

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Gefitinib Mylan 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 250 mg γεφιτινίμπης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 161 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Δισκία καφέ χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, διαστάσεων 11,1 mm × 5,6 mm, που φέρουν την ένδειξη «250» στη μία πλευρά και δεν φέρουν καμία ένδειξη στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Gefitinib Mylan ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) με ενεργοποιούμενες μεταλλάξεις του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα με δράση κινάσης τυροσίνης [EGFR-TK] (βλ. παράγραφο 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Gefitinib Mylan πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δοσολογία Gefitinib Mylan είναι ένα δισκίο 250 mg μία φορά την ημέρα. Αν η δόση παραλειφθεί, πρέπει να ληφθεί μόλις το θυμηθεί ο ασθενής. Αν μεσολαβούν λιγότερες από 12 ώρες μέχρι την επόμενη δόση, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει τη δόση που παραλείφθηκε. Οι ασθενείς δεν πρέπει να πάρουν διπλή δόση (δύο δόσεις ταυτόχρονα) για να αναπληρώσουν τη δόση που ξεχάστηκε.

Άτομα με πτωχό μεταβολισμό του CYP2D6

Δεν συνιστάται ιδιαίτερη ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με γνωστό γονότυπο πτωχού μεταβολισμού του CYP2D6, αλλά οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ρύθμιση της δοσολογίας εξαιτίας τοξικότητας

Οι ασθενείς με διάρροια, η οποία δεν είναι ανεκτή, ή με δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις μπορεί να αντιμετωπισθούν επιτυχώς αν παρασχεθεί σύντομη (μέχρι 14 ημέρες) διακοπή της θεραπείας και στη συνέχεια επανέναρξη της χορήγησης της δόσης των 250 mg (βλέπε παράγραφο 4.8). Για ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν τη θεραπεία μετά τη διακοπή της θεραπείας, η αγωγή με γεφιτινίμπη πρέπει να διακοπεί και να εξετασθεί το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικής θεραπείας.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Gefitinib Mylan σε παιδιά και εφήβους ηλικίας μικρότερης από 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση της γεφιτινίμπης στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη του ΜΜΚΠ.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B ή C) εξαιτίας κίρρωσης, έχουν αυξημένες συγκεντρώσεις γεφιτινίμπης στο πλάσμα. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά για το ενδεχόμενο ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα δεν αυξήθηκαν σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ασπαρτικής τρανσαμινάσης (AST), αλκαλικής φωσφατάσης ή χολερυθρίνης, εξαιτίας ηπατικών μεταστάσεων (βλέπε παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία με κάθαρση κρεατινίνης >20 ml/min. Υπάρχουν μόνο περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης ≤20 ml/min και στους ασθενείς αυτούς απαιτείται προσοχή (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης με βάση την ηλικία των ασθενών (βλέπε παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Το Gefitinib Mylan προορίζεται για από στόματος χρήση. Το δισκίο μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρας.

Το δισκίο μπορεί να καταποθεί ολόκληρο με λίγο νερό ή, αν δεν είναι εφικτή η χορήγηση ολόκληρων δισκίων, τα δισκία μπορεί να χορηγηθούν διασπειρόμενα σε νερό (χωρίς ανθρακικό). Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν άλλα υγρά.

Χωρίς να σπάσει το δισκίο πρέπει να ριχτεί σε μισό ποτήρι νερό. Το ποτήρι θα πρέπει να αναδεύεται κάθε τόσο μέχρι να διασπαρεί το δισκίο (γι' αυτό μπορεί να χρειασθούν μέχρι 20 λεπτά). Το διασπαρμένο δισκίο πρέπει να το πιείτε αμέσως μετά την ολοκλήρωση της διασποράς (δηλ. εντός 60 λεπτών). Το ποτήρι πρέπει να ξεπλυθεί με μισό ποτήρι νερό, το οποίο πρέπει επίσης να πιει ο ασθενής. Το διασπαρμένο δισκίο μπορεί επίσης να χορηγηθεί με ρινογαστρικό σωλήνα ή σωλήνα γαστροστομίας.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης του Gefitinib Mylan ως θεραπεία για τον τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ, είναι σημαντικό να επιχειρείται εξέταση ιστοτεμαχίου του όγκου αναφορικά με τη μετάλλαξη του EGFR για όλους τους ασθενείς. Εάν ένα δείγμα του όγκου δεν είναι αξιολογήσιμο, τότε μπορεί να χρησιμοποιηθεί κυκλοφορούν DNA του όγκου (ctDNA) που λαμβάνεται από δείγμα αίματος (πλάσματος).

Πρέπει να χρησιμοποιείται(ούνται) μόνον θεμελιωμένη(ες), αξιόπιστη(ες) και ευαίσθητη(ες) μέθοδος(οι) ανάλυσης με αποδεδειγμένη χρησιμότητα για τον προσδιορισμό της κατάστασης μετάλλαξης του EGFR στον όγκο ή στο ctDNA, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα ψευδώς αρνητικών ή ψευδώς θετικών προσδιορισμών (βλ. παράγραφο 5.1).

Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)

Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD), η οποία μπορεί να είναι οξεία κατά την έναρξη, έχει παρατηρηθεί στο 1,3 % των ασθενών που ελάμβαναν γεφιτινίμπη και σε ορισμένες περιπτώσεις ήταν θανατηφόρα

(βλέπε παράγραφο 4.8). Αν οι ασθενείς παρουσιάσουν επιδείνωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων όπως δύσπνοια, βήχα και πυρετό, το Gefitinib Mylan πρέπει να διακοπεί και ο ασθενής πρέπει να εξεταστεί αμέσως. Αν επιβεβαιωθεί η ύπαρξη ILD, το Gefitinib Mylan πρέπει να διακοπεί και ο ασθενής να αντιμετωπιστεί καταλλήλως.

Σε μία Ιαπωνική φαρμακοεπιδημιολογική μελέτη ελέγχου περιστατικών σε 3.159 ασθενείς με ΜΜΚΠ οι οποίοι έλαβαν γεφιτινίμη ή χημειοθεραπεία, και οι οποίοι ήταν σε παρακολούθηση για μέχρι 12 εβδομάδες, προσδιορίστηκαν οι παρακάτω παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ILD (ανεξάρτητα από το εάν ο ασθενής έλαβε γεφιτινίμη ή χημειοθεραπεία): κάπνισμα, μειωμένη λειτουργική ικανότητα ($PS \geq 2$), απόδειξη μειωμένου φυσιολογικού πνεύμονα στην αξονική τομογραφία ($\leq 50\%$), πρόσφατη διάγνωση ΜΜΚΠ (< 6 μήνες), προϋπάρχουσα ILD, προχωρημένη ηλικία (≥ 55 ετών) και συνυπάρχουσα καρδιοπάθεια. Παρατηρήθηκε κυρίως αυξημένος κίνδυνος ILD στη γεφιτινίμη σε σχέση με τη χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 εβδομάδων της θεραπείας (προσαρμογή OR 3,8, 95% CI 1,9 έως 7,7), στη συνέχεια ο σχετικός κίνδυνος ήταν μικρότερος (προσαρμογή OR 2,5, 95% CI 1,1 έως 5,8). Ο κίνδυνος θνησιμότητας μεταξύ των ασθενών που ανέπτυξαν ILD λαμβάνοντας γεφιτινίμη ή χημειοθεραπεία ήταν υψηλότερος για τους ασθενείς με τους παρακάτω παράγοντες κινδύνου: κάπνισμα, απόδειξη μειωμένου φυσιολογικού πνεύμονα στην αξονική τομογραφία ($\leq 50\%$), προϋπάρχουσα ILD, προχωρημένη ηλικία (≥ 65 ετών) και εκτεταμένες περιοχές που να εφάπτονται με τον υπεζωκότα ($\geq 50\%$).

Ηπατοτοξικότητα και ηπατική δυσλειτουργία

Παρατηρήθηκαν ανωμαλίες στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένων αυξήσεων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης, της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, της χολερυθρίνης), όχι συχνά εμφανιζόμενες ως ηπατίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.8).

Υπήρξαν μεμονωμένες αναφορές ηπατικής ανεπάρκειας οι οποίες σε ορισμένες περιπτώσεις είχαν θανατηφόρα έκβαση.

Επομένως, συνιστάται ο περιοδικός έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας. Εν τη παρουσία ήπιων έως μέτριων αλλαγών στην ηπατική λειτουργία, η γεφιτινίμη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Αν οι αλλαγές είναι σοβαρές, πρέπει να εξετασθεί η διακοπή της θεραπείας.

Η ηπατική δυσλειτουργία λόγω κίρρωσης αποδείχθηκε ότι οδηγεί σε αυξημένες συγκεντρώσεις της γεφιτινίμης στο πλάσμα (βλέπε παράγραφο 5.2).

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Οι επαγωγείς του CYP3A4 μπορεί να αυξήσουν τον μεταβολισμό της γεφιτινίμης και να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της γεφιτινίμης στο πλάσμα.

Επομένως, η συγχορήγηση επαγωγέων του CYP3A4 (π.χ. φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, βαρβιτουρικά ή φυτικά σκευάσματα που περιέχουν St. John's wort/*Hypericum perforatum*) μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Σε μεμονωμένους ασθενείς με γονότυπο πτωχού μεταβολισμού του CYP2D6, η θεραπεία με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα πλάσματος της γεφιτινίμης. Στην έναρξη της θεραπείας με έναν αναστολέα CYP3A4, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες επιδράσεις της γεφιτινίμης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη σε συνδυασμό με γεφιτινίμη έχουν αναφερθεί αυξήσεις της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR-International Normalised Ratio) και/ή αιμορραγικά επεισόδια (βλέπε παράγραφο 4.5). Οι ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη και γεφιτινίμη ταυτόχρονα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για αλλαγές στο χρόνο προθρομβίνης (PT) ή το INR.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν σημαντική παρατεταμένη αύξηση στο pH του στομάχου, όπως οι αναστολείς αντλίας πρωτονίου και οι H₂-ανταγωνιστές, μπορεί να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα και τις συγκεντρώσεις της γεφιτινίμης στο πλάσμα και επομένως να μειώσουν την αποτελεσματικότητα. Τα αντιόξινα, εάν λαμβάνονται τακτικά κοντά στον χρόνο χορήγησης της γεφιτινίμης, μπορεί να έχουν παρόμοια επίδραση (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.2).

