være klinisk relevant, idet bivirkninger er relateret til dosis og eksponering.

### Elimination

Gefitinib udskilles primært som metabolitter via fæces, ved renal eliminering af gefitinib og metabolitter, som udgør mindre end 4 % af den administrerede dosis.

Gefitinibs totale plasmaclearance er omkring 500 ml/min og den gennemsnitlige terminale halveringstid er 41 timer hos cancerpatienter. Administration af gefitinib en gang dagligt resulterer i en 2 til 8 gange akkumulering, og *steady-state*-eksponering opnås efter 7 til 10 doser. Ved *steady state* er den cirkulerende plasmakoncentration fastholdt, så  $C_{max}$  typisk er 2 til 3 gange højere end  $C_{min}$  inden for doseringsintervallet på 24 timer.

### *Specielle populationer*

Analyser, der er baseret på farmakokinetiske populationsdata fra cancerpatienter, viste ingen sammenhæng mellem den forudsete *steady-state*-koncentration og patientens alder, vægt, køn, etnisk oprindelse eller kreatininclearance (over 20 ml/min).

### *Nedsat leverfunktion*

I et åbent fase I-forsøg med en enkeltdosis 250 mg gefitinib til patienter med let, moderat eller svær nedsat leverfunktion på grund af cirrose (ifølge Child-Pugh klassifikationen) var der en forøget eksponering hos alle patientgrupper sammenlignet med den raske kontrolgruppe. Der blev observeret en gennemsnitlig 3,1-gange forøget eksponering af gefitinib hos patienter med moderat og svær nedsat leverfunktion. Ingen af patienterne led af cancer, alle led af cirrose, og nogle havde hepatitis. Eksponeringsforøgelsen kan være klinisk relevant, da uønskede hændelser er relaterede til dosis og eksponering af gefitinib.

Gefitinib er undersøgt i et klinisk studie, der blev udført på 41 patienter med solide tumorer og normal leverfunktion eller moderat eller svær nedsat leverfunktion (klassificeret i henhold til grader af *baseline Common Toxicity Criteria* for AST, basisk phosphatase og bilirubin) på grund af levermetastaser. Ved daglig administration af 250 mg gefitinib, blev det vist, at tiden til *steady-state*, total plasmaclearance ( $C_{maxSS}$ ) og *steady-state*-eksponering ( $AUC_{24SS}$ ) var sammenlignelig for grupperne med normal og moderat nedsat leverfunktion. Data fra 4 patienter med svært nedsat leverfunktion på grund af levermetastaser, tyder på, at *steady-state*-eksponeringen hos disse patienter også er sammenlignelig med eksponeringen hos patienter med normal leverfunktion.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Bivirkninger, der ikke er observeret i kliniske forsøg, men i dyr, når de eksponeres for niveauer magen til de kliniske eksponeringsniveauer og med mulig relevans for klinisk brug, var som følger:

- corneaepitel atrofi og translucens af cornea
- nyrepapilnekrose
- hepatocellulær nekrose og eosinofil sinusoidal makrofag infiltration.

Data fra non-kliniske (*in vitro*) forsøg indikerer, at gefitinib potentielt kan hæmme den kardielle aktionspotentiale-repolariseringsproces (fx QT-interval). Den kliniske erfaring har ikke vist en kausal sammenhæng mellem QT-forlængelse og gefitinib.

Der blev observeret en reduktion i fertiliteten i hunrotter ved en dosis på 20 mg/kg/dag.

Publicerede studier har vist, at genmodificerede mus, der mangler ekspresion af EGFR, udviser udviklingsfejl relateret til umodent epitel i forskellige organer inklusive hud, den gastrointestinale kanal samt lunger. Da gefitinib blev administreret til rotter under organogenese, sås der ingen effekt på fosterudviklingen ved den højeste dosis (30 mg/kg/dag). Dog sås der en reduceret fostervægt hos kaniner ved dosering af 20 mg/kg/dag og derover. Der sås ingen lægemiddelinducerede misdannelser

hos nogen af dyrearterne. Der sås en reduktion i overlevelsen hos unger af drægtige og fødende rotter ved administration af en dosis på 20 mg/kg/dag.

