

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gefitinib Mylan 250 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg gefitinibiä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 161,0 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Ruskea, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka koko on noin 11,1 mm × 5,6 mm ja jossa on toisella puolella merkintä ”250” ja jonka toinen puoli on kuvioton

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Gefitinib Mylan on tarkoitettu monoterapiana paikallisesti edenneen tai metastaattisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän (NSCLC) hoitoon aikuisille potilaille, joiden kasvaimessa on aktivoivia EGFR-tyrosiinikinaasin mutaatioita (ks. kohta 4.4).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Gefitinib Mylan -hoito pitää aloittaa ja sitä pitää jatkaa syöpähoitoihin perehtyneen lääkärin valvonnassa.

#### Annostus

Gefitinib Mylan -valmisteen suositusannos on yksi 250 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa. Jos annos unohtuu, se tulee ottaa heti muistettaessa. Jos seuraavan annoksen ottamiseen on alle 12 tuntia, annos jätetään väliin. Potilaiden ei tule ottaa kaksinkertaista annosta (kahta annosta samalla kertaa) unohtuneen annoksen korvaamiseksi.

#### *Pediatriset potilaat*

Gefitinib Mylan -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Ei ole asianmukaista käyttää gefitinibiä pediatrisille potilaille ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Gefitinibin pitoisuudet plasmassa suurenevät potilailla, joilla on maksakirroosista johtuva keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh B tai C). Näitä potilaita pitää seurata tarkoin haittavaikutusten riskin vuoksi. Plasmapitoisuudet eivät kohonneet potilailla, joilla aspartaattitransaminaasi- (ASAT), alkalinen fosfataasi- (AFOS) tai bilirubiiniarvo oli suurentunut maksametastaasien vuoksi (ks. kohta 5.2).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta mikäli kreatiniinipuhdistuma on > 20 ml/min. Potilaista, joilla kreatiniinipuhdistuma on ≤ 20 ml/min, on

saatavilla vain rajallisesti tietoa, ja näiden potilaiden kohdalla pitää noudattaa varovaisuutta (ks. kohta 5.2).

#### *Iäkkäät*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaan iän perusteella (ks. kohta 5.2).

#### *Heikot CYP2D6-metaboloijat*

Annoksen muuttamista ei suositella heikon CYP2D6-metaboliagenotyypin potilailla, mutta näitä potilaita pitää tarkoin seurata haittavaikutusten riskin vuoksi (ks. kohta 5.2).

#### *Annoksen muuttaminen toksisuuden vuoksi*

Hoito voidaan keskeyttää lyhyeksi ajaksi (enintään 14 vrk) ja aloittaa uudelleen 250 mg:n annoksella potilailla, jotka sietävät huonosti haittavaikutuksina esiintyvää ripulia tai ihoreaktioita (ks. kohta 4.8). Potilailla, jotka eivät siedä hoitoa keskeytyksen jälkeen, gefitinibihoito pitää lopettaa ja heille pitää harkita vaihtoehtoisia hoitoja.

#### Antotapa

Suun kautta. Tabletti voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan suurin piirtein samaan aikaan joka päivä.

Tabletti voidaan niellä kokonaisuena veden kanssa tai jos se ei ole mahdollista, tabletti voidaan liuottaa puoleen lasilliseen hiilihapotonta vettä. Tablettia ei saa liuottaa muuhun nesteeseen.

Tablettia ei saa murskata, vaan se liuotetaan hitaasti puoleen lasilliseen juomavettä. Nestettä sekoitetaan ajoittain, kunnes tabletti on liuennut veteen (saattaa kestää jopa 20 minuuttia). Liuos juodaan välittömästi, kun tabletti on liuennut (ts. tunnin kuluessa liuottamisesta). Lasiin lisätään uudelleen saman verran vettä ja neste juodaan. Liuos voidaan antaa myös nenä-mahaletkun kautta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.  
Imetys (ks. kohta 4.6).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Harkittaessa Gefitinib Mylanin käyttöä paikallisesti edenneen tai metastoittaisen NSCLC:n hoitoon on tärkeää, että kasvainkudoksen EGFR-mutaatiotila yritetään määrittää kaikilla potilailla. Jos kasvainnäytettä ei ole arvioitavissa, silloin verestä (plasmasta) eristettyä kiertävää kasvain-DNA:ta (ctDNA) voidaan käyttää.

Vain vakaata, luotettavaa ja herkkää testiä (testejä), jonka on osoitettu soveltuvan EGFR-mutaatiotilan määrittämiseen kasvaimesta tai ctDNA:sta, on käytettävä, jotta vältetään virheelliset negatiiviset tai virheelliset positiiviset määritykset (ks. kohta 5.1).

#### *Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD)*

ILD:tä, joka saattaa alkaa äkillisesti ja on joissain tapauksissa johtanut kuolemaan, on havaittu 1,3 %:lla gefitinibiä saaneista potilaista (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla on pahenevia hengitystieoireita, kuten hengenahdistusta, yskää ja kuumetta, Gefitinib Mylan -hoito on keskeytettävä ja potilas tutkittava viipymättä. Jos ILD todetaan, Gefitinib Mylan -hoito on lopetettava ja potilasta on hoidettava asianmukaisesti.

Japanilaisessa farmakoepidemiologisessa tapaus-verrokkitutkimuksessa, johon osallistui 3 159 gefitinibiä tai solunsalpaajahoidoa käyttävää NSCLC-potilasta, joita seurattiin 12 viikon ajan, tunnistettiin seuraavat ILD:n riskitekijät (riippumatta siitä, saiko potilas gefitinibiä vai solunsalpaajaa): tupakointi, heikko suorituskyky (PS  $\geq$  2), tietokonetomografiassa osoitus normaalin keuhkokudoksen vähentymisestä ( $\leq$  50 %), vastikään (< 6 kk) diagnosoitu NSCLC, aiemmin todettu ILD, vähintään 55 vuoden ikä ja samanaikainen sydänsairaus. Suurentunut ILD:n riski gefitinibiryhmässä verrattuna solunsalpaajaryhmään havaittiin lähinnä neljän ensimmäisen hoitoviikon aikana (vakioitu riskisuhde [OR] 3,8; 95 % luottamusväli [CI] 1,9–7,7). Sen jälkeen suhteellinen riski oli pienempi (vakioitu riskisuhde [OR] 2,5; 95 % luottamusväli [CI] 1,1–5,8). Kuoleman riski oli suurempi gefitinibi- tai

solunsalpaajaryhmän potilailla, joille kehittyi ILD, mikäli heillä oli seuraavat riskitekijät: tupakointi, tietokonetomografiassa osoitus normaalin keuhkokudoksen vähenemisestä ( $\leq 50\%$ ), aiemmin todettu ILD, vähintään 65 vuoden ikä ja laajat pleuraan kiinnikkeiset alueet ( $\geq 50\%$ ).

#### *Maksatoksisuus ja maksan vajaatoiminta*

Maksan toimintakokeiden tuloksissa on havaittu poikkeavuuksia (mukaan lukien alaniiniaminotransferaasi-, aspartaattiaminotransferaasi- ja bilirubiiniarvojen nousu), melko harvoin hepatiittia (ks. kohta 4.8).

Yksittäisiä maksan vajaatoimintatapauksia on raportoitu, ja joissakin tapauksissa ne ovat olleet kuolemaan johtavia.

Tämän vuoksi suositellaan maksan toimintakokeiden kontrolloimista ajoittain. Gefitinibiä pitää käyttää varoen, jos potilaalla todetaan lieviä tai kohtalaisia maksan toiminnan muutoksia. Jos muutokset ovat vakavia, hoidon keskeyttämistä pitää harkita.

Maksakirroosista johtuvan maksan vajaatoiminnan on osoitettu johtavan gefitinibin plasmapitoisuuksien suurenemiseen (ks. kohta 5.2).

#### *Yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa*

CYP3A4-induktorit saattavat voimistaa gefitinibin metaboliaa ja pienentää gefitinibin pitoisuuksia plasmassa.

Sen vuoksi samanaikainen CYP3A4-induktorien (esim. fenytoiini, karbamatsepiini, rifampisiini, barbituraatit tai luontaistuotteet, jotka sisältävät mäkikuismaa/*Hypericum perforatum*) käyttö saattaa heikentää hoidon tehoa, ja niitä on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Yksittäisillä potilailla, jotka ovat genotyypiltään heikkoja CYP2D6-metaboloijia, hoito tehokkaasti CYP3A4:ää estävällä lääkeaineella saattaa johtaa suurentuneisiin gefitinibipitoisuuksiin plasmassa. CYP3A4-inhibiittorihoitoa aloitettaessa potilaita pitää seurata tarkoin gefitinibin haittavaikutusten varalta (ks. kohta 4.5).

International Normalised Ratio (INR) -arvojen suurenemista ja/tai verenvuototapahtumia on raportoitu joillakin varfariinia käyttävillä potilailla gefitinibin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.5). Varfariinia ja gefitinibiä samanaikaisesti käyttäviä potilaita pitää seurata säännöllisesti protrombiiniajan (PT) tai INR-arvojen muutosten varalta.