Δεδομένα από κλινικές μελέτες φάσης II, όπου χρησιμοποιήθηκαν ταυτόχρονα γεφιτινίμη και βινορελμπίνη, υποδεικνύουν ότι η γεφιτινίμη μπορεί να επιδεινώνει την ουδετεροπενική δράση της βινορελμπίνης.

Λακτόζη

Το Gefitinib Mylan περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης – γαλακτόζης, δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Επιπλέον προφυλάξεις για τη χρήση

Πρέπει να γίνει σύσταση στους ασθενείς να ζητούν αμέσως την συμβουλή του ιατρού αν παρουσιάσουν σοβαρή ή εμμένουσα διάρροια, ναυτία, έμετο ή ανορεξία, καθώς μπορεί να οδηγήσουν εμμέσως σε αφυδάτωση. Τα συμπτώματα αυτά πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ασθενείς που παρουσιάζουν σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά κερατίτιδας όπως οξεία ή επιδεινούμενη: φλεγμονή του οφθαλμού, δακρύρροια, φωτοευαισθησία, θαμπή όραση, πόνος του οφθαλμού και/ή εξέρυθρους οφθαλμούς, πρέπει να παραπέμπονται άμεσα σε οφθαλμίατρο.

Εάν επιβεβαιωθεί διάγνωση έλκους κερατοειδούς, η θεραπεία με τη γεφιτινίμη πρέπει να διακοπεί και εφόσον δεν παρέλθουν τα συμπτώματα, ή εφόσον τα συμπτώματα επανέλθουν με την επανέναρξη της γεφιτινίμης, πρέπει να εξετασθεί η περίπτωση μόνιμης διακοπής.

Σε μία μελέτη φάσης I/II, στην οποία μελετήθηκε η χρήση της γεφιτινίμης και της ακτινοθεραπείας σε παιδιατρικούς ασθενείς με πρόσφατα διαγεγλωσμένο γλοιώμα του εγκεφαλικού στελέχους ή ατελή εκτομή του υπερσκηνιδίου κακοήθους γλοιώματος, αναφέρθηκαν 4 περιστατικά (1 με θανατηφόρα έκβαση) με αιμορραγίες του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) από τους 45 ασθενείς που εισήχθησαν στη μελέτη. Ένα ακόμα περιστατικό αιμορραγίας στο ΚΝΣ αναφέρθηκε σε παιδί με επενδύωμα σε μελέτη μονοθεραπείας με τη γεφιτινίμη. Δεν έχει τεκμηριωθεί αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλικής αιμορραγίας σε ενήλικες ασθενείς με ΜΜΚΠ που λαμβάνουν γεφιτινίμη.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν γεφιτινίμη έχει αναφερθεί γαστρεντερική διάτρηση. Στις περισσότερες περιπτώσεις αυτή σχετίζεται με άλλους γνωστούς παράγοντες κινδύνου, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα όπως τα στεροειδή ή ΜΣΑΦ, το υποκείμενο ιστορικό γαστρεντερικής εξέλκωσης, η ηλικία, το κάπνισμα ή οι εντερικές μεταστάσεις στις περιοχές της διάτρησης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο μεταβολισμός της γεφιτινίμης γίνεται μέσω του ισοενζύμου CYP3A4 του κυτοχρώματος P450 (κυρίως) και μέσω του CYP2D6.

Δραστικές ουσίες που μπορεί να αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της γεφιτινίμης στο πλάσμα

Σε *in vitro* μελέτες έχει καταδειχθεί ότι η γεφιτινίμη είναι ένα υπόστρωμα της p-γλυκοπρωτεΐνης (P-grp). Τα διαθέσιμα στοιχεία δεν υποδεικνύουν οποιεσδήποτε κλινικές επιπτώσεις για αυτό το *in vitro* εύρημα.

Ουσίες που αναστέλλουν το CYP3A4 μπορεί να μειώσουν την κάθαρση της γεφιτινίμης. Η συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς της δράσης του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη, αναστολείς πρωτεασών, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της γεφιτινίμης στο πλάσμα. Η αύξηση μπορεί να είναι κλινικά σημαντική δεδομένου ότι οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις σχετίζονται με τη δόση και την έκθεση. Η αύξηση μπορεί να είναι εντονότερη σε μεμονωμένους ασθενείς με γονότυπο πτωχού μεταβολισμού του CYP2D6. Η

προθεραπεία με ιτρακοναζόλη (ισχυρό αναστολέα του CYP3A4) οδήγησε σε αύξηση κατά 80% της μέσης AUC της γεφιτινίμης σε υγιείς εθελοντές. Σε περίπτωση ταυτόχρονης θεραπείας με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται αυστηρά για ανεπιθύμητες αντιδράσεις στη γεφιτινίμη.

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς του CYP2D6 αλλά οι ισχυροί αναστολείς του ενζύμου αυτού μπορεί να προκαλέσουν αύξηση των συγκεντρώσεων της γεφιτινίμης στο πλάσμα σε άτομα με ισχυρό μεταβολισμό του CYP2D6, κατά περίπου 2 φορές (βλέπε παράγραφο 5.2). Αν ξεκινήσει η ταυτόχρονη θεραπεία με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP2D6, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται αυστηρά για ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Δραστικές ουσίες, που μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της γεφιτινίμης στο πλάσμα
Ουσίες που επάγουν τη δράση του CYP3A4 μπορεί να αυξάνουν το μεταβολισμό και να μειώνουν τις συγκεντρώσεις της γεφιτινίμης στο πλάσμα και, με τον τρόπο αυτό, να μειώνουν την αποτελεσματικότητα της γεφιτινίμης. Τα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία επάγουν το CYP3A4 (π.χ. φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, βαρβιτουρικά ή St. John's wort, *Hypericum perforatum*) πρέπει να αποφεύγονται. Η προθεραπεία με ριφαμπικίνη (ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4) σε υγιείς εθελοντές μείωσε τη μέση AUC της γεφιτινίμης κατά 83% (βλέπε παράγραφο 4.4).

Οι ουσίες που προκαλούν σημαντική διατηρούμενη αύξηση του pH του στομάχου, μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της γεφιτινίμης στο πλάσμα και, επομένως, να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της γεφιτινίμης. Οι υψηλές δόσεις αντιόξινων βραχείας δράσης μπορεί να ασκήσουν παρόμοια δράση, αν λαμβάνονται τακτικά, περίπου κατά την ώρα της χορήγησης της γεφιτινίμης. Η ταυτόχρονη χορήγηση της γεφιτινίμης με την ρανιτιδίνη σε δόση που προκάλεσε διατηρούμενες αυξήσεις του pH του στομάχου κατά ≥ 5 , οδήγησε σε μειωμένη μέση AUC της γεφιτινίμης κατά 47% σε υγιείς εθελοντές (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Δραστικές ουσίες, των οποίων η συγκέντρωση στο πλάσμα μπορεί να μεταβληθεί από τη γεφιτινίμη
In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι η γεφιτινίμη έχει περιορισμένη δυνατότητα αναστολής του CYP2D6. Σε κλινική μελέτη σε ασθενείς, η γεφιτινίμη συγχορηγήθηκε με μετοπρολόλη (υπόστρωμα του CYP2D6). Αυτό οδήγησε σε αύξηση κατά 35% της έκθεσης στη μετοπρολόλη. Η αύξηση αυτή ενδεχομένως να είναι σημαντική για τα υποστρώματα του CYP2D6 με στενό θεραπευτικό δείκτη. Όταν εξετάζεται η ταυτόχρονη χρήση των υποστρωμάτων του CYP2D6 με τη γεφιτινίμη, πρέπει να εξετασθεί η αλλαγή της δόσης του υποστρώματος του CYP2D6, ιδιαίτερα για προϊόντα με στενό θεραπευτικό δείκτη.

Η γεφιτινίμη αναστέλλει την πρωτεΐνη μεταφορέα BCRP *in vitro*, αλλά η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη.

Άλλες δυνατές αλληλεπιδράσεις

Σε ορισμένους ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα βαρφαρίνη αναφέρθηκαν αυξήσεις του INR και/ή αιμορραγικές εκδηλώσεις (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να συστήνεται να μην μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Εγκυμοσύνη

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση της γεφιτινίμης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Gefitinib Mylan δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η γεφιτινίμη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η γεφιτινίμη και οι μεταβολίτες της γεφιτινίμης συσσωρεύονται στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων (βλέπε παράγραφο 5.3). Η γεφιτινίμη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού και επομένως ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με γεφιτινίμη (βλέπε παράγραφο 4.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με γεφιτινίμη έχει αναφερθεί εξασθένηση. Για τον λόγο αυτόν, οι ασθενείς που παρουσιάζουν το σύμπτωμα αυτό πρέπει να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή τη χρήση μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Στην αθροιστική βάση δεδομένων των κλινικών μελετών φάσης III ISEL, INTEREST και IPASS (2462 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με γεφιτινίμη) οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο (ADR), οι οποίες παρατηρήθηκαν σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 20% των ασθενών, ήταν διάρροια και δερματικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένων των εξής: εξάνθημα, ακμή, ξηροδερμία και κνησμός). Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο συνήθως παρατηρούνται εντός του πρώτου μήνα θεραπείας και είναι γενικά αναστρέψιμες. Περίπου το 8% των ασθενών είχαν σοβαρή ADR [Κοινά Κριτήρια Τοξικότητας (CTC) βαθμού 3 ή 4]. Περίπου το 3% των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία εξαιτίας μιας ADR.

Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) παρατηρήθηκε στο 1,3% των ασθενών και ήταν συχνά σοβαρή μορφής (βαθμού CTC 3 ή 4). Έχουν αναφερθεί περιστατικά με θανατηφόρες εκβάσεις.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε μορφή πίνακα

Το προφίλ ασφαλείας που παρουσιάζεται στον Πίνακα 1 βασίζεται στο κλινικό πρόγραμμα ανάπτυξης της γεφιτινίμης, καθώς και στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται σε κατηγορίες συχνότητας στον Πίνακα 1, όπου αυτό είναι δυνατόν με βάση τη συχνότητα των συγκρίσιμων αναφορών ανεπιθύμητων ενεργειών σε αθροιστικό σύνολο δεδομένων από τις κλινικές μελέτες φάσης III ISEL, INTEREST και IPASS (2462 ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με γεφιτινίμη).

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζεται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10000$ έως $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1 – Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Ανορεξία ήπια ή μέτρια (βαθμού CTC 1 ή 2).
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Επιπεφυκίτιδα, βλεφαρίτιδα και ξηροφθαλμία*, κυρίως ήπια (βαθμού CTC 1).
	Όχι συχνές	Διάβρωση του κερατοειδούς, αναστρέψιμη και σε ορισμένες περιπτώσεις σε συνδυασμό με ανώμαλη ανάπτυξη βλεφαρίδων. Κερατίτιδα (0,12%)
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Αιμορραγία, όπως επίσταξη και αιματουρία.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές	Διάμεση πνευμονοπάθεια (1,3%), συχνά σοβαρής μορφής (βαθμού CTC 3 ή 4). Έχουν αναφερθεί περιστατικά με θανατηφόρες εκβάσεις.
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Διάρροια, κυρίως ήπια ή μέτρια (βαθμού CTC 1 ή 2).
		Έμετος, κυρίως ήπιος ή μέτριος (βαθμού CTC 1 ή 2).
		Ναυτία, κυρίως ήπια (βαθμού CTC 1).
		Στοματίτιδα, κυρίως ήπιας βαρύτητας (βαθμού CTC 1).
	Συχνές	Αφυδάτωση, δευτεροπαθής προς τη διάρροια, τη ναυτία, τον έμετο ή την ανορεξία. Ξηροστομία*, κυρίως ήπια (βαθμού CTC 1).
Όχι συχνές	Παγκρεατίτιδα	
	Γαστρεντερική διάτρηση	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ συχνές	Αυξήσεις στα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης, κυρίως ήπιες έως μέτριες.
	Συχνές	Αυξήσεις στα επίπεδα ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, κυρίως ήπιες έως μέτριες.
		Αυξήσεις στα επίπεδα ολικής χολερυθρίνης, κυρίως ήπιες έως μέτριες.
	Όχι συχνές	Ηπατίτιδα**
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Δερματικές αντιδράσεις, κυρίως ήπιο ή μέτριο (βαθμού CTC 1 ή 2) φλυκταινώδες εξάνθημα, ορισμένες φορές κνησμώδες και συνοδευόμενο από ξηροδερμία, συμπεριλαμβανομένου σκασμένου δέρματος, σε ερυθματώδη βάση.
		Διαταραχή των ονύχων Αλωπεκία
	Συχνές	Αλλεργικές αντιδράσεις (1,1%), συμπεριλαμβανομένων του αγγειοοιδήματος και της κνίδωσης.
		Σπάνιες
	Όχι συχνές	Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαιθησίας
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Ασυμπτωματικές αυξήσεις της κρεατινίνης αίματος στις εργαστηριακές εξετάσεις.
		Πρωτεϊνουρία
		Κυστίτιδα
	Σπάνιες	Αιμορραγική κυστίτιδα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Εξασθένιση, κυρίως ήπια (βαθμού CTC 1).
	Συχνές	Πυρεξία

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο φάρμακο που σχετίζονται με παθολογικές εργαστηριακές τιμές βασίζεται σε ασθενείς με μεταβολή κατά 2 ή περισσότερους CTC βαθμούς από την έναρξη στις αντίστοιχες εργαστηριακές παραμέτρους.

* Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να εκδηλωθεί σε συνδυασμό με άλλες καταστάσεις ξηρότητας (κυρίως δερματικές αντιδράσεις) που παρατηρούνται με τη γεφιτινίμη.

** Περιλαμβάνονται μεμονωμένες αναφορές ηπατικής ανεπάρκειας, οι οποίες σε ορισμένες περιπτώσεις είχαν θανατηφόρα έκβαση.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)

Στη μελέτη INTEREST, η συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων του τύπου της ILD ήταν 1,4% (10 ασθενείς) στην ομάδα της γεφιτινίμης έναντι 1,1% (8 ασθενείς) στην ομάδα της ντοσεταξέλης. Υπήρξε ένα θανατηφόρο συμβάν τύπου ILD, το οποίο εκδηλώθηκε σε ασθενή που λάμβανε γεφιτινίμη.

Στη μελέτη ISEL, η επίπτωση συμβάντων τύπου ILD στον συνολικό πληθυσμό ήταν περίπου 1% και στα δύο σκέλη θεραπείας. Τα περισσότερα από τα συμβάντα τύπου ILD που αναφέρθηκαν ήταν από ασθενείς Ασιατικής καταγωγής και η συχνότητα εμφάνισης της ILD στους ασθενείς Ασιατικής καταγωγής που λάμβαναν θεραπεία με γεφιτινίμη και εικονικό φάρμακο ήταν περίπου 3% και 4%, αντιστοίχως. Υπήρξε ένα θανατηφόρο συμβάν τύπου ILD, το οποίο εκδηλώθηκε σε έναν ασθενή που λάμβανε εικονικό φάρμακο.

Σε μία μελέτη παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του φαρμακευτικού προϊόντος στην αγορά στην Ιαπωνία (3350 ασθενείς), το αναφερόμενο ποσοστό συμβάντων τύπου ILD στους ασθενείς που λάμβαναν γεφιτινίμη ήταν 5,8%. Το ποσοστό των συμβάντων τύπου ILD με θανατηφόρο έκβαση ήταν 38,6%.

Σε μια ανοικτή κλινική μελέτη φάσης III (IPASS) σε 1217 ασθενείς, όπου συγκρίθηκε η γεφιτινίμη με τη διπλή χημειοθεραπεία carboplatin/paclitaxel ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε επιλεγμένους ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ στην Ασία, η επίπτωση των συμβάντων τύπου ILD ήταν 2,6% στο σκέλος θεραπείας με γεφιτινίμη έναντι 1,4% στο σκέλος θεραπείας με carboplatin/paclitaxel.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία σε περίπτωση υπερδοσολογίας με γεφιτινίμη. Ωστόσο, σε κλινικές μελέτες φάσης I, περιορισμένος αριθμός ασθενών υποβλήθηκε σε θεραπεία με ημερήσιες δόσεις μέχρι 1000 mg. Παρατηρήθηκε αύξηση στη συχνότητα και στη βαρύτητα ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, κυρίως της διάρροιας και του δερματικού εξανθήματος. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με την υπερδοσολογία πρέπει να αντιμετωπίζονται συμπτωματικά, ιδιαίτερα η σοβαρή διάρροια πρέπει να αντιμετωπίζεται όπως ενδείκνυται κλινικά. Σε μία μελέτη, σε περιορισμένο αριθμό ασθενών χορηγήθηκε εβδομαδιαία θεραπεία με δόσεις από 1500 mg έως 3500 mg. Σε αυτή τη μελέτη η έκθεση στη γεφιτινίμη δεν αυξήθηκε με την αύξηση της δόσης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κυρίως ήπιας έως μέτριας βαρύτητας και ήταν σε συμφωνία με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της γεφιτινίμης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01EB01

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ο επιδερμικός αυξητικός παράγων (EGF) και ο υποδοχέας του [EGFR (HER1, ErbB1)] έχουν προσδιορισθεί ως οι κύριοι παράγοντες που κατευθύνουν τη διαδικασία της αύξησης και

πολλαπλασιασμού των φυσιολογικών και των καρκινικών κυττάρων. Οι ενεργοποιούμενες μεταλλάξεις του EGFR σε ένα καρκινικό κύτταρο αποτελούν σημαντικό παράγοντα στην προαγωγή της αύξησης των κυττάρων του όγκου, αναστέλλοντας την απόπτωση, αυξάνοντας την παραγωγή παραγόντων αγγειογένεσης και διευκολύνοντας τις διαδικασίες της μετάστασης.

Η γεφιτινίμη είναι ένας εκλεκτικός μικρός μοριακός αναστολέας του EGFR που έχει δράση κινάσης τυροσίνης και αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία για ασθενείς με όγκους με ενεργοποιημένες μεταλλάξεις στην περιοχή της κινάσης τυροσίνης του EGFR ανεξαρτήτως της γραμμής θεραπείας. Δεν έχει καταδειχθεί κλινικά σχετική δράση σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν όγκους αρνητικούς ως προς την μετάλλαξη EGFR.

Οι συχνά ενεργοποιούμενες μεταλλάξεις του EGFR (διαγραφές στο Εξώνιο 19' L858R) διαθέτουν εύρωστα δεδομένα ανταπόκρισης που υποστηρίζουν την ευαισθησία στη γεφιτινίμη. Για παράδειγμα, αναλογία κινδύνου (HR) για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη (95% CI) της τάξης του 0,489 (0,336, 0,710) για τη γεφιτινίμη έναντι της διπλής χημειοθεραπείας [WJTOG3405]. Τα δεδομένα ανταπόκρισης στη γεφιτινίμη είναι πιο περιορισμένα σε ασθενείς των οποίων οι όγκοι εκφράζουν τις λιγότερο συχνές μεταλλάξεις. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι G719X, L861Q και S768I αποτελούν μεταλλάξεις ευαισθητοποίησης και ότι η παρουσία μετάλλαξης T790M μόνο ή προσθηκών στο εξώνιο 20 μόνο, αποτελούν μηχανισμούς αντίστασης.