Efter oral administration af C14-mærket gefitinib til diende rotter 14 dage *post partum* var koncentrationen af radioaktivitet i mælken 11 til 19 gange højere end i blodet.

Gefitinib udviste ikke genotoksisk potentiale.

Et 2-årigt carcinogenicitetsstudie i rotter resulterede i en lille, men signifikant øget forekomst af hepatocellulære adenomer i både han- og hunrotter. I hunrotter sås mesenterisk lymfeknudehæmangiosarkom ved den højeste dosis (10 mg/kg/dag). Hepatocellulære adenomer sås også i et 2-årigt carcinogenicitetsstudie med mus, som viste en let forøget forekomst i hanmus ved middel dosis og i både han- og hunmus ved den høje dosis. Effekten opnåede statistisk signifikans for hunmus, men ikke for hanmus.

De fundne nul-effekt-niveauer i både mus og rotter var ikke højere end dem, der ses ved klinisk eksponering. Den kliniske relevans af disse fund er ukendt.

Resultaterne af et *in vitro*-fototoksicitetsforsøg viste, at gefitinib kan have fototoksisk potentiale.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

*Tabletterne:*

Lactosemonohydrat  
Cellulose, mikrokrySTALLINSK (101)  
Crospovidon (type A)  
Polyvidon (K30)  
Natriumlaurilsulfat  
Magnesiumstearat

*Tabletfilmovertræk:*

Polyvinylalkohol (E1203)  
Macrogol 4000 (E1521)  
Talcum (E553b)  
Titandioxid (E171)  
Jernoxid, rød (E172)  
Jernoxid, gul (E172)

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterpakninger i PVC/PVDC/Aluminium i kartoner indeholdende 30 filmovertrukne tabletter. Perforerede enkelt-dosisblisterpakninger i PVC/PVDC/Aluminium i kartoner indeholdende 30×1 filmovertrukne tabletter.



Blisterpakningerne kan pakkes ind i aluminiumsposer.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 27. september 2018  
Dato for seneste fornyelse:

### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Gefitinib Mylan 250 mg filmovertrukne tabletter  
gefitinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 250 mg gefitinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat. Se indlægsseddel for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

30 filmovertrukne tabletter  
30×1 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

gefitinib mylan 250 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**POSE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Gefitinib Mylan 250 mg filmovertrukne tabletter  
gefitinib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Gefitinib Mylan 250 mg filmovertrukne tabletter  
gefitinib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**  
**PERFOREREDE ENKELTDOSISBLISTERPAKNINGER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Gefitinib Mylan 250 mg tabletter  
gefitinib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Gefitinib Mylan 250 mg filmovertrukne tabletter gefitinib

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt. 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Gefitinib Mylan
3. Sådan skal du tage Gefitinib Mylan
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Gefitinib Mylan indeholder det aktive stof gefitinib. Gefitinib blokerer et protein, der kaldes EGFR (epidermal vækstfaktorreceptor). Dette protein er involveret i vækst og spredning af kræftceller.

Gefitinib Mylan bruges til at behandle voksne med ikke-småcellet lungekræft. Ved denne form for kræftsygdom dannes der ondartede (kræft)celler i lungævæv.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Gefitinib Mylan

##### Tag ikke Gefitinib Mylan:

- hvis du er allergisk over for gefitinib eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- hvis du ammer.

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Gefitinib Mylan

- hvis du nogensinde har haft andre problemer med lungerne. Nogle lungeproblemer kan blive værre under behandling med Gefitinib Mylan.
- hvis du nogensinde har haft problemer med din lever.
- hvis du nogensinde har haft problemer med din mave (gastrointestinal perforation)

Fortæl det straks til lægen, hvis du oplever dehydrering eller øjenproblemer, mens du tager denne medicin (se punkt 4).

##### Børn og unge

Gefitinib Mylan er ikke beregnet til børn og unge under 18 år.