Lääkkeet, jotka nostavat merkittävästi mahalaukun pH:ta, kuten protonipumpun estäjät ja H<sub>2</sub>-antagonistit, saattavat pienentää gefitinibin biologista hyötyosuutta ja pitoisuutta plasmassa ja siten heikentää sen tehoa. Jos antasideja otetaan säännöllisesti samaan aikaan kuin gefitinibia, vaikutus voi olla samankaltainen (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Tiedot vaiheen II kliinisistä tutkimuksista, joissa gefitinibiä ja vinorelbiinia käytettiin samanaikaisesti, viittasivat siihen, että gefitinibi saattaa pahentaa vinorelbiinin neutropeenistä vaikutusta.

#### *Laktoosi*

Gefitinib Mylan sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

#### *Natrium*

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### *Muut varoitukset*

Potilaita pitää neuvoa hakeutumaan lääkäriin välittömästi, jos heille kehittyy vaikea tai jatkuva ripuli, pahoinvointi, oksentelu tai anoreksia, koska ne voivat johtaa elimistön kuivumiseen. Näitä oireita pitää hoitaa kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.8).

Potilaat, joiden oireet ja merkit viittaavat sarveiskalvotulehdukseen, kuten akuutti tai paheneva silmätulehdus, kyynelehtiminen, valoherkkyys, näön hämärtyminen, silmäkipu ja/tai punasilmäisyys, tulisi ohjata nopeasti silmätautien erikoislääkärille.

Jos haavaisen sarveiskalvotulehduksen diagnoosi varmistuu, gefitinibihoito on keskeytettävä, ja jos oireet eivät häviä tai ne palaavat gefitinibihoidon uudelleen aloittamisen jälkeen, on harkittava hoidon lopettamista.

Vaiheen I/II gefitinibi- ja sädehoitotutkimuksessa, johon osallistui 45 lasta, joilla oli vastatodettu aivorungon gliooma tai osittain poistettu supratentoriaalinen pahanlaatuinen gliooma, neljällä potilaalla raportoitiin keskushermoston verenvuotoa (joista yksi tapaus johti kuolemaan). Keskushermoston verenvuotoa raportoitiin lisäksi yhdellä ependymoomaa sairastavalla lapsella tutkimuksessa, jossa käytettiin ainoastaan gefitinibiä. Ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla, gefitinibiä käyttävillä aikuispotilailla ei ole osoitettu suurentunutta aivoverenvuotoriskiä.

Gefitinibihoitoa saavilla potilailla on raportoitu ruoansulatuskanavan perforaatioita. Useimmiten näihin tapauksiin on liittynyt muita tunnettuja riskitekijöitä, kuten muiden lääkkeiden, esim. steroidien tai NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö, aiempia ruoansulatuskanavan haavaumia, ikä, tupakointi tai suolen metastaasit perforaatiokohdassa.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Gefitinibi metaboloituu sytokromi P450 isoentsyymi CYP3A4:n (ensisijaisesti) ja CYP2D6:n kautta.

*Vaikuttavat aineet, jotka saattavat suurentaa gefitinibin pitoisuutta plasmassa*  
*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että gefitinibi on P-glykoproteiinin (Pgp) substraatti. Käytettävissä olevat tiedot eivät viittaa siihen, että tällä *in vitro* -havainnolla olisi kliinisiä seuraamuksia.

CYP3A4:ää inhiboivat aineet voivat pienentää gefitinibin puhdistumaa. Samanaikainen tehokkaiden CYP3A4-inhibiittoreiden (esim. ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, proteaasi-inhibiittorit, klaritromysiini, telitromysiini) annostelu saattaa suurentaa gefitinibin pitoisuutta plasmassa. Tämä suureneminen voi olla kliinisesti merkitsevää, koska annos ja altistus vaikuttavat haittavaikutusten ilmenemiseen. Suureneminen voi olla voimakkaampaa yksittäisillä potilailla, jotka ovat heikkoja CYP2D6-metaboloijia. Edeltävä itrakonatsolihoito (voimakas CYP3A4-inhibiittori) aiheutti 80 %:n suurenemisen gefitinibin keskimääräisessä AUC:ssa terveillä vapaaehtoisilla. Tilanteissa, joissa annetaan samanaikaisesti tehokkaita CYP3A4-inhibiittoreita, potilasta pitää tarkoin seurata gefitinibin haittavaikutusten varalta.

Tietoja samanaikaisesta hoidosta CYP2D6-inhibiittoreilla ei ole, mutta tämän entsyymin tehokkaat inhibiittorit voivat aiheuttaa gefitinibin plasmapitoisuuksien noin kaksinkertaista suurenemista voimakkailla CYP2D6-metaboloijilla (ks. kohta 5.2). Jos hoito tehokkaalla CYP2D6-inhibiittorilla aloitetaan, potilasta pitää tarkoin seurata haittavaikutusten varalta.

*Vaikuttavat aineet, jotka saattavat pienentää gefitinibin pitoisuutta plasmassa*  
CYP3A4-induktorit voivat tehostaa aineenvaihduntaa ja pienentää gefitinibin pitoisuuksia plasmassa ja siten heikentää gefitinibin tehoa. CYP3A4-induktorien (esim. fenytoiini, karbamatsepiini, rifampisiini, barbituraatit tai mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)) samanaikaista käyttöä pitää välttää. Edeltävä rifampisiinihoito (tehokas CYP3A4-induktori) pienensi terveillä vapaaehtoisilla gefitinibin keskimääräistä AUC:ta 83 % (ks. kohta 4.4).

Aineet, jotka aiheuttavat merkitsevää ja pitkäkestoista mahalaukun pH:n kohoamista, voivat pienentää gefitinibin pitoisuutta plasmassa ja siten heikentää gefitinibin tehoa. Suurilla lyhytvaikutteisten antasidien annoksilla voi olla samanlainen vaikutus, jos niitä otetaan säännöllisesti samaan aikaan gefitinibin kanssa. Gefitinibin käyttö samanaikaisesti ranitidiinin kanssa annoksella, joka aiheutti pitkäkestoisen mahalaukun pH:n kohoamisen ( $\geq 5$ ), pienensi terveillä vapaaehtoisilla gefitinibin keskimääräistä AUC:ta 47 % (ks. kohta 4.4 ja 5.2).

*Vaikuttavat aineet, joiden plasmapitoisuuteen gefitinibi voi vaikuttaa*

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että gefitinibillä on rajallinen inhiboiva vaikutus CYP2D6:een. Kliinisessä tutkimuksessa potilaille annosteltiin metoprololia (CYP2D6-substraatti) samanaikaisesti gefitinibin kanssa. Tämä aiheutti 35 % suurenemisen altistumisessa metoprololille. Tämän kaltainen suureneminen saattaa olla merkitsevää CYP2D6-substraateille, joilla on kapea terapeuttinen indeksi. Kun CYP2D6-substraatteja harkitaan käytettäväksi samanaikaisesti gefitinibin kanssa, CYP2D6-substraatin annoksen muuttamista tulisi harkita erityisesti, jos on kyse valmisteista, joilla on kapea terapeuttinen ikkuna.

Gefitinibi inhiboi BCRP-kuljettajaproteiinia *in vitro*, mutta havainnon kliininen merkitys ei ole tiedossa.

*Muut mahdolliset yhteisvaikutukset*

INR-arvon kohoamista ja/tai verenvuototapahtumia on raportoitu joillakin samanaikaisesti varfariinia käyttäneillä potilailla (ks. kohta 4.4).

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Hedelmällisyys

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tuloa hoidon aikana.

##### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja gefitinibin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Gefitinib Mylania ei saa käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittykö gefitinibi ihmisen rintamaitoon. Gefitinibi ja sen metaboliitit kertyivät imettävillä rotilla maitoon (ks. kohta 5.3). Gefitinibin käyttö on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana, ja siksi imettäminen on keskeytettävä gefitinibihoidon ajaksi (ks. kohta 4.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Gefitinibihoidon aikana on raportoitu heikotusta. Siksi potilaiden, joilla tätä oiretta esiintyy, pitää noudattaa varovaisuutta autolla ajon tai koneiden käytön aikana.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Yhteenveto haittavaikutuksista

Vaiheen III kliinisten tutkimusten, ISEL, INTEREST ja IPASS, yhdistetyt haittavaikutustiedot (2 462 gefitinibillä hoidettua potilasta) osoittivat, että useimmin raportoituja haittavaikutuksia, joita on ollut yli 20 %:lla potilaista, ovat ripuli ja ihoreaktiot (sisältäen ihottuman, aknen, ihon kuivumisen ja kutinan). Haittavaikutukset ilmaantuvat yleensä ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja ne ovat yleensä korjautuvia.

Noin 8 %:lle potilaista kehittyi vaikea haittavaikutus (common toxicity criteria (CTC) -vaikeusaste 3 tai 4).

Noin 3 % potilaista lopetti hoidon haittavaikutuksen takia.

Interstitiaalista keuhkosairautta (ILD) on esiintynyt 1,3 %:lla potilaista, usein vaikeana (CTC-aste 3 tai 4). Kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu.

##### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Taulukossa 1 esitetty turvallisuusprofiili perustuu gefitinibin kliinisestä kehitysohjelmasta saatuun sekä markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen. Taulukossa 1 haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan, jos mahdollista, perustuen vertailukelpoisten haittatapahtumien

esiintyvyyteen yhdistetyssä kliinisen vaiheen III ISEL-, INTEREST- ja IPASS-tutkimusten aineistossa (gefitinibiä käytti 2 462 potilasta).

Haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

### Taulukko 1 – Haittavaikutukset

Lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan		
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Hyvin yleinen	Lievä tai keskivaikea anoreksia (CTC-aste 1 tai 2)
Silmät	Yleinen	Sidekalvotulehdus, silmäluomitulehdus ja silmien kuivuminen*, yleensä lievä (CTC-aste 1)
	Melko harvinainen	Sarveiskalvon eroosio, reversiibeli, joka voi liittyä joskus liialliseen silmäripsien kasvuun Sarveiskalvotulehdus (0,12 %)
Verisuonisto	Yleinen	Verenvuoto, kuten nenäverenvuoto ja hematuria
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina	Yleinen	Interstitiaalinen keuhkosairaus (1,3 %), usein vaikea (CTC-aste 3 tai 4) Kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu.
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli, yleensä lievä tai keskivaikea (CTC-aste 1 tai 2)
		Oksentelu, yleensä lievä tai keskivaikea (CTC-aste 1 tai 2)
		Pahoinvointi, yleensä lievä (CTC-aste 1)
		Suutulehdus, yleensä lievä (CTC-aste 1)
	Yleinen	Dehydraatio, joka seuraa ripulista, pahoinvoinnista, oksentelusta tai anoreksiasta Suun kuivuminen*, yleensä lievä (CTC-aste 1)
	Melko harvinainen	Haimatulehdus Ruoansulatuskanavan puhkeama
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	Alaniiniaminotransferaasipitoisuuden nousu, yleensä lievä tai keskivaikea
	Yleinen	Aspartaattiaminotransferaasipitoisuuden nousu, yleensä lievä tai keskivaikea Kokonaisbilirubiinin pitoisuuden nousu, yleensä lievä tai keskivaikea
		Melko harvinainen

Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Ihoreaktiot, yleensä lieviä tai keskivaikeita (CTC-aste 1 tai 2), märkärakkulainen ihottuma, joskus kutiseva ja ihon kuivumista aiheuttava, mukaan lukien ihofissuurat, punertavalla pohjalla
	Yleinen	Kynsimuutokset
		Alopesia (karvojen lähtö)
	Melko harvinainen	Allergiset reaktiot (1,1 %), mukaan lukien angioödeema ja nokkosihottuma
Harvinainen	Palmoplantaarinen erytrodysestesia -oireyhtymä	
Munuaiset ja virtsatie	Yleinen	Rakkulasairaudet, mukaan lukien toksinen epiderminen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja erythema multiforme
		Ihovaskuliitti
		Veren kretiniinin oireeton nousu laboratoriotesteissä
	Harvinainen	Proteinuria
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Virtsarakkotulehdus
		Verenvuotoinen virtsarakkotulehdus
	Yleinen	Astenia, yleensä lievä (CTC-aste 1)
	Yleinen	Kuume

Poikkeaviin laboratoriotestien arvioihin liittyvien lääkkeen haittavaikutusten yleisyys perustuu potilaisiin, joilla CTC-aste on muuttunut lähtötilanteeseen nähden vähintään 2 astetta asiaankuuluvien laboratoriotestien muuttujien osalta.

\* Tämä haittavaikutus voi ilmetä muiden gefitinibin yhteydessä havaittavien kuivusongelmien (pääasiassa ihoreaktioiden) yhteydessä.

\*\* Tämä sisältää yksittäisiä ilmoituksia maksan vajaatoimintatapauksista, jotka ovat joissain tapauksissa olleet kuolemaan johtavia.

#### *Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD)*

INTEREST-tutkimuksessa ILD-tyyppisiä tapahtumia esiintyi 1,4 %:lla potilaista (10 potilasta) gefitinibiryhmässä ja 1,1 %:lla potilaista (8 potilasta) doketakseliryhmässä. Yksi ILD-tyyppinen tapaus johti kuolemaan, ja se ilmaantui gefitinibiä saaneelle potilaalle.

ISEL-tutkimuksessa interstitiaalisen keuhkosairauden kaltaisten tapahtumien ilmaantuvuus kokonaispopulaatioissa oli noin 1 % kummassakin hoitohaarassa. Valtaosa raportoiduista ILD-tapahtumista koski aasialaista alkuperää olevia potilaita ja interstitiaalisen keuhkosairauden ilmaantuvuus aasialaista alkuperää olevilla, gefitinibiä ja lumelääkettä käyttävillä potilailla oli vastaavasti noin 3 % ja 4 %. Yksi ILD-tyyppinen tapaus johti kuolemaan, kyseessä oli lumelääkettä saanut potilas.

Japanissa tehdyssä, valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä tutkimuksessa (3 350 potilasta) interstitiaalisen keuhkosairauden kaltaisia tapahtumia raportoitiin gefitinibiä käyttävillä potilailla 5,8 %. Kuolemaan johtaneiden ILD-tyyppisten tapausten osuus näistä oli 38,6 %.

Avoimessa vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa (IPASS), johon osallistui 1 217 potilasta, verrattiin gefitinibiä karboplatiini-paklitakselyhdistelmäkemoterapiaan ensilinjan hoitona valikoiduille, edennyttä ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastaville potilaille Aasiassa. Interstitiaalisen keuhkosairauden kaltaisten tapahtumien ilmaantuvuus oli 2,6 % gefitinibi-hoitoryhmässä ja 1,4 % karboplatiini-paklitakselihoitoryhmässä.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.



## 4.9 Yliannostus

Gefitinibin yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Vaiheen I kliinisissä tutkimuksissa muutamat potilaat saivat kuitenkin jopa 1 000 mg:n vrk-annoksia. Joidenkin haittavaikutusten, pääasiassa ripulin ja ihottuman, esiintyvyyden ja vaikeusasteen lisääntymistä havaittiin. Yliannostukseen liittyviä haittavaikutuksia on hoidettava oireenmukaisesti, ja erityisesti vaikeaa ripulia on hoidettava kuten kliinisesti aiheellista. Yhdessä tutkimuksessa pienelle määrälle potilaita annettiin 1 500–3 500 mg:n annoksia. Tässä tutkimuksessa gefitinibialtistus ei lisääntynyt annoksen lisääntyessä ja haittavaikutukset olivat vakavuudeltaan yleensä lieviä tai keskivaikeita ja yhdenmukaisia tunnetun gefitinibin turvallisuusprofiilin kanssa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet, proteiinikinaasin estäjä, ATC-koodi: L01EB01

#### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Epidermaalinen kasvutekijä (EGF) ja sen reseptori (EGFR [HER1; ErbB1]) on tunnistettu merkittäviksi tekijöiksi normaalien sekä syöpäsolujen kasvu- ja jakautumisprosessissa. EGFR:ää aktivoiva mutaatio syöpäsolussa on tärkeä tekijä tuumorisolujen kasvun edistämässä, apoptoosin salpaamisessa, angiogeenisten tekijöiden tuotannon lisäämisessä ja metastaasiprosessien edesauttamisessa.

Gefitinibi on selektiivinen, pienimolekyylinen epidermaalisen kasvutekijäreseptorin tyrosiinikinaasin estäjä ja se on hoitolinjasta riippumatta tehokas hoito potilaille, joiden tuumoreissa on aktivoivia EGFR-tyrosiinikinaasin mutaatioita. Kliinisesti merkittävää tehoa ei ole osoitettu potilailla, joiden kasvaimien tiedetään olevan EGFR-mutaationegatiivisia.

Yleisten EGFR aktivoivien mutaatioiden (eksoni 19 deletiot; L858R) hoitovastetulokset ovat voimakkaat tukien herkkyyttä gefitinibille; esimerkiksi taudin etenemisvapaan elinajan HR (95 % CI) on gefitinibille 0,489 (0,336; 0,710) verrattuna kaksoissolunsalpaajahoittoon (WJTOG3405). Hoitovastetulokset gefitinibillä ovat niukemmat potilailla, joiden kasvaimissa on vähemmän yleiset mutaatiot; saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että G719X, L861Q ja S768I ovat herkistäviä ja että T790M mutaatio tai eksoni 20 insertiot yksistään ovat resistenssimekanismeja.

#### *Resistenssi*

Useimmissa ei-pienisoluisen keuhkosityövän kasvaimissa, joissa on herkistäviä EGFR:n kinaasin mutaatioita, kehittyi lopulta resistenssi gefitinibihoidolle. Mediaaniaika taudin etenemiseen on 1 vuosi. Noin 60 %:ssa tapauksista resistenssiin liittyy sekundaarinen T790M-mutaatio, jolloin seuraavan linjan hoitovaihtoehdoksi voidaan harkita T790M-mutaatioon kohdistuvia EGFR:n tyrosiinikinaasin estäjiä. Muita mahdollisia resistenssimekanismeja, joita on ilmoitettu EGFR:n signaalivälitystä salpaavan lääkehoidon jälkeen, ovat mm. eston ohittava signaalivälitys (bypass signalling), kuten HER2- ja MET-geeniampplifikaatio ja PIK3CA-mutaatiot. 5–10 %:ssa tapauksista on myös ilmoitettu fenotyypin vaihtumista pienisoluisiksi keuhkosityöväksi.