Ανθεκτικότητα

Οι περισσότεροι MMKP όγκοι με μεταλλάξεις ευαισθητοποίησης της κινάσης του EGFR τελικά αναπτύσσουν ανθεκτικότητα στη θεραπεία με γεφιτινίμη, με διάμεσο χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου 1 έτους. Σε περίπου 60% των περιπτώσεων, η ανθεκτικότητα συνδέεται με μία δευτερεύουσα μετάλλαξη T790M, για την οποία οι αναστολείς της κινάσης τυροσίνης του EGFR (EGFR TKI) με στόχο τη μετάλλαξη T790M μπορεί να θεωρηθούν ως η επιλογή επόμενης γραμμής θεραπείας. Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί ανθεκτικότητας που έχουν αναφερθεί μετά τη θεραπεία με παράγοντες αναστολής της σηματοδότησης EGFR περιλαμβάνουν: παράκαμψη σηματοδότησης, όπως η ενίσχυση του HER2 και MET γονιδίου και μεταλλάξεις PIK3CA. Έχει αναφερθεί επίσης φαινοτυπική αλλαγή στον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα στο 5 έως 10% των περιπτώσεων.

Κυκλοφορούν DNA του όγκου (ctDNA)

Στη μελέτη IFUM, η κατάσταση της μετάλλαξης προσδιορίστηκε σε δείγματα όγκου και σε δείγματα ctDNA προερχόμενα από πλάσμα, χρησιμοποιώντας το kit Therascreen EGFR RGQ PCR (Qiagen). Τόσο τα δείγματα ctDNA όσο και τα δείγματα όγκου ήταν αξιολογήσιμα για 652 ασθενείς από τους 1060 που εκτιμήθηκαν. Το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) των ασθενών που ήταν θετικοί στη μετάλλαξη στον όγκο και στο ctDNA ήταν 77% (95% CI: 66% έως 86%) και των ασθενών που ήταν θετικοί μόνο στη μετάλλαξη στον όγκο 60% (95% CI: 44% έως 74%).

Πίνακας 2 – Σύνοψη κατάστασης μετάλλαξης αναφοράς για τα δείγματα όγκου και ctDNA σε όλους τους αξιολογήσιμους και για τα δύο δείγματα ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προκαταρκτική αξιολόγηση

Μέτρηση	Ορισμός	Ποσοστό IFUM % (CI)	IFUM N
Ευαισθησία	Ποσοστό όγκων M+ που είναι M+ βάσει ctDNA	65,7 (55,8, 74,7)	105
Ειδικότητα	Ποσοστό όγκων M που είναι M βάσει ctDNA	99,8 (99,0, 100,0)	547

Τα δεδομένα αυτά συνάδουν με την προγραμματισμένη εκ των προτέρων διερευνητική ανάλυση υποομάδων της Ιαπωνίας της IPASS (Goto 2012). Στη συγκεκριμένη μελέτη για την ανάλυση μετάλλαξης EGFR χρησιμοποιήθηκε ctDNA προερχόμενο από τον ορό και όχι από το πλάσμα, χρησιμοποιώντας το kit ελέγχου μετάλλαξης EGFR Mutation Test Kit (DxS) (N=86). Στη συγκεκριμένη μελέτη, η ευαισθησία ήταν 43,1%, η ειδικότητα ήταν 100%.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Θεραπεία πρώτης γραμμής

Η τυχαιοποιημένη μελέτη IPASS φάσης III πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς στην Ασία¹ με προχωρημένο (βαθμού ΠΙΒ ή IV) ΜΜΚΠ της ιστολογίας του αδενοκαρκινώματος, οι οποίοι ήταν πρώην περιστασιακοί καπνιστές (σταμάτησαν το κάπνισμα >15 χρόνια πριν και κάπνιζαν <10 πακέτα-έτη) ή δεν κάπνιζαν (βλέπε Πίνακα 3).

¹Κίνα, Χονγκ Κονγκ, Ινδονησία, Ιαπωνία, Μαλαισία, Φιλιππίνες, Σιγκαπούρη, Ταϊβάν και Ταϊλάνδη.

Πίνακας 3 – Εκβάσεις αποτελεσματικότητας για τη γεφιτινίμη έναντι του συνδυασμού carboplatin/paclitaxel από τη μελέτη IPASS

Πληθυσμός	N	Ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης και 95% CI για τη διαφορά μεταξύ των θεραπειών ^α	Πρωτεύον τελικό σημείο Επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) ^{α,β}	Συνολική επιβίωση ^{α,β}
Συνολικός	1217	43,0% έναντι 32,2% [5,3%, 16,1%]	HR 0,74 [0,65, 0,85] 5,7 m έναντι 5,8 m p<0,0001	HR 0,90 [0,79, 1,02] 18,8 m έναντι 17,4 m p=0,1087
Θετικός για μετάλλαξη EGFR	261	71,2% έναντι 47,3% [12,0%, 34,9%]	HR 0,48 [0,36, 0,64] 9,5 m έναντι 6,3 m p<0,0001	HR 1,00 [0,76, 1,33] 21,6 m έναντι 21,9 m
Αρνητικός για μετάλλαξη EGFR	176	1,1% έναντι 23,5% [-32,5%, -13,3%]	HR 2,85 [2,05, 3,98] 1,5 m έναντι 5,5 m p<0,0001	HR 1,18 [0,86, 1,63] 11,2 m έναντι 12,7 m
Άγνωστη κατάσταση μετάλλαξης EGFR	780	43,3% έναντι 29,2% [7,3%, 20,6%]	HR 0,68 [0,58 έως 0,81] 6,6 m έναντι 5,8 m p<0,0001	HR 0,82 [0,70 έως 0,96] 18,9 m έναντι 17,2 m

α Οι τιμές που παρουσιάζονται αφορούν την γεφιτινίμη έναντι του συνδυασμού carboplatin/paclitaxel.

β το «m» σημαίνει διάμεσες τιμές σε μήνες. Οι αριθμοί σε αγκύλες είναι τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% για την HR

N Αριθμός τυχαιοποιημένων ασθενών.

HR Αναλογία κινδύνου (οι αναλογίες κινδύνου <1 ευνοούν τη γεφιτινίμη)

Οι εκβάσεις της ποιότητας ζωής διέφεραν ανάλογα με την κατάσταση της μετάλλαξης του EGFR. Στους ασθενείς που ήταν θετικοί για μετάλλαξη EGFR, σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με γεφιτινίμη εμφάνισαν βελτίωση στην ποιότητα ζωής και στα συμπτώματα του καρκίνου του πνεύμονα έναντι του carboplatin/paclitaxel (βλέπε Πίνακα 4).

Πίνακας 4 – Εκβάσεις ποιότητας ζωής για τη γεφιτινίμη έναντι του συνδυασμού carboplatin/paclitaxel από τη μελέτη IPASS

Πληθυσμός	N	Ποσοστό βελτίωσης της QoL κατά FACT L ^α %	Ποσοστό βελτίωσης των συμπτωμάτων κατά LCS ^α %
Συνολικός	1151	(48,0% έναντι 40,8%) p=0,0148	(51,5% έναντι 48,5%) p=0,3037
Θετικός για μετάλλαξη EGFR	259	(70,2% έναντι 44,5%) p<0,0001	(75,6% έναντι 53,9%) p=0,0003
Αρνητικός για μετάλλαξη EGFR	169	(14,6% έναντι 36,3%) p=0,0021	(20,2% έναντι 47,5%) p=0,0002

Τα ενδεικτικά αποτελέσματα της μελέτης υποστήριζαν τα αποτελέσματα FACT L και LCS	
α	Οι τιμές που παρουσιάζονται αφορούν την γεφιτινίμη έναντι του συνδυασμού carboplatin/paclitaxel.
N	Αριθμός ασθενών αξιολογήσιμων για αναλύσεις της ποιότητας ζωής.
QoL	Ποιότητα ζωής.
FACT L	Λειτουργική εκτίμηση της αντικαρκινικής θεραπείας – Πνεύμονας.
LSC	Υποκλίμακα καρκίνου του πνεύμονα.

Στη μελέτη IPASS, η γεφιτινίμη παρουσίασε ανωτερότητα ως προς την επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS), το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), την ποιότητα ζωής (QoL) και την ανακούφιση από τα συμπτώματα χωρίς σημαντική διαφορά στη συνολική επιβίωση συγκριτικά με τον συνδυασμό carboplatin/paclitaxel σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ, στους όγκους των οποίων υπήρχαν ενεργοποιούμενες μεταλλάξεις της κινάσης τυροσίνης του EGFR.

Ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία

Η τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III INTEREST πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ, οι οποίοι στο παρελθόν είχαν λάβει χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα. Στον συνολικό πληθυσμό, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ γεφιτινίμης και docetaxel (75 mg/m²) για τη συνολική επιβίωση, την επιβίωση χωρίς εξέλιξη και το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (βλέπε πίνακα 5).

Πίνακας 5 – Εκβάσεις αποτελεσματικότητας για τη γεφιτινίμη έναντι του docetaxel από τη μελέτη INTEREST

Πληθυσμός	N	Ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης και 95% CI για τη διαφορά μεταξύ των θεραπειών ^α	Επιβίωση χωρίς εξέλιξη ^{α,β}	Πρωτεύον τελικό σημείο Συνολική επιβίωση ^{α,β}
Συνολικός	1466	9,1% έναντι 7,6% [-1,5%, 4,5%]	HR 1,04 [0,93, 1,18] 2,2 m έναντι 2,7 m p=0,4658	HR 1,020 [0,905, 1,150] 7,6 m έναντι 8,0 m p=0,7332
Θετικός για μετάλλαξη EGFR	44	42,1% έναντι 21,1% [-8,2%, 46,0%]	HR 0,16 [0,05, 0,49] 7,0 m έναντι 4,1 m p=0,0012	HR 0,83 [0,41, 1,67] 14,2 m έναντι 16,6 m p=0,6043
Αρνητικός για μετάλλαξη EGFR	253	6,6% έναντι 9,8% [-10,5%, 4,4%]	HR 1,24 [0,94, 1,64] 1,7 m έναντι 2,6 m p=0,1353	HR 1,02 [0,78, 1,33] 6,4 m έναντι 6,0 m p=0,9131
Ασιάτες ^γ	323	19,7% έναντι 8,7% [3,1%, 19,2%]	HR 0,83 [0,64, 1,08] 2,9 m έναντι 2,8 m p=0,1746	HR 1,04 [0,80, 1,35] 10,4 m έναντι 12,2 m p=0,7711
Μη Ασιάτες	1143	6,2% έναντι 7,3% [-4,3%, 2,0%]	HR 1,12 [0,98, 1,28] 2,0 m έναντι 2,7 m p=0,1041	HR 1,01 [0,89, 1,14] 6,9 m έναντι 6,9 m p=0,9259

α Οι τιμές που παρουσιάζονται αφορούν την γεφιτινίμη έναντι του docetaxel.