##### Brug af anden medicin sammen med Gefitinib Mylan

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Hvis du tager nogen af disse lægemidler, skal du især huske at fortælle det til din læge eller på apoteket, da andre lægemidler kan ændre den måde, som gefitinib virker på:

- Phenytoin eller carbamazepin (mod epilepsi)
- Rifampicin (mod tuberkulose)
- Itraconazol (mod svampeinfektion)
- Barbiturater (en type af medicin, der bruges mod søvnproblemer)
- Naturlægemidler, som indeholder perikon (*Hypericum Perforatum*, mod depression og angst)
- Protonpumpe-hæmmere, H<sub>2</sub>-antagonister og antacida (mod mavesår, sure opstød, halsbrand og til at mindske syre i maven).
- Warfarin (et såkaldt oralt antikoagulationsmiddel, til forebyggelse af blodpropper). Hvis du tager et lægemiddel, der indeholder dette aktive stof, kan det være, at din læge vil tage blodprøver oftere end normalt.

Hvis et eller flere af ovennævnte punkter gælder for dig, eller hvis du er i tvivl, skal du spørge din læge eller på apoteket, før du tager Gefitinib Mylan.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Det anbefales, at du undgår at blive gravid, og/eller at du ammer, mens du er i behandling med Gefitinib Mylan, fordi Gefitinib Mylan kan skade dit barn.

Tag ikke Gefitinib Mylan, hvis du ammer. Dette er af hensyn til dit barns sikkerhed.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Du kan føle dig svag, mens du får behandling med denne medicin. Hvis dette sker, må du ikke føre motorkøretøj eller bruge værktøj og maskiner.

### **Gefitinib Mylan indeholder lactose**

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

### **Gefitinib Mylan indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage Gefitinib Mylan**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

- Den sædvanlige dosis er én tablet på 250 mg daglig.
- Tag tabletten på ca. samme tidspunkt hver dag.
- Tabletten skal synkes med vand, med eller uden mad.
- Tag ikke antacida (for at mindske syre i din mave) 2 timer før og 1 time efter du tager Gefitinib Mylan.

Hvis du har problemer med at sluge tabletten, kan den opslæmmes i et halvt glas vand (uden brus). Brug ikke andre væsker. Knus ikke tabletten. Sving forsigtigt glasset rundt, indtil tabletten er opslæmmet. Dette kan tage op til 20 minutter. Drik væsken med det samme. For at være sikker på, at du har drukket al medicinen, skylles glasset omhyggeligt med et halvt glas vand, som drikkes.

### **Hvis du har taget for mange Gefitinib Mylan tabletter**

Kontakt din læge eller apoteket straks, hvis du har taget flere tabletter end du må.

### **Hvis du glemmer at tage Gefitinib Mylan**

Hvis du har glemt at tage en tablet, skal du gøre som beskrevet nedenfor (afhængig af hvor længe, der er til næste dosis):

- Hvis der er 12 timer eller mere til din næste dosis: Tag den glemte tablet, så snart du kommer i tanke om det. Tag den næste dosis på samme tid, som du plejer.
- Hvis der er mindre end 12 timer til din næste dosis: Spring den glemte tablet over, og tag den næste tablet på samme tid, som du plejer.

Du må ikke tage en dobbeltdosis (to tabletter på samme tid) som erstatning for den glemte tablet.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Fortæl det straks til din læge, hvis du oplever en af følgende bivirkninger – det kan være, du behøver akut medicinsk behandling:**

- Allergisk reaktion (almindelig), specielt hvis du får hævet ansigt, læber, tunge eller hals, du har svært ved at synke, nældefeber og har svært ved at trække vejret.
- Svær åndenød eller pludselig forværring af åndenød, muligvis med hoste og feber. Dette kan betyde, at du har en form for betændelse i lungerne, som kaldes 'interstitiel lungesygdom'. Dette kan påvirke ca. 1 ud af 100 patienter, der tager gefitinib og kan være livstruende.
- Alvorlige hudreaktioner (sjældent) på store dele af kroppen. Dette kan også omfatte rødme, smerter, sår, blister og afskalning af huden. Læberne, næsen, øjnene og kønsorganerne kan også være påvirkede.
- Dehydrering (almindelig) som følge af længerevarende diarré, opkastning, kvalme eller appetitløshed.
- Øjenproblemer (ikke almindelig), såsom smerte, røde øjne, øjne der løber i vand, lysfølsomhed, forandret syn eller indgroede øjenvipper. Dette kan betyde, at du har et sår på overfladen af øjet (hornhinden).