#### *Kiertävä kasvain-DNA (ctDNA)*

IFUM-tutkimuksessa mutaatiotila määritettiin kasvaimesta ja plasmasta peräisin olevasta ctDNA-näytteestä käyttämällä Therascreen EGFR RGQ PCR -pakkausta (Qiagen). Sekä ctDNA- että kasvainnäyte olivat arvioitavissa 652 potilaalla 1060 seulotusta. Objektiivinen hoitovaste (ORR) oli 77 % (95 %:n luottamusväli: 66–86 %) potilailla joiden kasvain ja ctDNA olivat mutaatiopositiivisia. Objektiivinen hoitovaste oli 60 % (95 %:n luottamusväli: 44–74 %) potilailla, joilla vain kasvain oli mutaatiopositiivinen.

**Taulukko 2 – Yhteenvedo alkuvaiheen mutaatiostatuksesta kaikkien niiden seulottujen potilaiden kasvain- ja ctDNA-näytteissä, joiden molemmat näytteet olivat arvioitavissa**

Mittari	Määritelmä	IFUM-osuus % (CI)	IFUM N
Herkkyys	Niiden tyyppin M+ kasvainten osuus, jotka ovat M+ ctDNA:n perusteella	65,7 (55,8, 74,7)	105
Spesifisyys	Niiden tyyppin M- kasvainten osuus, jotka ovat M- ctDNA:n perusteella	99,8 (99,0, 100,0)	547

Tiedot ovat yhtäpitäviä ennakkoon suunnitellun, eksploratiivisen japanilaisen IPASS-tutkimuksen alaryhmäanalyysin kanssa (Goto 2012). Kyseisessä tutkimuksessa käytettiin seerumista, ei plasmasta, peräisin olevaa ctDNA:ta EGFR-mutaatioanalyysiin käyttämällä EGFR Mutation Test Kit -pakkausta (DxS) (N = 86). Kyseisessä tutkimuksessa herkkyys oli 43,1 % ja spesifisyys oli 100 %.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### *Ensilinjan hoito*

Satunnaistettuun vaiheen III ensilinjan IPASS-tutkimukseen osallistui Aasiasta<sup>1</sup> potilaita, joilla oli edennyt (IIIB tai IV-vaihe), histologialtaan adenokarsinoomaksi luokiteltu, ei-pienisoluinen keuhkosityöpä ja jotka olivat joko aiemmin kevyesti tupakoineita (lopettaneet  $\geq 15$  vuotta aiemmin ja tupakoineet  $\leq 10$  askivuotta) tai tupakoimattomia (ks. taulukko 3).

<sup>1</sup> Kiina, Hongkong, Indonesia, Japani, Malesia, Filippiinit, Singapore, Taiwan ja Thaimaa.

**Taulukko 3 – Tehokkuustulokset gefitinibile verrattuna karboplatiiniin/paklitakseliin IPASS-tutkimuksesta**

Potilasryhmä	N	Objektiiviset vasteosuudet ja 95 %:n luottamusväli hoitojen väliselle erolle <sup>a</sup>	Ensisijainen päätetapahtuma: etenemisvapaa elinaika (PFS) <sup>a,b</sup>	Kokonaiselinaika <sup>a,b</sup>
Yhteensä	1 217	43,0 % vs 32,2 % [5,3 %, 16,1 %]	HR 0,74 [0,65, 0,85] 5,7 kk vs 5,8 kk p < 0,0001	HR 0,90 [0,79, 1,02] 18,8 kk vs 17,4 kk p = 0,1087
EGFR-mutaatioposiitiivinen	261	71,2 % vs 47,3 % [12,0 %, 34,9 %]	HR 0,48 [0,36, 0,64] 9,5 kk vs 6,3 kk p < 0,0001	HR 1,00 [0,76, 1,33] 21,6 kk vs 21,9 kk
EGFR-mutaationegatiivinen	176	1,1 % vs 23,5 % [-32,5%, -13,3%]	HR 2,85 [2,05, 3,98] 1,5 kk vs 5,5 kk p < 0,0001	HR 1,18 [0,86, 1,63] 11,2 kk vs 12,7 kk
EGFR-mutaatio tuntematon	780	43,3% vs 29,2% [7,3 %, 20,6 %]	HR 0,68 [0,58–0,81] 6,6 kk vs 5,8 kk p < 0,0001	HR 0,82 [0,70–0,96] 18,9 kk vs 17,2 kk

a Esitetyt arvot ovat gefitinibile verrattuna karboplatiiniin/paklitakseliin.

b ”kk” on mediaani kuukausina. Hakasuluissa olevat arvot viittaavat HR:n 95 %:n luottamusväleihin.

N Satunnaistettujen potilaiden määrä.

HR Vaarasuhde (hazard ratio), alle 1:n vaarasuhteet suosivat gefitinibiä

Elämänlaatua mittaavat tulokset erosivat EGFR-mutaatiotilan mukaisesti. Potilaista, joilla oli positiivinen EGFR-mutaatiotila, merkittävästi useampi gefitinibiä käyttänyt potilas koki elämänlaadun

paranemista ja keuhkosityöpöoireiden helpottumista verrattuna karboplatiinia-paklitakselia saaneisiin potilaisiin (ks. taulukko 4).

**Taulukko 4 – Elämänlaatua mittaavat tulokset gefitinibille verrattuna karboplatiiniin/paklitakseliin IPASS-tutkimuksesta**

Potilasryhmä	N	FACT L:n QoL-paraneminen <sup>a</sup> %	LCS:n oireiden vähentyminen <sup>a</sup> %
Yhteensä	1 151	(48,0 % vs 40,8 %) p = 0,0148	(51,5 % vs 48,5 %) p = 0,3037
EGFR-mutaatioposiitivinen	259	(70,2 % vs 44,5 %) p < 0,0001	(75,6 % vs 53,9 %) p = 0,0003
EGFR-mutaationegatiivinen	169	(14,6 % vs 36,3 %) p = 0,0021	(20,2 % vs 47,5 %) p = 0,0002

Tutkimuksen elämänlaatua mittaavan indeksin tulokset tukivat FACT L- ja LCS-tuloksia

a Esitetyt arvot ovat gefitinibille verrattuna karboplatiiniin/paklitakseliin.

N Elämänlaatuanalyysissä arvioitavien potilaiden määrä.

QoL Elämänlaatu (Quality of life).

FACT L Functional assessment of cancer therapy – lung - mittari

LSC Lung cancer subscale - mittari

IPASS-tutkimuksessa gefitinibi-hoidolla saavutettiin paremmat tulokset etenemisvapaan elinajan, objektiivisten hoitovasteiden määrän, elämänlaadun ja oireiden lievittymisen suhteen eikä kokonaiselinajassa ollut merkitsevää eroa, kun hoitoa verrattiin karboplatiini-paklitakselyhdistelmähoitoon aiemmin hoitamattomilla potilailla, joilla oli paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä ja joiden syövässä oli aktivoivia EGFR-tyrosiinikinaasin mutaatioita.

#### *Aiemmin hoidetut potilaat*

Satunnaistettuun vaiheen III INTEREST-tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli paikallisesti edennyt tai metastasoitunut ei-pienisoluinen keuhkosityöpä ja jotka olivat aiemmin saaneet platinaa sisältävää solunsalpaajahoidoa. Kokonaispopulaatiossa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa gefitinibin ja doketaksin (75 mg/m<sup>2</sup>) välillä kokonaiselinajan, taudin etenemisvapaan elinajan sekä objektiivisten hoitovasteiden määrän suhteen (ks. taulukko 5).