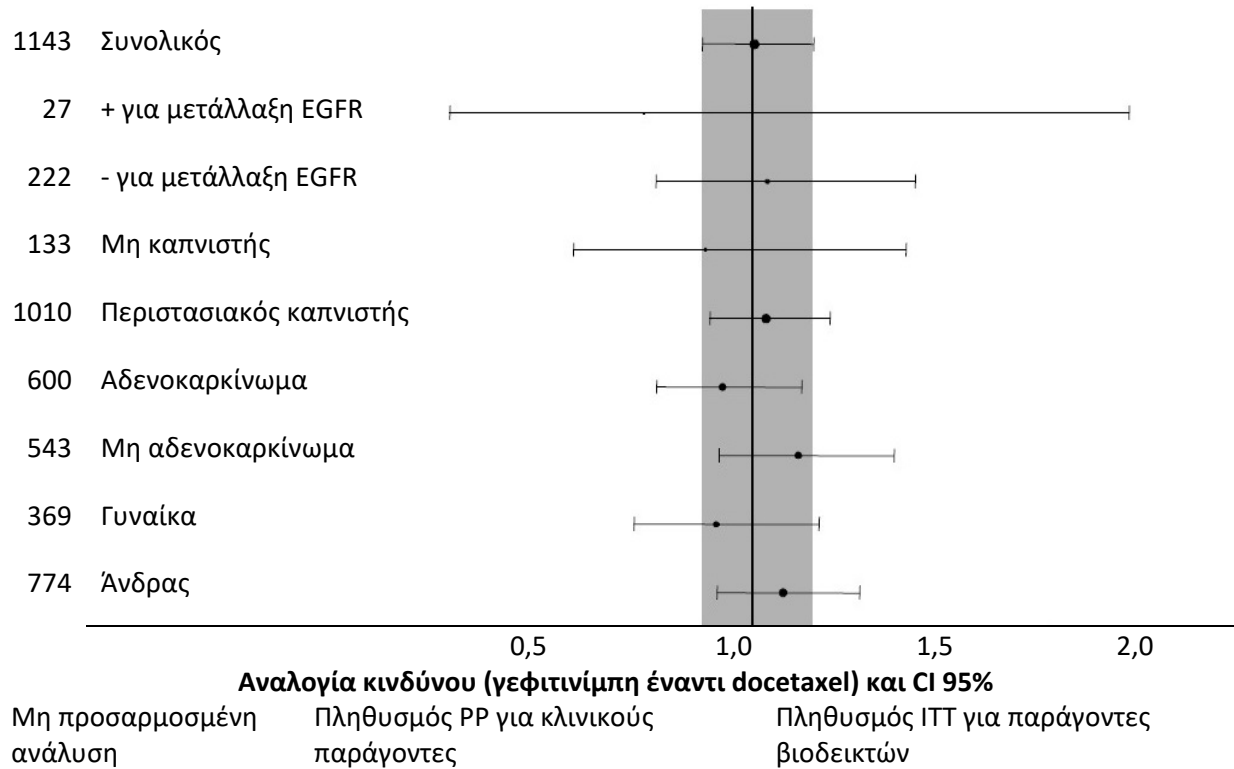
β το «m» σημαίνει διάμεσες τιμές σε μήνες. Οι αριθμοί σε αγκύλες είναι τα διαστήματα

- εμπιστοσύνης 96% για την HR της συνολικής επιβίωσης στον συνολικό πληθυσμό ή, διαφορετικά, τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% για την HR
- γ Διάστημα εμπιστοσύνης εντελώς κάτω του περιθωρίου μη κατωτερότητας 1,154
- N Αριθμός τυχαιοποιημένων ασθενών.
- HR Αναλογία κινδύνου (οι αναλογίες κινδύνου <1 ευνοούν τη γεφτινίμητη)

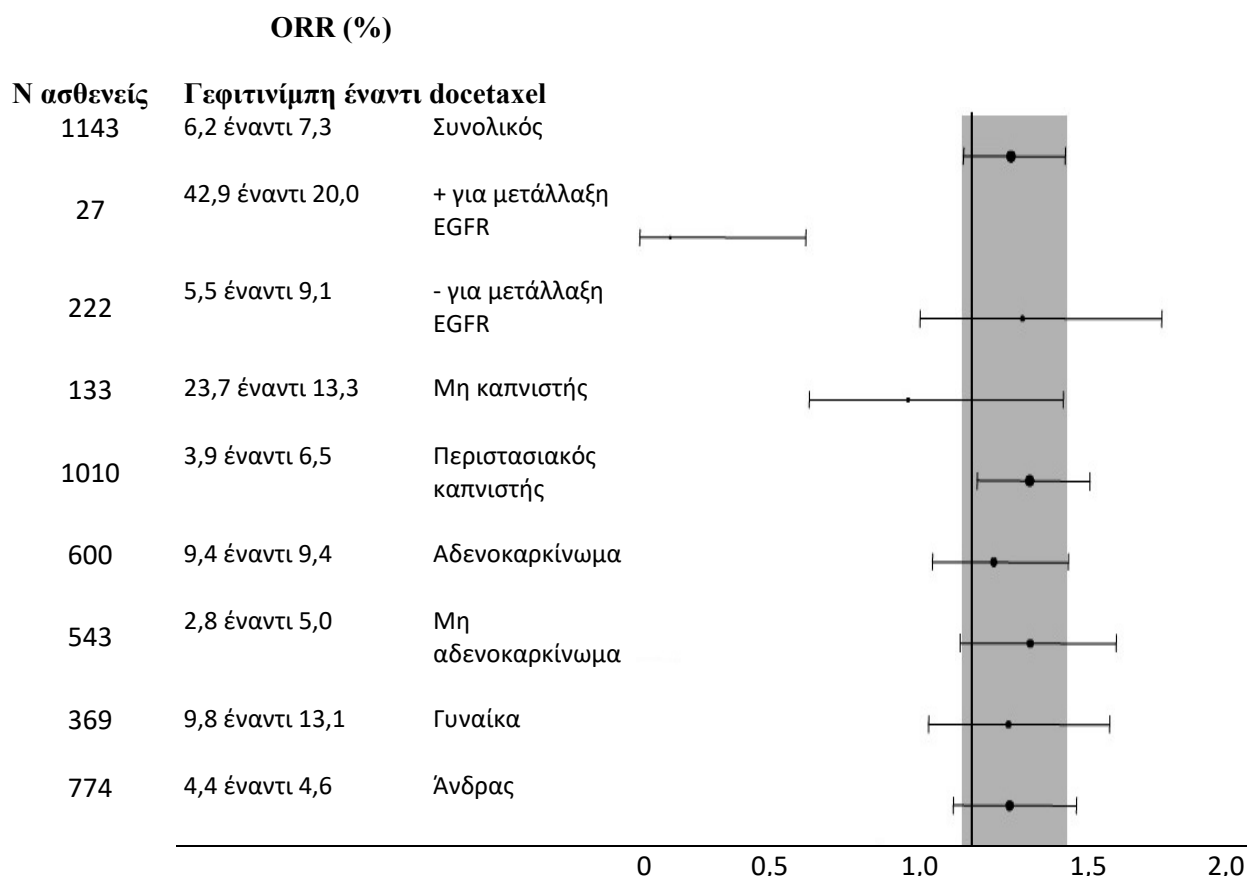
Εικόνες 1 και 2 – Εκβάσεις αποτελεσματικότητας σε υποομάδες μη Ασιατών ασθενών στη μελέτη INTEREST (N ασθενείς = Αριθμός τυχαιοποιημένων ασθενών)

Συνολική επιβίωση

N ασθενείς



Επιβίωση χωρίς εξέλιξη



Αναλογία κινδύνου (γεφιτινίμπη έναντι docetaxel) και CI 95%

Μη προσαρμοσμένη ανάλυση Πληθυσμός EFR

Η τυχαιοποιημένη μελέτη ISEL φάσης III, πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ που είχαν λάβει 1 ή 2 προηγούμενα σχήματα χημειοθεραπείας και ήταν ανθεκτικοί ή εμφάνιζαν δυσανεξία στο πιο πρόσφατο δοσολογικό τους σχήμα. Η γεφιτινίμπη συν βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο συν βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα. Η γεφιτινίμπη δεν παρέτεινε την επιβίωση στον συνολικό πληθυσμό. Οι εκβάσεις επιβίωσης διέφεραν κατά την κατάσταση καπνίσματος και την εθνικότητα (βλέπε Πίνακα 6).