**Fortæl hurtigst muligt din læge, hvis du lægger mærke til en af følgende bivirkninger:**

**Meget almindelig** (kan påvirke mere end 1 ud af 10 patienter)

- Diarré.
- Opkastning.
- Kvalme.
- Hudreaktioner såsom akne-lignende udslæt, som til tider er kløende og med tør og/eller sprukken hud.
- Appetitmangel.
- Svaghed.
- Rød eller øm mund.
- Forøget antal leverenzymmer, som kaldes alanin-aminotransferase, ved en blodprøve; hvis antallet er for højt, vil din læge muligvis fortælle dig, at du skal stoppe med at tage dette lægemiddel.

**Almindelig** (kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter)

- Tør mund.
- Tørre, røde og kløende øjne.
- Røde og ømme øjenlåg.
- Negleproblemer.
- Hårtab.
- Feber.
- Blødning (såsom næseblod eller blod i urinen).
- Protein i urinen (ses ved en urintest).

- Forhøjet niveau af bilirubin og det andet leverenzym, som kaldes aspartat-aminotransferase, i en blodprøve; hvis antallet er for højt, vil din læge muligvis fortælle dig, at du skal stoppe med at tage dette lægemiddel.
- Forhøjet mængde af stoffet kreatinin i en blodprøve (hænger sammen med nyrefunktionen).
- Blærebetændelse (hyppig, sviende vandladning og pludselig vandladningstrang).

**Ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Betændelse (inflammation) i bugspytkirtlen. Tegn herpå er blandt andre meget stærke smerter i området ved den øverste del af maven, stærk kvalme og opkastning.
- Betændelse (inflammation) i leveren. Symptomer herpå kan blandt andet være generel utilpashed med eller uden mulig gulsot (gullig hud og øjne). Denne bivirkning er ikke almindelig, men nogle patienter er døde af den.
- Gastrointestinal perforation.
- Hudreaktion på håndfladerne og på fodsålerne, der kan vise sig som prikken, følelsesløshed, smerter, hævelse eller rødme (kendt som palmoplantar erytrodysestesi-syndrom eller hånd- og fodsyndrom).

**Sjælden** (kan påvirke op til 1 ud af 1 000 personer)

- Betændelse (inflammation) i hudens blodkar. Det kan fremtræde som blå mærker eller plettet hududslæt, der ikke forsvinder ved fingertryk.
- Hæmorrhagisk blærebetændelse (blærebetændelse med blod i urinen).

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterpakningen og kartonen eller posen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Gefitinib Mylan indeholder:

- Aktivt stof: gefitinib. Hver filmovertrukket tablet indeholder 250 mg gefitinib.
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat; mikrokrySTALLinsk cellulose (101), crospovidon (type A), polyvidon (K30), natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat i tabletterne. Tabletovertrækket indeholder polyvinylalkohol (E1203), macrogol 4000 (E1521), talcum (E553b), titandioxid (E171), jernoxid, rød (E172), jernoxid, gul (E172).

### Udseende og pakningstørrelser

Gefitinib Mylan er en rund, brun, bikonveks, filmovertrukket tablet med dimensionerne ca. 11,1 mm × 5,6 mm og mærket med "250" på den ene side og uden mærkning på den anden.

Den findes i blisterpakninger i PVC/PVDC/Aluminium med 30 filmovertrukne tabletter eller i perforerede enkelt-dosisblisterpakninger i PVC/PVDC/Aluminium med 30×1 filmovertrukne tabletter. Blisterpakningerne kan pakkes ind i aluminiumsposer.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

#### **Fremstiller**

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

**Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:**

#### **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.  
Sími: +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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret juni 2022.**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.