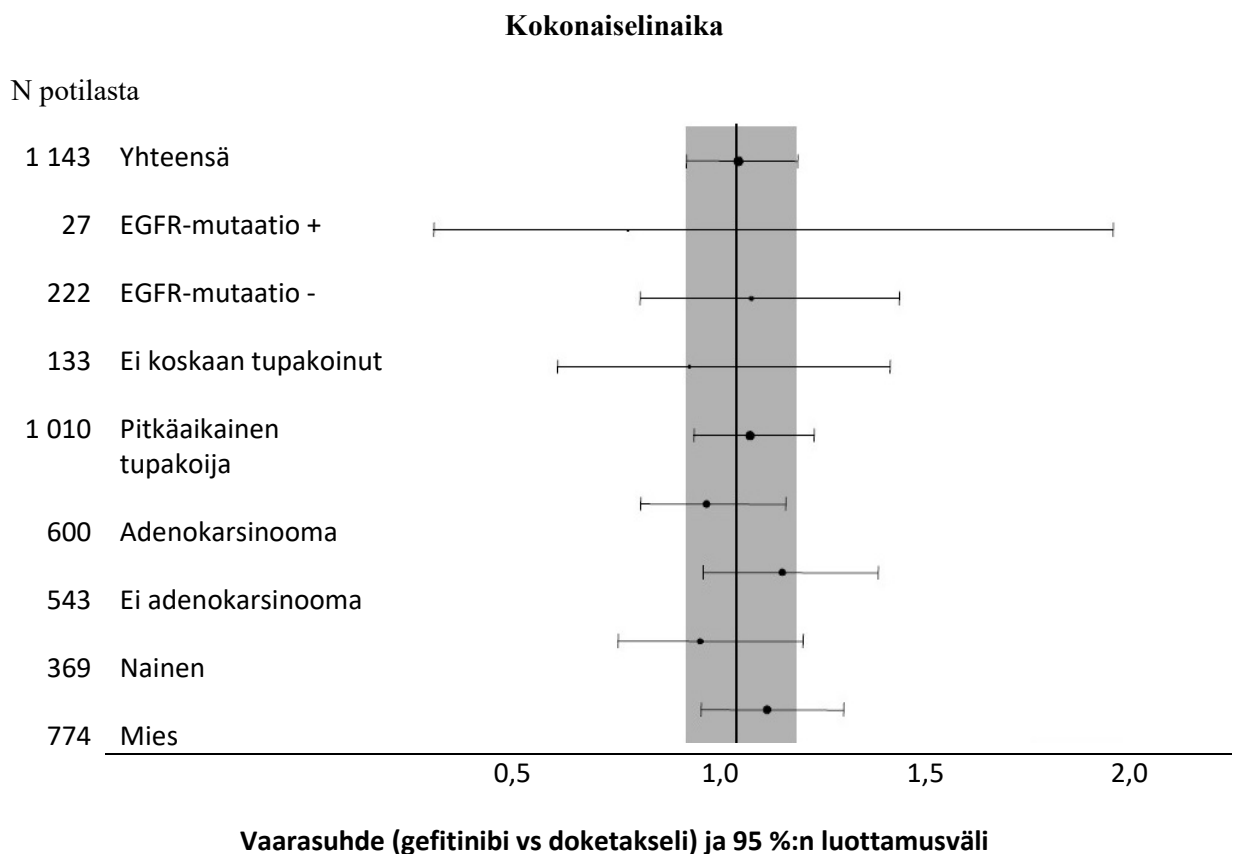
**Taulukko 5 – Tehokkuustulokset gefitinibille verrattuna doketakseliin INTEREST-tutkimuksesta**

Potilasryhmä	N	Objektiiviset vasteosuudet ja 95 %:n luottamusväli hoitojen väliselle erolle <sup>a</sup>	Etenemisvapaa elinaika <sup>a,b</sup>	Ensisijainen päätetapahtuma: kokonaiselinaja <sup>a,b</sup>
Yhteensä	1 466	9,1 % vs 7,6 % [−1,5 %, 4,5 %]	HR 1,04 [0,93, 1,18] 2,2 kk vs 2,7 kk p = 0,4658	HR 1,020 [0,905, 1,150] <sup>c</sup> 7,6 kk vs 8,0 kk p = 0,7332
EGFR-mutaatioposiitivinen	44	42,1 % vs 21,1 % [−8,2 %, 46,0 %]	HR 0,16 [0,05, 0,49] 7,0 kk vs 4,1 kk p = 0,0012	HR 0,83 [0,41, 1,67] 14,2 kk vs 16,6 kk p = 0,6043
EGFR-mutaationegatiivinen	253	6,6 % vs 9,8 % [−10,5 %, 4,4 %]	HR 1,24 [0,94, 1,64] 1,7 kk vs 2,6 kk p = 0,1353	HR 1,02 [0,78, 1,33] 6,4 kk vs 6,0 kk p = 0,9131
Aasialaiset <sup>c</sup>	323	19,7 % vs 8,7 % [3,1 %, 19,2 %]	HR 0,83 [0,64, 1,08]	HR 1,04 [0,80, 1,35]

			2,9 kk vs 2,8 kk p = 0,1746	10,4 kk vs 12,2 kk p = 0,7711
Ei-aasialaiset	1 143	6,2 % vs 7,3 % [-4,3 %, 2,0 %]	HR 1,12 [0,98, 1,28]	HR 1,01 [0,89, 1,14]
			2,0 kk vs 2,7 kk p = 0,1041	6,9 kk vs 6,9 kk p = 0,9259

- a Esitetyt arvot ovat gefitinibille verrattuna doketakseliin.
- b ”kk” on mediaani kuukausina. Hakasuluissa olevat luvut viittaavat kokonaiselossaoloajan HR:n 96 %:n luottamusväliin kokonaispopulaatiossa, tai muussa tapauksessa HR:n 95 %:n luottamusväliin
- c Luottamusväli on kokonaan yhdenvertaisuusmarginaalin (non-inferiority) 1,154 alapuolella
- N Satunnaistettujen potilaiden määrä.
- HR Vaarasuhde (alle 1:n vaarasuhteet suosivat gefitinibiä)

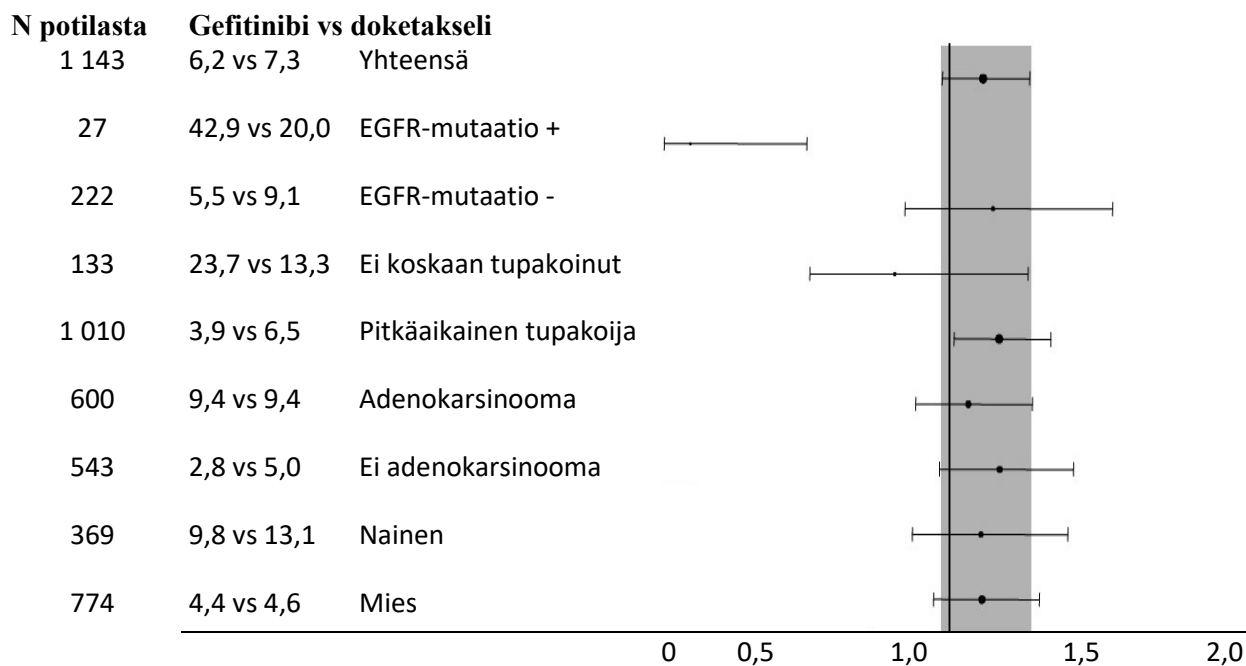
**Kuvat 1 ja 2 – Tehokkuustulokset ei-aasialaisten potilaiden alaryhmissä INTEREST-tutkimuksessa (N potilasta = satunnaistettujen potilaiden määrä)**



Vakioimaton analyysi      PP (Per Protocol) -potilasryhmä      ITT (Intent to Treat) -potilasryhmä  
kliinisten tekijöiden osalta      biomarkeritekijöiden osalta

## Etenemism vapaa elinaika

### Objektiivisten hoitovasteiden määrä ORR (%)



### Vaarasuhde (gefitinibi vs doketakseli) ja 95 %:n luottamusväli

Vakiomaton analyysi EFR (hoitovasteen suhteen arvioitavissa oleva populaatio)

Satunnaistettuun vaiheen III ISEL-tutkimukseen osallistui edennyttä ei-pienisoluisia keuhkosityöpää sairastavia potilaita, joita oli aiemmin hoidettu yhdellä tai kahdella solunsalpaajahoidolla, joista viimeksi käytettyyn hoitoon potilaat joko eivät saaneet vastetta tai eivät sietäneet sitä. Gefitinibiä yhdistettynä parhaaseen mahdolliseen tukihoidoon verrattiin lumelääkkeeseen yhdistettynä parhaaseen mahdolliseen tukihoidoon. Gefitinibi ei pidentänyt elinaikaa koko tutkimusjoukossa. Elinaikatulokset vaihtelivat tupakointihistorian ja etnisen ryhmän mukaan (ks. taulukko 6).