Πίνακας 6 Εκβάσεις αποτελεσματικότητας για τη γεφιτινίμπη έναντι εικονικού φαρμάκου από τη μελέτη ISEL

Πληθυσμός	N	Ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης και 95% CI για τη διαφορά μεταξύ των θεραπειών ^α	Χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας ^{α, β}	Πρωτεύον τελικό σημείο Συνολική επιβίωση ^{α, β, γ}
Συνολικός	1692	8,0% έναντι 1,3% [4,7%, 8,8%]	HR 0,82 [0,73, 0,92] 3,0 m έναντι 2,6 m p=0,0006	HR 0,89 [0,77, 1,02] 5,6 m έναντι 5,1 m p=0,0871

Θετικός για μετάλλαξη EGFR	26	37,5% έναντι 0% [-15,1%, 61,4%]	HR 0,79 [0,20, 3,12] 10,8 m έναντι 3,8m p=0,7382	HR NC NR έναντι 4,3 m
Αρνητικός για μετάλλαξη EGFR	189	2,6% έναντι 0% [-5,6%, 7,3%]	HR 1,10 [0,78, 1,56] 2,0 m έναντι 2,6 m p=0,5771	HR 1,16 [0,79, 1,72] 3,7 m έναντι 5,9 m p=0,4449
Μη καπνιστής	375	18,1% έναντι 0% [12,3%, 24,0%]	HR 0,55 [0,42, 0,72] 5,6 m έναντι 2,8 m p<0,0001	HR 0,67 [0,49, 0,92] 8,9 m έναντι 6,1 m p=0,0124
Περιστασιακός καπνιστής	1317	5,3% έναντι 1,6% [1,4%, 5,7%]	HR 0,89 [0,78, 1,01] 2,7 m έναντι 2,6 m p=0,0707	HR 0,92 [0,79, 1,06] 5,0 m έναντι 4,9 m p=0,2420
Ασιάτες ^δ	342	12,4% έναντι 2,1% [4,0%, 15,8%]	HR 0,69 [0,52, 0,91] 4,4 m έναντι 2,2 m p=0,0084	HR 0,66 [0,48, 0,91] 9,5 m έναντι 5,5 m p=0,0100
Μη Ασιάτες	1350	6,8% έναντι 1,0% [3,5%, 7,9%]	HR 0,86 [0,76, 0,98] 2,9 m έναντι 2,7 m p=0,0197	HR 0,92 [0,80, 1,07] 5,2 m έναντι 5,1 m p=0,2942

- α Οι τιμές που παρουσιάζονται αφορούν την γεφιτινίμη έναντι του εικονικού φαρμάκου.
- β το «m» σημαίνει διάμεσες τιμές σε μήνες. Οι αριθμοί σε αγκύλες είναι τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% για την HR.
- γ Στρωματοποιημένη δοκιμασία λογαριθμικής κατάταξης για τον συνολικό πληθυσμό, διαφορετικά μοντέλο αναλογικών κινδύνων Cox.
- δ Η Ασιατική εθνικότητα δεν περιλαμβάνει τους ασθενείς Ινδικής καταγωγής και αναφέρεται στη φυλετική καταγωγή μιας ομάδας ασθενών και όχι απαραίτητα στον τόπο γέννησής τους.
- N Αριθμός τυχαιοποιημένων ασθενών.
- NC Δεν έχει υπολογιστεί για την HR συνολικής επιβίωσης, καθώς ο αριθμός των συμβάντων είναι υπερβολικά μικρός.
- NR Δεν επιτεύχθηκε.
- HR Αναλογία κινδύνου (οι αναλογίες κινδύνου <1 ευνοούν τη γεφιτινίμη).

Η μελέτη IFUM ήταν μία ενός σκέλους, πολυκεντρική μελέτη που διεξήχθη σε Καυκάσιους ασθενείς (n=106) με MMΚΠ, θετικούς στην ενεργοποιούμενη μετάλλαξη του EGFR, για να επιβεβαιώσει ότι η δράση της γεφιτινίμης είναι παρόμοια σε Καυκάσιους και Ασιατικούς πληθυσμούς. Το ORR σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή ήταν 70% και η διάμεση PFS ήταν 9,7 μήνες. Τα στοιχεία αυτά είναι παρόμοια με εκείνα που αναφέρθηκαν στη μελέτη IPASS.

Κατάσταση μετάλλαξης EGFR και κλινικά χαρακτηριστικά

Τα κλινικά χαρακτηριστικά των μη καπνιστών, της ιστολογίας του αδενοκαρκινώματος και του γυναικείου φύλου έχει καταδειχθεί ότι συνιστούν ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες της θετικής κατάστασης μετάλλαξης EGFR σε μια πολυμεταβλητή ανάλυση 786 Καυκασίων ασθενών από μελέτες της γεφιτινίμης* (βλέπε Πίνακα 7). Οι ασθενείς Ασιατικής καταγωγής έχουν επίσης υψηλότερη επίπτωση όγκων θετικών στις μεταλλάξεις του EGFR.

Πίνακας 7 – Σύνοψη της λογιστικής πολυμεταβλητής ανάλυσης παλινδρόμησης για τον προσδιορισμό παραγόντων που αποτέλεσαν ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες για την παρουσία μεταλλάξεων του EGFR σε 786 Καυκάσιους ασθενείς*

Παράγοντες που αποτέλεσαν προγνωστικούς δείκτες για την παρουσία μετάλλαξης του EGFR	Τιμή p	Πιθανότητα μετάλλαξης του EGFR	Θετική προγνωστική τιμή [9,5% του συνολικού πληθυσμού είναι θετικοί για μετάλλαξη του EGFR (M+)]
Κατάσταση καπνίσματος	<0,0001	6,5 φορές υψηλότερη στους μη καπνιστές σε σχέση με τους περιστασιακούς καπνιστές	28/70 (40%) μη καπνιστές είναι M+. 47/716 (7%) περιστασιακούς καπνιστές είναι M+.
Ιστολογία	<0,0001	4,4 φορές υψηλότερη στο αδενοκαρκίνωμα σε σχέση με το μη αδενοκαρκίνωμα	63/396 (16%) ασθενείς με ιστολογία αδενοκαρκινώματος είναι M+. 12/390 (3%) ασθενείς με ιστολογία μη αδενοκαρκινώματος είναι M+.
Φύλο	0,0397	1,7 φορές υψηλότερη στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες	40/235 (17%) γυναίκες είναι M+. 35/551 (6%) άνδρες είναι M+.

*από τις παρακάτω μελέτες: INTEREST, ISEL, INTACT 1 και 2, IDEAL 1 και 2, INVITE

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση της γεφιτινίμης, η απορρόφηση είναι σχετικά βραδεία και οι μέγιστες συγκεντρώσεις της γεφιτινίμης στο πλάσμα συνήθως παρατηρούνται 3 έως 7 ώρες μετά τη χορήγηση. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 59% σε ασθενείς με καρκίνο. Η έκθεση στη γεφιτινίμη δεν αλλάζει σημαντικά με τη λήψη τροφής. Σε μία μελέτη σε υγιείς εθελοντές όπου το pH του στομάχου διατηρήθηκε άνω του pH 5, η έκθεση στη γεφιτινίμη μειώθηκε κατά 47%, πιθανόν εξαιτίας της επηρεασμένης διαλυτότητας της γεφιτινίμης στο στομάχι (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Κατανομή

Η γεφιτινίμη διαθέτει μέσο όγκο κατανομής στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση 1400 l, κάτι που υποδεικνύει εκτεταμένη κατανομή στους ιστούς. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 90%. Η γεφιτινίμη συνδέεται με τη λευκωματίνη ορού και την άλφα 1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη.

In vitro δεδομένα υποδεικνύουν ότι η γεφιτινίμη είναι ένα υπόστρωμα για την μεταφορική πρωτεΐνη της μεμβράνης Pg-p.

Βιομετασχηματισμός

In vitro δεδομένα υποδεικνύουν ότι το CYP3A4 και το CYP2D6 είναι τα κύρια ισοένζυμα του P450 που εμπλέκονται στον οξειδωτικό μεταβολισμό της γεφιτινίμης.

In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι η γεφιτινίμη έχει περιορισμένη δυνατότητα αναστολής του CYP2D6. Η γεφιτινίμη δεν φαίνεται να παρουσιάζει δράση επαγωγής ενζύμων σε μελέτες σε ζώα και δεν παρουσιάζει καμία σημαντική αναστολή (*in vitro*) οποιουδήποτε από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450.

Η γεφιτινίμη μεταβολίζεται εκτεταμένα στον άνθρωπο. Πέντε μεταβολίτες έχουν προσδιορισθεί πλήρως σε επιχρίσματα κοπράνων και 8 μεταβολίτες στο πλάσμα. Ο κύριος μεταβολίτης που ταυτοποιήθηκε ήταν η Ο-διμεθυλο-γεφιτινίμη, η οποία ήταν 14 φορές λιγότερο ισχυρή από τη γεφιτινίμη στην αναστολή της ενεργοποιούμενης από τον EGFR κυτταρικής αύξησης και δεν

ασκούσε καμία ανασταλτική δράση στην αύξηση των καρκινικών κυττάρων σε ποντικούς. Επομένως δεν θεωρείται πιθανόν να συνεργεί στην κλινική δράση της γεφτινίμης.

In vitro έχει αποδειχθεί ότι ο σχηματισμός της Ο-διμεθυλο-γεφτινίμης πραγματοποιείται μέσω του CYP2D6. Ο ρόλος του CYP2D6 στην μεταβολική κάθαρση της γεφτινίμης έχει εκτιμηθεί σε κλινική μελέτη σε υγιείς εθελοντές για τους οποίους είχε προσδιοριστεί ο γονότυπος για κατάσταση CYP2D6. Σε άτομα με πτωχό μεταβολισμό, δεν προσδιορίστηκαν μετρήσιμα επίπεδα της Ο-διμεθυλο γεφτινίμης. Τα επίπεδα έκθεσης στη γεφτινίμη τα οποία επιτεύχθηκαν τόσο σε άτομα με εκτεταμένο όσο και σε άτομα με πτωχό μεταβολισμό ήταν ευρέα και αλληλοεπικαλύπτονταν αλλά η μέση έκθεση στη γεφτινίμη ήταν διπλάσια στην ομάδα των ασθενών με τον πτωχό μεταβολισμό. Οι υψηλότερες μέσες εκθέσεις οι οποίες μπορούσαν να επιτευχθούν στα άτομα χωρίς ενεργό CYP2D6 μπορεί να είναι κλινικά σημαντικές δεδομένου ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με τη δόση και την έκθεση.

Αποβολή

Η γεφτινίμη απεκκρίνεται κυρίως με τη μορφή μεταβολιτών δια των κοπράνων, ενώ η νεφρική απέκκριση της γεφτινίμης και των μεταβολιτών της αντιστοιχούν σε λιγότερο από το 4% της χορηγούμενης δόσης.

Η συνολική κάθαρση της γεφτινίμης στο πλάσμα είναι περίπου 500 ml/min και η μέση τελική ημίσεια ζωή στο πλάσμα είναι 41 ώρες σε ασθενείς με καρκίνο. Η χορήγηση της γεφτινίμης μία φορά την ημέρα οδηγεί σε αύξηση της συσσώρευσης κατά 2 έως 8 φορές, με έκθεση σε σταθερή κατάσταση που επιτυγχάνεται μετά από 7 έως 10 δόσεις. Σε σταθερή κατάσταση, οι συγκεντρώσεις στην κυκλοφορία του πλάσματος συνήθως διατηρούνται και είναι 2 έως 3 φορές μεγαλύτερες σε διάστημα 24 ωρών μεταξύ των δόσεων.

Ειδικοί πληθυσμοί

Από αναλύσεις δεδομένων φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με καρκίνο δεν προσδιορίστηκε καμία συσχέτιση μεταξύ της προβλεπόμενης ελάχιστης συγκέντρωσης σε σταθερή κατάσταση και της ηλικίας, του σωματικού βάρους, του φύλου, της εθνικότητας ή της κάθαρσης κρεατινίνης των ασθενών (άνω των 20 ml/min).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μία ανοικτή μελέτη φάσης I, με χορήγηση εφάπαξ δόσης γεφτινίμης 250 mg σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία εξαιτίας της κίρρωσης (σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Child-Pugh), παρατηρήθηκε αύξηση στην έκθεση σε όλες τις ομάδες σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Στους ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία παρατηρήθηκε κατά μέσο όρο αύξηση της έκθεσης στη γεφτινίμη κατά 3,1 φορές. Κανείς από τους ασθενείς δεν είχε καρκίνο, όλοι είχαν κίρρωση και ορισμένοι είχαν ηπατίτιδα. Αυτή η αύξηση στην έκθεση μπορεί να είναι κλινικά σημαντική, δεδομένου ότι οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις σχετίζονται με την δόση και την έκθεση στη γεφτινίμη.

Η γεφτινίμη εκτιμήθηκε σε κλινική μελέτη η οποία διεξήχθη σε 41 ασθενείς με συμπαγείς όγκους και φυσιολογική ηπατική λειτουργία, ή μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (που κατατάσσεται σύμφωνα με τους βαθμούς CTC (Συνήθων Κριτηρίων Τοξικότητας) με βάση τις παραμέτρους AST, αλκαλική φωσφατάση και χολερυθρίνη) εξαιτίας ηπατικών μεταστάσεων. Αποδείχθηκε ότι μετά από ημερήσια χορήγηση 250 mg γεφτινίμης, ο χρόνος μέχρι την επίτευξη σταθερής κατάστασης, η συνολική κάθαρση στο πλάσμα (C_{max}SS) και η έκθεση σε σταθερή κατάσταση (AUC₂₄SS) ήταν παρόμοια για τις ομάδες με φυσιολογική ηπατική λειτουργία και μετρίως βεβαρημένη ηπατική λειτουργία. Δεδομένα από 4 ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία εξαιτίας ηπατικών μεταστάσεων υπέδειξαν ότι οι εκθέσεις σε σταθερή κατάσταση στους ασθενείς αυτούς είναι επίσης παρόμοιες με εκείνες σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα, σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα επίπεδα κλινικής έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση ήταν οι εξής:

- Ατροφία των επιθηλίων του κερατοειδούς και θολώσεις του κερατοειδούς
- Νέκρωση των νεφρικών θηλών
- Ηπατοκυτταρική νέκρωση και διήθηση από ηωσινόφιλα, μακροφάγα, κολλοειδικά κύτταρα.

Δεδομένα από μη κλινικές (*in vitro*) μελέτες υποδεικνύουν ότι η γεφιτινίμη έχει τη δυνατότητα αναστολής της διαδικασίας καρδιακής επαναπόλωσης του δυναμικού καρδιακής δράσης (π.χ. διάστημα QT). Η κλινική εμπειρία δεν έδειξε αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της παράτασης του διαστήματος QT και της γεφιτινίμης.

Μείωση στη γονιμότητα των θηλυκών παρατηρήθηκε σε αρουραίους με δόση 20 mg/kg/ημέρα.

Δημοσιευμένες μελέτες έδειξαν ότι σε γενετικά τροποποιημένα ποντίκια, στα οποία δεν υπάρχει έκφραση του EGFR, παρατηρούνται ελλείμματα στην ανάπτυξη, που σχετίζονται με την ανωριμότητα του επιθηλίου σε διάφορα όργανα, συμπεριλαμβανομένων του δέρματος, του γαστρεντερικού σωλήνα και των πνευμόνων. Όταν η γεφιτινίμη χορηγήθηκε σε αρουραίους κατά την οργανογένεση, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου στην υψηλότερη δόση (30 mg/kg/ημέρα). Ωστόσο, σε κουνέλια, παρατηρήθηκε μείωση του βάρους του εμβρύου σε δόση 20 mg/kg/ημέρα και άνω. Δεν παρατηρήθηκαν δυσμορφίες που να σχετίζονται με την ουσία σε άλλα είδη ζώων. Όταν χορηγήθηκε σε αρουραίους καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης και του τοκετού, παρατηρήθηκε μείωση στην επιβίωση των νεογνών στη δόση των 20 mg/kg/ημέρα.

Μετά την από του στόματος χορήγηση ραδιοσημασμένης με C 14 γεφιτινίμης σε αρουραίους κατά τη διάρκεια του θηλασμού, 14 ημέρες μετά τον τοκετό, οι συγκεντρώσεις της ραδιενέργειας στο γάλα ήταν 11 έως 19 φορές μεγαλύτερες απ' ό,τι στην κυκλοφορία του αίματος.

Η γεφιτινίμη δεν έδειξε γονοτοξικότητα.

Μία μελέτη καρκινογένεσης 2 ετών σε αρουραίους οδήγησε σε μικρή αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ηπατοκυτταρικών αδενωμάτων τόσο σε αρσενικούς όσο και σε θηλυκούς αρουραίους και σε μεσεντερικά αιμαγγειοσάρκωματα των λεμφαδένων σε θηλυκούς αρουραίους στην υψηλότερη δόση (10 mg/kg/ημέρα) μόνο. Τα ηπατοκυτταρικά αδενώματα παρατηρήθηκαν επίσης σε μία μελέτη ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης διάρκειας 2 ετών σε ποντικούς, όπου αποδείχθηκε μία μικρή αύξηση της συχνότητας εμφάνισης του ευρήματος αυτού σε αρσενικούς ποντικούς με τη μέση δόση, καθώς και στους αρσενικούς αλλά και στους θηλυκούς ποντικούς με την υψηλότερη δόση. Τα ευρήματα ήταν στατιστικής σημασίας για τους θηλυκούς ποντικούς αλλά όχι για τους αρσενικούς.

Σε επίπεδα μη επίδρασης, τόσο σε ποντικούς όσο και σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκε περιθώριο κλινικής έκθεσης. Η κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών είναι άγνωστη.

Τα αποτελέσματα μιας *in vitro* μελέτης φωτοτοξικότητας κατέδειξαν ότι η γεφιτινίμη μπορεί να έχει ενδεχόμενη φωτοτοξική δράση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου

Μονοϋδρική λακτόζη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (101)

Κροσποβιδόνη (Τύπου Α)

Ποβιδόνη (Κ30)

Λαουρυλοθειικό νάτριο
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη δισκίου

Πολυβινυλαλκοόλη (E1203)
Μακρογόλη 4000 (E1521)
Τάλκης (E553b)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E172)
Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες (blister) από PVC/PVDC/αλουμίνιο σε κουτιά που περιέχουν 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Διάτρητες κυψέλες (blister) μονάδων δόσης από PVC/PVDC/αλουμίνιο σε κουτιά που περιέχουν 30×1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Οι κυψέλες (blister) μπορεί να παρέχονται συσκευασμένες σε φακελίσκους αλουμινίου.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Σεπτεμβρίου 2018

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Ardena Pamplona S.L.
Polígono Mocholí
C/ Noáin, N° 1
31110 Noáin (Navarra)
Ισπανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας PSUR και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Gefitinib Mylan 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
γεφιτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 250 mg γεφιτινίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 × 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

gefitinib mylan 250 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Gefitinib Mylan 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
γεφτινίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Gefitinib Mylan 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία γεφτινίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΔΙΑΤΡΗΤΗ ΚΥΨΕΛΗ (BLISTER) ΜΟΝΑΔΑΣ ΔΟΣΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Gefitinib Mylan 250 mg δισκία
γεφτινίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Gefitinib Mylan 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία γεφιτινίμπη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Gefitinib Mylan και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Gefitinib Mylan
3. Πώς να πάρετε το Gefitinib Mylan
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Gefitinib Mylan
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Gefitinib Mylan και ποια είναι η χρήση του

Το Gefitinib Mylan περιέχει τη δραστική ουσία γεφιτινίμπη, η οποία εμποδίζει τη δράση μιας πρωτεΐνης, η οποία ονομάζεται «υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα» (EGFR). Η πρωτεΐνη αυτή εμπλέκεται στην αύξηση και εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων.

Το Gefitinib Mylan χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Ο καρκίνος αυτού του είδους είναι η ασθένεια στην οποία κακοήθη (καρκινικά) κύτταρα σχηματίζονται στους ιστούς του πνεύμονα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Gefitinib Mylan

Μην πάρετε το Gefitinib Mylan:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη γεφιτινίμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- αν θηλάζετε.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Gefitinib Mylan

- αν παρουσιάσατε ποτέ άλλα προβλήματα με τους πνεύμονές σας. Ορισμένα προβλήματα των πνευμόνων μπορεί να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Gefitinib Mylan.
- αν είχατε ποτέ πρόβλημα με το ήπαρ σας.
- αν είχατε ποτέ προβλήματα με το στομάχι σας (διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα)

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε αφυδάτωση ή οφθαλμικά προβλήματα ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο (βλ. παράγραφο 4).