**Taulukko 6 – Tehokkuustulokset gefitinibilille verrattuna lumelääkkeeseen ISEL-tutkimuksesta**

Potilasryhmä	N	Objektiiviset vasteosuudet ja 95 %:n luottamusväli hoitojen väliselle erolle <sup>a</sup>	Aika hoidon epäonnistumiseen <sup>a,b</sup>	Ensisijainen päätetapahtuma: kokonaiselinaika <sup>a,b,c</sup>
Yhteensä	1 692	8,0 % vs 1,3 % [4,7 %, 8,8 %]	HR 0,82 [0,73, 0,92] 3,0 kk vs 2,6 kk p = 0,0006	HR 0,89 [0,77, 1,02] 5,6 kk vs 5,1 kk p = 0,0871
EGFR-mutaatiopositiivinen	26	37,5 % vs 0 % [-15,1 %, 61,4 %]	HR 0,79 [0,20, 3,12] 10,8 kk vs 3,8 kk p = 0,7382	HR NC NR vs 4,3 kk

EGFR- mutaationegatiivinen	189	2,6 % vs 0 % [-5,6 %, 7,3 %]	HR 1,10 [0,78, 1,56] 2,0 kk vs 2,6 kk p = 0,5771	HR 1,16 [0,79, 1,72] 3,7 kk vs 5,9 kk p = 0,4449
Tupakoimattomat	375	18,1 % vs 0 % [12,3 %, 24,0 %]	HR 0,55 [0,42, 0,72] 5,6 kk vs 2,8 kk p < 0,0001	HR 0,67 [0,49, 0,92] 8,9 kk vs 6,1 kk p = 0,0124
Pitkäaikainen tupakkoija	1317	5,3 % vs 1,6 % [1,4 %, 5,7 %]	HR 0,89 [0,78, 1,01] 2,7 kk vs 2,6 kk p = 0,0707	HR 0,92 [0,79, 1,06] 5,0 kk vs 4,9 kk p = 0,2420
Aasialaiset <sup>d</sup>	342	12,4 % vs 2,1 % [4,0 %, 15,8 %]	HR 0,69 [0,52, 0,91] 4,4 kk vs 2,2 kk p = 0,0084	HR 0,66 [0,48, 0,91] 9,5 kk vs 5,5 kk p = 0,0100
Ei-aasialaiset	1 350	6,8 % vs 1,0 % [3,5 %, 7,9 %]	HR 0,86 [0,76, 0,98] 2,9 kk vs 2,7 kk p = 0,0197	HR 0,92 [0,80, 1,07] 5,2 kk vs 5,1 kk p = 0,2942

- a Esitetyt arvot ovat gefitinibile verrattuna lumelääkkeeseen.
- b ”kk” on mediaani kuukausina. Hakasuluissa olevat numerot viittaavat HR:n 95 %:n luottamusväleihin.
- c Stratifioitu log-rank -testi koko tutkimuspopulaatiolle; muussa tapauksessa Coxin suhteellisen vaaran malli.
- d Aasialaisuuteen ei lueta intialaista alkuperää olevia potilaita, ja aasialaisuus viittaa potilasryhmän rodulliseen alkuperään eikä välttämättä syntymäpaikkaan.
- N Satunnaistettujen potilaiden määrä.
- NC Ei laskettu kokonaiselinajan HR:lle, sillä tapahtumien määrä on liian vähäinen.
- NR Ei saavutettu.
- HR Vaarasuhde (alle 1:n vaarasuhteet suosivat gefitinibiä).

IFUM -tutkimus oli yhden hoitohaaran monikeskustutkimus, johon siihen osallistui kaukaasialaisia ei-pienisoluisia keuhkosyöpää sairastavia potilaita (n = 106), joiden kasvaimessa oli aktivoivia ja herkistäviä EGFR-tyrosiinikinaasin mutaatioita. Tutkimuksen tarkoituksena oli osoittaa gefitinibin aktiivisuuden samankaltaisuus kaukaasialaisessa ja aasialaisessa väestössä. Tutkimuksessa objektiivisen hoitovasteen saaneiden määrä oli 70 % tutkijoiden arvion mukaan ja etenemismuuttujaan elinajan mediaani oli 9,7 kuukautta. Tulokset olivat verrannolliset IPASS -tutkimuksen tulosten kanssa.

#### *EGFR-mutaatiotila ja kliiniset tekijät*

Kliinisten tekijöiden, joita ovat tupakoimattomuus, kasvaimen adenokarsinoomahistologia ja naissukupuoli, on todettu olevan riippumattomia positiivista EGFR-mutaatiotilaa ennustavia tekijöitä gefitinibitutkimuksiin\* osallistuneista 786 kaukaasialaisesta potilaasta tehdyssä monimuuttuja-analysissä (ks. taulukko 7). EGFR-mutaatiopositiivisten kasvainten esiintyvyys on lisäksi korkeampi aasialaisilla potilailla.

**Taulukko 7 – Yhteenvedo monimuuttujaisesta logistisesta regressioanalyysistä sellaisten tekijöiden tunnistamiseksi, jotka ennakoivat itsenäisesti EGFR-mutaatioiden läsnäoloa 786 kaukaasialaisessa potilaassa\***

EGFR-mutaation esiintymistä ennustavat tekijät	p-arvo	EGFR-mutaation todennäköisyys	Positiivinen ennustearvo (9,5 % kokonaispotilasryhmästä on EGFR-mutaatioposiitivisia (M+))
Tupakointi	< 0,0001	6,5 kertaa suurempi ”tupakoimattomilla” kuin ”pitkäaikaisilla tupakoijilla”	28/70 (40 %) ”tupakoimattomista” on M+. 47/716 (7 %) ”pitkäaikaisista tupakoitsijoista” on M+.
Histologia	< 0,0001	4,4 kertaa suurempi adenokarsinoomassa kuin ei adenokarsinoomassa	63/396 (16 %) adenokarsinoomahistologian potilaista on M+. 12/390 (3 %) ei-adenokarsinoomahistologian potilaista on M+.
Sukupuoli	0,0397	1,7 kertaa suurempi naisilla kuin miehillä	40/235 (17 %) naisista on M+. 35/551 (6 %) miehistä on M+.

\*seuraavista tutkimuksista: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Suun kautta otettuna gefitinibin imeytyminen on kohtalaisen hidasta ja huippupitoisuudet plasmassa saadaan yleensä 3–7 tunnin kuluttua annostuksesta. Keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötöosuus on syöpäpotilailla 59 %. Ruoka ei vaikuta merkittävästi gefitinibin systeemiseen altistukseen. Gefitinibialtistus pieneni 47 % tutkimuksessa, johon osallistui terveitä vapaaehtoisia, ja jossa mahalaukun pH pidettiin yli arvon 5. Tämä johtui todennäköisesti gefitinibin heikentyneestä liukenemisestä mahalaukussa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

### Jakautuminen

Gefitinibin keskimääräinen jakaantumistilavuus pysyvyytilassa (steady-state) on 1 400 l, mikä viittaa siihen, että gefitinibi jakautuu laajalti kudoksiin. Sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 90-prosenttista. Gefitinibi sitoutuu seerumin albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin.

*In vitro* -tutkimustiedot viittaavat siihen, että gefitinibi on kalvoproteiini Pgp:n substraatti.

### Biotransformaatio

*In vitro* -tiedot osoittavat, että gefitinibin oksidatiiviseen metaboliaan vaikuttavat pääasiassa CYP3A4- ja CYP2D6 -isoentsyymit.

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että gefitinibillä on rajallinen inhiboiva vaikutus CYP2D6:een. Gefitinibillä ei ole havaittu entsyymejä indusioivia vaikutuksia eläintutkimuksissa eikä minkään muun sytokromi-P450-entsyymin merkittävää estoa (*in vitro*).

Gefitinibin metabolia ihmisellä on laajaa. Viisi metaboliittia on tunnistettu eritteistä ja kahdeksan plasmasta. Päämetaboliitti on O-desmetyyligefitinibi, joka estää 14 kertaa heikommin EGFR:n stimuloimaa solukasvua kuin gefitinibi, eikä sillä ole inhiboivaa vaikutusta tuumorisolujen kasvuun hiireissä. Sen vuoksi on pidetty epätodennäköisenä, että se myötävaikuttaisi gefitinibin kliiniseen aktiiviteettiin.

O-desmetyyligefitinibin muodostuminen on osoittautunut, *in vitro*, olevan CYP2D6-välitteistä. CYP2D6:n roolia gefitinibin metabolisessa puhdistumassa on arvioitu kliinisessä tutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla, jotka genotyyppitettiin CYP2D6-tilan suhteen. Heikot metaboloijat eivät tuottaneet mitattavia O-desmetyyligefitinibin pitoisuuksia. Gefitinibialtistuksen erot olivat suuria sekä

nopeilla että hitailla metaboloijilla, ja altistustasot olivat osin päällekkäisiä, mutta keskimääräinen altistuminen gefitinibille oli kaksinkertaista hitaiden metaboloijien ryhmässä. Suurempi keskimääräinen altistus henkilöillä, joilla CYP2D6 ei ole aktiivinen, saattaa olla kliinisesti merkittävä, koska haittavaikutuksilla on yhteys annokseen ja altistukseen.

### Eliminaatio

Gefitinibi erittyy pääasiassa metaboliitteina ulosteen kautta. Gefitinibin ja metaboliittien munuaispuhdistuma muodostaa alle 4 % annetusta annoksesta.