Παιδιά και έφηβοι

Το Gefitinib Mylan δεν ενδείκνυται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Gefitinib Mylan

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα καθώς μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης της γεφιτινίμπης:

- Φαινυτοΐνη ή καρβαμαζεπίνη (για την επιληψία).
- Ριφαμπικίνη (για τη φυματίωση).
- Ιτρακοναζόλη (για τις μυκητιασικές λοιμώξεις).
- Βαρβιτουρικά (ένα είδος φαρμάκου που χρησιμοποιείται για προβλήματα με τον ύπνο).
- Φυτικά σκευάσματα που περιέχουν St. John's wort (*Hypericum perforatum*, χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη και το άγχος).
- Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, H₂ ανταγωνιστές και αντιόξινα (για έλκη, δυσπεψία, καούρα και για τη μείωση των οξέων του στομάχου).
- Βαρφαρίνη (ένα φάρμακο που καλείται «από του στόματος αντιπηκτικό» για την πρόληψη των θρόμβων αίματος). Αν παίρνετε ένα φάρμακο που περιέχει αυτή τη δραστική ουσία, ο γιατρός σας μπορεί να πρέπει να διεξάγει συχνότερα αιματολογικές εξετάσεις.

Αν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς ή αν δεν είστε βέβαιος, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Gefitinib Mylan.

Κύηση και θηλασμός

Μιλήστε στον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο αν είστε έγκυος, μπορεί να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε.

Συνιστάται να αποφύγετε να μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο επειδή το Gefitinib Mylan θα μπορούσε να βλάψει το βρέφος σας.

Μην πάρετε το Gefitinib Mylan αν θηλάζετε. Αυτό είναι για την ασφάλεια του μωρού σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μπορεί να αισθανθείτε αδυναμία ενώ παίρνετε θεραπεία με το φάρμακο αυτό. Αν συμβεί κάτι τέτοιο, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα.

Το Gefitinib Mylan περιέχει λακτόζη

Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το Gefitinib Mylan περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο».

3. Πώς να πάρετε το Gefitinib Mylan

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

- Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο 250 mg την ημέρα.
- Να παίρνετε το δισκίο περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα.
- Το δισκίο πρέπει να καταπίνεται με λίγο νερό, με ή χωρίς τροφή.
- Μην παίρνετε αντιόξινα (για να μειωθεί το επίπεδο οξέων του στομάχου) 2 ώρες πριν ή 1 ώρα αφού πάρετε το Gefitinib Mylan.

Αν έχετε δυσκολία στην κατάποση του δισκίου, διασπείρετέ το σε μισό ποτήρι νερό (χωρίς ανθρακικό). Μην χρησιμοποιείτε κανένα άλλο υγρό. Μην σπάτε το δισκίο. Ανακατέψτε το νερό μέχρι να διασπαρεί το δισκίο. Γι' αυτό μπορεί να χρειαστούν μέχρι 20 λεπτά. Πιείτε το υγρό αμέσως.

Για να βεβαιωθείτε ότι έχετε πιεί όλο το φάρμακο, ξεπλύνετε το ποτήρι πολύ καλά με μισό ποτήρι νερό και πιείτε το.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Gefitinib Mylan από την κανονική

Εάν πήρατε περισσότερα δισκία απ' ό,τι πρέπει, μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αμέσως.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Gefitinib Mylan

Το τι γίνεται αν ξεχάσατε να πάρετε ένα δισκίο, εξαρτάται από το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μέχρι την επόμενη δόση σας.

- Εάν απαιτούνται 12 ώρες ή περισσότερες μέχρι την επόμενη δόση: πάρτε τη δόση που παραλείψατε μόλις το θυμηθείτε. Στη συνέχεια πάρτε την επόμενη δόση όπως συνήθως.
- Εάν μένουν λιγότερες από 12 ώρες μέχρι την επόμενη δόση σας: Παραλείψτε το δισκίο που ξεχάσατε. Στη συνέχεια πάρτε το επόμενο δισκίο στην συνήθη σας ώρα.

Μην πάρετε διπλή δόση (δύο δισκία ταυτόχρονα) για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες – μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:

- Αλλεργική αντίδραση (συχνή), ιδιαίτερα αν τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή του φάρυγγα, δυσκολία στην κατάποση, κνίδωση, κνιδωτικό εξάνθημα και δυσκολία στην αναπνοή.
- Σοβαρό λαχάνιασμα ή αιφνίδια επιδείνωση του λαχανιάσματος, πιθανώς με βήχα ή πυρετό. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι έχετε μία φλεγμονή των πνευμόνων που ονομάζεται «διάμεση πνευμονοπάθεια». Αυτό μπορεί να προσβάλλει περίπου 1 στους 100 ασθενείς που παίρνουν γεφιτινίμη και μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή.
- Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (σπάνιες) που προσβάλλουν μεγάλες περιοχές του σώματος. Τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν ερυθρότητα, πόνο, έλκη, φλύκταινες, και απολέπιση. Μπορεί επίσης να προσβληθούν τα χείλη, η μύτη, οι οφθαλμοί και τα γεννητικά όργανα.
- Αφυδάτωση (συχνή) η οποία προκαλείται από μακροχρόνια ή σοβαρή διάρροια, έμετο (αδιαθεσία), ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας), ή απώλεια της όρεξης.
- Οφθαλμικά προβλήματα (όχι συχνή), όπως πόνο, ερυθρότητα, δακρύρροια, φωτοευαισθησία, αλλαγές στην όραση ή ανώμαλη ανάπτυξη βλεφαρίδων. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι έχετε έλκος στην επιφάνεια του οφθαλμού (κερατοειδής).

Ενημερώστε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Διάρροια.
- Έμετος.
- Ναυτία.
- Δερματικές αντιδράσεις όπως ακμοειδές εξάνθημα, το οποίο ορισμένες φορές συνοδεύεται από κνησμό με ξηροδερμία ή/και σκασμένο δέρμα.
- Απώλεια της όρεξης.
- Αδυναμία.
- Ερυθρότητα ή πόνος στο στόμα.

- Αύξηση ενός ηπατικού ενζύμου που είναι γνωστό ως αμινοτρανσφεράση της αλανίνης στην εξέταση αίματος: αν η τιμή είναι πολύ υψηλή, ο γιατρός μπορεί να σας πει να διακόψετε τη λήψη αυτού του φαρμάκου.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Ξηροστομία.
- Ξηρότητα, ερυθρότητα ή κνησμός στους οφθαλμούς.
- Ερυθρότητα και πόνος στα βλέφαρα.
- Προβλήματα των νυχιών.
- Τριχόπτωση.
- Πυρετός.
- Αιμορραγία (όπως ρινορραγία ή αίμα στα ούρα).
- Πρωτεΐνη στα ούρα (φαίνεται στην εξέταση ούρων).
- Αύξηση της χολερυθρίνης και ενός άλλου ηπατικού ενζύμου, το οποίο είναι γνωστό ως ασπαρτική αμινοτρασφεράση στην εξέταση αίματος: αν οι τιμές είναι πολύ υψηλές, ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να διακόψετε τη λήψη του φαρμάκου.
- Αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης στην εξέταση αίματος (σχετίζεται με τη λειτουργία των νεφρών σας).
- Κυστίτιδα (αίσθημα καύσου κατά την ούρηση και συχνή, επείγουσα ανάγκη για ούρηση).

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Φλεγμονή στο πάγκρεας. Τα σημεία περιλαμβάνουν πολύ σοβαρό πόνο στο άνω τμήμα του στομάχου και σοβαρή ναυτία και έμετο.
- Φλεγμονή στο ήπαρ. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν γενική αίσθηση αδιαθεσίας, με ή χωρίς πιθανό ίκτερο (κιτρίνισμα του δέρματος και των οφθαλμών). Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια είναι μη συχνή, ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς έχουν πεθάνει από αυτήν.
- Γαστρεντερική διάτρηση.
- Δερματική αντίδραση στις παλάμες των χεριών και στα πέλματα των ποδιών, όπως μυρμηγκιασμα, μούδιασμα, πόνος, πρήξιμο ή κοκκίνισμα (γνωστό ως σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας ή σύνδρομο χειρός-ποδιού).

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1000 άτομα)

- Φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων στο δέρμα. Αυτό μπορεί να φαίνεται ως μώλωπας ή εξάνθημα στο δέρμα που δεν εξαφανίζεται όταν πιέζεται.
- Αιμορραγική κυστίτιδα (αίσθημα καύσου κατά την ούρηση και συχνή, επείγουσα ανάγκη για ούρηση με αίμα στα ούρα).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του [εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Gefitinib Mylan

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη (blister) και στο κουτί ή στον φακελίσκο μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Gefitinib Mylan

- Η δραστική ουσία είναι η γεφιτινίμπη (gefitinib). Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 250 mg γεφιτινίμπης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μονοϋδρική λακτόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (101), κροσποβιδόνη (τύπου Α), ποβιδόνη (Κ30), λαουρυλοθειικό νάτριο, στεατικό μαγνήσιο στον πυρήνα του δισκίου. Η επικάλυψη του δισκίου περιέχει πολυβινυλαλκοόλη (Ε1203), μακρογόλη 4000 (Ε1521), τάλκη (Ε553b), διοξείδιο του τιτανίου (Ε171), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (Ε172), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (Ε172).

Εμφάνιση του Gefitinib Mylan και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα δισκία Gefitinib Mylan είναι καφέ χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, διαστάσεων περίπου 11,1 mm × 5,6 mm, και φέρουν την ένδειξη «250» στη μία πλευρά και δεν φέρουν καμία ένδειξη στην άλλη.

Διατίθενται σε κυψέλες (blister) από PVC/PVDC/αλουμίνιο σε συσκευασίες των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ή σε διάτρητες κυψέλες (blister) μονάδων δόσης από PVC/PVDC/αλουμίνιο σε συσκευασίες των 30×1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Οι κυψέλες (blister) μπορεί να παρέχονται συσκευασμένες σε φακελίσκους αλουμινίου.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Ardena Pamplona S.L.
Poligono Mocholi, C/Noáin, nº1
31110 Noáin (Navarra)
Spain

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

Viatriis ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Simi: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

Latvija
Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.