Syöpäpotilailla gefitinibin kokonaisplasmapuhdistuma on noin 500 ml/min ja keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika 41 tuntia. Gefitinibin kerran päivässä annostelu aiheuttaa 2–8-kertaisen kumuloitumisen siten, että vakaan tilan altistus saavutetaan 7–10 annoksen jälkeen. Vakaassa tilassa verenkierrossa olevat plasmapitoisuudet säilyvät tyypillisesti 2–3-kertaluokan sisällä 24 tunnin välein annosteltuna.

### *Erityisryhmät*

Syöpäpotilailla populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä ei ole havaittu suhdetta ennustetun vakaan tilan tason pienimmän pitoisuuden ja potilaan iän, painon, sukupuolen, etnisen alkuperän tai kreatiniinipuhdistuman (yli 20 ml/min) välillä.

### *Maksan vajaatoiminta*

Vaiheen I avoimessa tutkimuksessa potilaat, joilla oli maksakirroosista johtuva lievä, keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokituksen mukaan) ja jotka saivat 250 mg gefitinibiä kerta-annoksena, systeemisen altistuksen havaittiin olevan kaikissa ryhmissä suurempi terveisiin verrokkeihin verrattuna. Potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta havaittiin keskimäärin 3,1-kertainen altistumisen suureneminen gefitinibille. Yhdelläkään potilaalla ei ollut syöpää, kaikilla oli maksakirroosi ja joillakin hepatiitti. Systeemisen altistumisen lisääntymisellä saattaa olla kliinistä merkitystä, koska haittavaikutuksilla on yhteys annokseen ja altistukseen.

Gefitinibiä on arvioitu kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 41 potilasta, joilla oli kiinteä kasvain ja normaali maksan toiminta tai keskivaikea tai vaikea maksametastaaseista johtuva maksan vajaatoiminta (luokiteltu lähtötason ASAT:n, AFOS:n ja bilirubiinin Common Toxicity Criteria (CTC) -asteiden mukaisesti). Ilmeni, että päivittäisen gefitinibin annostelun (250 mg) jälkeen pysyvyytilan tason saavuttamiseen kulunut aika, kokonaispuhdistuma plasmasta ( $C_{maxSS}$ ) ja vakaan tilan altistus ( $AUC_{24SS}$ ) olivat samankaltaisia potilailla, joiden maksan toiminta oli normaali, kuin potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta. Tiedot neljästä potilaasta, joilla oli maksametastaasien aiheuttama vaikea maksan vajaatoiminta, viittaavat siihen, että pysyvyytilan altistus näillä potilailla on myös vastaavanlainen kuin potilailla, joilla maksan toiminta on normaali.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Haittavaikutukset, joita ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta joita on todettu eläinkokeissa kliinistä käyttöä vastaavilla altistustasoilla ja jotka saattavat olla kliinisessä käytössä olennaisia, ovat seuraavat:

- sarveiskalvoepiteelin atrofia ja sarveiskalvon samentuma
- munuaisnystykuolio
- maksasolukuolio ja eosinofilinen sinusoidien makrofagi-infiltraatio.

Tiedot ei-kliinisistä (*in vitro*) tutkimuksista viittaavat siihen, että gefitinibi pystyy estämään sydämen aktiopotentialin repolarisaatioprosessia (esim. QT-aika). Kliininen kokemus ei ole osoittanut kausaalista suhdetta QT-ajan pidentymisen ja gefitinibin välillä.

Naarasrottien hedelmällisyyden havaittiin heikkenevän 20 mg/kg vuorokausiannoksella.

Julkaistut tutkimukset ovat osoittaneet, että geneettisesti muunnelluille hiirille, jotka eivät ilmennä EGFR:ää, ilmaantui kehityshäiriöitä liittyen eri elimien, kuten iho, maha-suolikanava ja keuhkot, epiteliaaliseen kypsymättömyyteen. Kun gefitinibiä annosteltiin rotille organogeneesin aikana, sen ei



havaittu vaikuttavan sikiönkehitykseen suurimmalla vuorokausiannoksella, 30 mg/kg, mutta kanilla sikiön paino pieneni 20 mg/kg ja sitä suuremmalla vuorokausiannoksella. Kummallakaan lajilla ei havaittu lääkeaineen aiheuttamia sikiön epämuodostumia. Kun lääkeainetta annosteltiin rotille koko raskauden ajan poikimiseen asti, poikasten eloonjääminen aleni 20 mg/kg vuorokausiannoksella.

Kun imettäville rotille annettiin oraalisesti C14-gefitinibiä 14 vuorokauden ajan poikimisen jälkeen, maidon radioaktiivisuuspitoisuus oli 11–19 kertaa suurempi kuin veren.

Gefitinibillä ei ole havaittu genotoksisia vaikutuksia.

Rotilla tehdyssä kaksi vuotta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa todettiin sekä uros- että naarasrotilla pieni, mutta tilastollisesti merkitsevä heptosellulaaristen adenoomien esiintyvyyden kasvu, sekä naarasrotilla mesenteeristen imusolmukkeiden hemangiosarkoomien esiintyvyyden suureneminen pelkästään suurimmalla annoksella (10 mg/kg/vrk). Hepatosellulaarisia adenoomia havaittiin myös kaksi vuotta kestäneissä karsinogeenisuustutkimuksissa hiirillä, ja niissä osoitettiin pieni löydöksen esiintyvyyden suureneminen uroshiirillä, jotka saivat keskisuuria annoksia, ja sekä uros- että naarashiirillä suurimmalla annoksella. Vaikutus oli tilastollisesti merkitsevä naarashiirillä, mutta ei uroshiirillä.

Hiiriin ja rottiin vaikuttamattomat tasot eivät olleet rajattavissa kliinisen altistuksen yhteydessä mitattavista tasoista. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä.

*In vitro* -fototoksisuustutkimuksen tulokset osoittivat, että gefitinibi saattaa olla fototoksinen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Tabletin ydin*

Laktoosimonohydraatti  
Mikrokiteinen selluloosa (101)  
Krospovidoni (tyyppi A)  
Povidoni (K30)  
Natriumlauryylisulfaatti  
Magnesiumstearaatti

#### *Tabletin päällys*

Polyvinyylialkoholi (E1203)  
Makrogoli 4000 (E1521)  
Talkki (E553b)  
Titaanidioksidi (E171)  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Keltainen rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkaus pahvikotelossa sisältäen 30 kalvopäällysteistä tablettia. Yksittäispakattu PVC/PVDC/alumiinirepäisyäpipainopakkaus pahvikotelossa sisältäen 30 kpl kalvopäällysteisiä tabletteja.

Läpipainopakkaukset voi olla pakattu alumiinipusseihin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint Priest  
Ranska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Idifarma Desarrollo Farmacéutico, S.L.  
Polígono Mocholí  
C/ Noáin, N° 1  
31110 Noáin (Navarra)  
Espanja

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskienhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Gefitinib Mylan 250 mg kalvopäällysteiset tabletit  
gefitinibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg gefitinibiä.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosimonohydraattia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia  
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint Priest  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

gefitinib mylan 250 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PUSSI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Gefitinib Mylan 250 mg kalvopäällysteiset tabletit  
gefitinibi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Mylan S.A.S.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Gefitinib Mylan 250 mg kalvopäällysteiset tabletit  
gefitinibi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Mylan S.A.S.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**YKSIKKÖANNOKSEN SISÄLTÄVÄT LÄPIPAINOPAKKAUKSET**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Gefitinib Mylan 250 mg tabletit  
gefitinibi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Mylan S.A.S.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Gefitinib Mylan 250 mg kalvopäällysteiset tabletit gefitinibi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Gefitinib Mylan on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Gefitinib Mylania
3. Miten Gefitinib Mylania otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Gefitinib Mylanin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Gefitinib Mylan on ja mihin sitä käytetään**

Gefitinib Mylan sisältää gefitinibi-nimistä vaikuttavaa ainetta, joka estää epidermaaliseksi kasvutekijäreseptoriksi (EGFR) kutsutun proteiinin toimintaa. Tällä proteiinilla on vaikutusta syöpäsolujen kasvuun ja leviämiseen.

Gefitinib Mylania käytetään aikuisille ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon. Tässä syöpäsairaudessa muodostuu keuhkokudokseen pahanlaatuisia (syöpä-) soluja.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Gefitinib Mylania**

##### **Älä ota Gefitinib Mylania**

- jos olet allerginen gefitinibilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos imetät.

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Gefitinib Mylania

- jos sinulla on joskus ollut muita keuhkosairauksia. Jotkut niistä voivat pahentua Gefitinib Mylan -hoidon aikana.
- jos sinulla on joskus ollut maksaan liittyviä ongelmia.

##### **Lapset ja nuoret**

Gefitinib Mylania ei ole tarkoitettu lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille.

##### **Muut lääkevalmisteet ja Gefitinib Mylan**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

On erityisen tärkeää, että lääkäri tietää, jos käytät joitakin seuraavista lääkkeistä:

- fenytoiini tai karbamatsepiini (epilepsialääkkeitä)
- rifampisiini (tuberkuloosilääke)
- itrakonatsoli (sienitulehduslääke)

- barbituraatit (unilääke)
- mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävä rohdosvalmiste (jollaista käytetään masennuksen ja levottomuuden hoitoon)
- protonipumpun estäjät, H<sub>2</sub>-antagonistit ja happoa neutraloivat lääkkeet (käytetään vatsahaavaan, ruuansulatusvaikeuksiin, närästyksen ja mahahapon vähentämiseen).

Edellä mainitut lääkkeet saattavat vaikuttaa Gefitinib Mylanin toimintaan.

- antikoagulantit, mukaan lukien varfariini (suun kautta otettava antikoagulantti eli veritulppien estolääke). Jos käytät tätä vaikuttavaa ainetta sisältävää lääkettä, lääkärisi voi määrätä sinulle verikokeita normaalia useammin.

Jos käytät jotain yllä olevista valmisteista tai jos olet epävarma asiasta, käänny lääkärin tai apteekin puoleen ennen kuin aloitat Gefitinib Mylanin käytön.

### **Raskaus ja imetys**

Keskustele lääkärin kanssa, jos olet raskaana, saatat tulla raskaaksi tai imetät.

Koska Gefitinib Mylanilla saattaa olla haitallisia vaikutuksia lapseen, raskautta tulisi välttää hoidon aikana.

Jos imetät, älä käytä Gefitinib Mylania. Tämä on lapsesi turvallisuuden vuoksi.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Saatat tuntea heikotusta käyttäessäsi tätä lääkettä hoidon aikana. Jos näin käy, älä aja autoa tai käytä mitään työvälineitä tai koneita.

### **Gefitinib Mylan sisältää laktoosia**

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

### **Gefitinib Mylan sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten Gefitinib Mylania otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

- Suositeltu annos on yksi tabletti (250 mg) kerran päivässä.
- Ota tabletti joka päivä suunnilleen samaan aikaan.
- Voit ottaa tabletin ruuan kanssa tai tyhjään mahaan.
- Älä ota antasideja (happoa neutraloivia lääkkeitä) kahta tuntia ennen tai tuntia Gefitinib Mylanin ottamisen jälkeen.

Jos sinun on vaikea niellä tablettia, liuota se puoleen lasilliseen hiilihapotonta vettä. Älä käytä liuottamiseen mitään muita nesteitä. Älä murskaa tablettia. Sekoita, kunnes tabletti on liuennut veteen. Liukeneminen voi kestää jopa 20 minuuttia. Juo liuos välittömästi.

Jotta saat varmasti koko lääkemäärän, lisää lasiin saman verran vettä ja juo neste.

### **Jos otat enemmän Gefitinib Mylania kuin sinun pitäisi**

Jos olet ottanut enemmän tabletteja kuin sinun pitäisi, ota heti yhteys lääkäriin tai apteekkiin.

### **Jos unohdat ottaa Gefitinib Mylania**

Toimenpiteet riippuvat siitä, kuinka kauan on aikaa seuraavaan annokseen.

- Jos seuraavan annoksen ottamiseen on aikaa 12 tuntia tai enemmän, ota tabletti heti kun muistat. Ota sen jälkeen seuraava annos normaalisti.

- Jos seuraavan annoksen ottamiseen on aikaa alle 12 tuntia, älä ota unohtamaasi tablettia. Ota seuraava tabletti normaaliin aikaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta (kahta tablettia samaan aikaan) korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

#### **Ota heti yhteys lääkäriin, jos saat jonkun seuraavista haittavaikutuksista – saatat tarvita nopeasti lääkärinhoitoa:**

- Allerginen reaktio (yleinen), erityisesti jos oireisiin liittyy turvonneet kasvat, huulet, kieli tai kurkku, nielemisvaikeudet, nokkosihottuma, nokkosrokko ja hengitysvaikeudet.
- Vaikea hengenahdistus tai äkillinen hengenahdistuksen paheneminen, johon voi liittyä yskää tai kuumetta. Tämä voi merkitä sitä, että sinulla on keuhkoissa tulehdus, jota kutsutaan interstitiaaliseksi keuhkosairaudeksi. Tämä saattaa koskettaa noin yhtä gefitinibipotilasta sadasta. Haittavaikutus voi olla hengenvaarallinen.
- Vaikeat ihoreaktiot (harvinaisia), jotka esiintyvät suurilla alueilla kehoa. Niiden merkkejä voivat olla punoitus, kipu, haavaumat, rakkulat tai ihon kuoriutuminen. Myös muutokset huulissa, nenässä, silmissä ja sukupuolielimissä voivat olla mahdollisia.
- Vaikean tai pitkään jatkuneen ripulin, oksentelun, pahoinvoinnin tai ruokahaluttomuuden aiheuttama elimistön kuivuminen (yleinen).
- Silmävaivat (melko harvinainen), kuten kipu, punoitus, vetiset silmät, valoherkkyys, näkömuutokset tai sisäänpäin kasvavat silmäripset. Ne voivat olla oireita silmän pintaan (sarveiskalvoo) kehittyneestä haavaumasta.

#### **Kerro lääkärillesi mahdollisimman pian, jos sinulle ilmenee jokin seuraavista haittavaikutuksista:**

##### **Hyvin yleiset** (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)

- ripuli
- oksentelu
- pahoinvointi
- ihoreaktiot, kuten aknetyyppinen ihottuma, johon voi joskus liittyä kutinaa ja ihon kuivumista ja/tai halkeilua
- ruokahaluttomuus
- voimattomuus
- punoittava tai aristava suu
- veren maksa-arvojen (alaniiniaminotransferaasi) suureneminen (todetaan verinäytteellä); jos maksa-arvot suurenevät voimakkaasti, lääkärisi saattaa kehottaa sinua lopettamaan Gefitinib Mylanin käytön.

##### **Yleiset** (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- suun kuivuminen
- kuivat, punaiset tai kutisevat silmät
- punaiset tai kipeät silmäluomet
- kynsiongelmat
- hiustenlähtö
- kuume
- verenvuoto (kuten nenäverenvuoto tai verta virtsassa)
- valkuaista virtsassa (todetaan virtsanäytteellä)
- bilirubiinin ja muiden veren maksa-arvojen (aspartaattiaminotransferaasi) suureneminen (todetaan verinäytteellä); jos maksa-arvot suurenevät voimakkaasti, lääkärisi saattaa kehottaa sinua lopettamaan Gefitinib Mylanin käytön

- veren kreatiniiniarvojen suureneminen verinäytteen perusteella (liittyy munuaisten toimintaan)
- virtsarakkotulehdus (kirvelyn tunne virtsatessa sekä tihentynyt virtsaamistarve).

**Melko harvinaiset** (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)

- haimatulehdus; haimatulehduksen oireita voivat olla esim. erittäin kova kipu ylävatsan alueella ja vaikea pahoinvointi ja oksentelu
- maksatulehdus; oireita voivat olla yleinen huonovointisuus, mahdollinen keltatauti (ihon ja silmien kellastuminen). Tämä haittavaikutus on melko harvinainen, mutta joitakin kuolemantapauksia on ollut.
- ruoansulatuskanavan puhkeama
- kämmenten ja jalkapohjien ihoreaktio mukaan lukien pistely, tunnottomuus, kipu, turvotus tai punoitus (tunnetaan nimellä palmoplantaarinen erytrodysestesia -oireyhtymä tai käsi-jalkaoireyhtymä).

**Harvinaiset** (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta)

- ihon verisuonten tulehdus; tämä voi ilmetä ruhjevammina iholla tai ihottumana, joka ei vaalene
- verenvuotoinen virtsarakkotulehdus (kirvelyn tunne virtsatessa, tihentynyt virtsaamistarve ja verta virtsassa).

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Gefitinib Mylanin säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipanopakkauksessa ja pahvikotelossa tai pussissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Gefitinib Mylan sisältää**

- Vaikuttava aine on gefitinibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg gefitinibiä.
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa (101), krospovidoni (tyyppi A), povidoni (K30), natriumlauryylisulfaatti, magnesiumstearaatti tabletin ytimessä. Tabletin päällyys sisältää seuraavia: polyvinyylialkoholi (E1203), makrogoli 4000 (E1521), talkki (E553b), titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Gefitinib Mylan -tabletit ovat ruskeita, pyöreitä, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden koko on noin 11,1 mm × 5,6 mm ja joissa on toisella puolella merkintä ”250” ja joiden toinen puoli on kuvioton.

Ne toimitetaan PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa, joissa on 30 kalvopäällysteistä tablettia, tai yksittäispakattuina PVC/PVDC/alumiinirepäisyä läpipainopakkauksissa, joissa on 30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia. Läpipainopakkaukset voi olla pakattu alumiinipusseihin.



Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

**Myyntiluvan haltija**

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint Priest  
Ranska

**Valmistaja**

Idifarma Desarrollo Farmacéutico, S.L.  
Polígono Mocholí  
C/ Noáin, N° 1  
31110 Noáin (Navarra)  
Espanja

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**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  
Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

**Danmark** Viatris ApS

Tlf: + 45 28 11 69 32

**Malta**

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

**Deutschland**

Mylan 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**

Mylan Healthcare Norge AS  
Tel: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**España**

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

**France**

Mylan S.A.S  
Tel: +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

**Polska**

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

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

BGP Products SRL  
Tel: + 40 372 579 000

**Slovenija**

Mylan Healthcare d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Mylan Finland OY  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.