

Ravimil on müügiluba lõppenud

ILISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gefitinib Mylan 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 250 mg gefitiniibi (*Gefitinibum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 161 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Pruunid ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille mõõtmed on ligikaudu 11,1 mm × 5,6 mm ning mille ühe küljel on märgistus „250“ ja teine külg on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Gefitinib Mylan on näidustatud monoteraapiana EGFR-TK aktiveeruvate mutatsioonidega lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanutele (vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Gefitinib Mylan'iga peab alustama ning jälgima varasema vähktõvevastase ravi kogemusega arst.

Annustamine

Gefitinib Mylan'i soovitatav annus on üks 250 mg tablett üks kord ööpäevas. Kui annus on unustatud võtmata, tuleb see sisse võtta niipea, kui meelde tuleb. Kui järgmise annuse võtmiseni on vähem kui 12 tundi, ei tohi ununenud annust võtta. Patsiendid ei tohi võtta kahekordset annust (kaks annust ühel ajal), kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

CYP2D6 aeglased metaboliseerijad

Teadaoleva CYP2D6 aeglase metaboliseerija genotüübiga patsientide osas puuduvad annuse kohandamise kohta soovitusel, kuid neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida kõrvaltoimete osas (vt lõik 5.2).

Annuse kohandamine toksilisuse tõttu

Raskesti talutava kõhulahtisuse või nahareaktsioonidega kõrvaltoimetega patsientidel võib ravi lühiajaliselt (kuni 14 päevaks) katkestada, taasalustades seejärel ravimi manustamist annuses 250 mg ööpäevas (vt lõik 4.8). Patsientidel, kes ei talu ravi ka pärast ravi lühiajalist katkestust, tuleb ravi gefitiniibiga lõpetada ning määrata alternatiivne ravi.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Gefitinib Mylan'i ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ja noorukitel ei ole tõestatud. Puudub gefitiniibi asjakohane kasutus lastel mitteväikerakk-kopsuvähi näidustusel.

Maksakahjustus

Tsirroosi tõttu tekkinud mõõduka või raske maksakahjustusega (Child-Pugh' skaalal B või C) patsientidel on gefitiniibi plasmakontsentratsioon tõusnud. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida kõrvaltoimete osas. Maksametastaaside tõttu tõusnud aspartaaminotransferaasi (ASAT), alkaalse fosfataasi või bilirubiini väärtustega patsientidel ei olnud ravimi plasmakontsentratsioon tõusnud (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel, kellel on kreatiniini kliirens > 20 ml/min, ei ole annuse kohandamine vajalik. Patsientide kohta, kelle kreatiniini kliirens on ≤ 20 ml/min, on olemas piiratud hulk andmeid, mistõttu nende ravimisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 5.2).

Eakad

Vanuse tõttu ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Gefitinib Mylan on suukaudseks manustamiseks. Tabletti võib sisse võtta koos toiduga või ilma, igal päeval ligikaudu samal ajal.

Tableti võib sisse võtta tervena koos veega või kui terve tableti sissevõtmine ei ole võimalik, võib seda manustada (karboniseerimata) vees lahustatuna. Teistes vedelikes tabletti lahustada ei tohi.

Tablett tuleb panna ilma purustamata poole klaasi joogivee sisse. Loksutada klaasi aeg-ajalt, kuni tablett on lahustunud (see võtab kuni 20 minutit). Lahus tuleb ära juua kohe pärast tableti lahustamist (60 minuti jooksul). Klaasi tuleb loputada poole klaasi veega ning see samuti ära juua. Lahust võib manustada ka nasogastraalsondi või gastrostoomi kaudu.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
Rinnaga toitmine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kui Gefitinib Mylan'i kasutamist kaalutakse lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud mitteväikerakk-kopsuvähi ravina, on oluline kõigil patsientidel püüda kindlaks määrata EGFR-i mutatsiooni olemasolu kasvajakoes. Kui kasvajaproov ei ole hinnatav, võib kasutada vere (plasma) proovist saadud tsirkuleerivat kasvaja DNA-d (ctDNA).

Kasutama peab vaid kindlaid, usaldusväärseid ja tundlikke teste, mille kasulikkus kasvaja EGFR-i mutatsiooni olemasolu määramiseks on tõestatud või ctDNA-d, et vältida valenegatiivseid või valepositiivseid määramisi (vt lõik 5.1).

Interstitsiaalne kopsuhaigus

1,3%-l gefitiniibi manustavatel patsientidel on täheldatud interstitsiaalset kopsuhaigust (IKH), mis võib alata ägedalt ning mille lõpe on mõnedel juhtudel osutunud fataalseks (vt lõik 4.8). Kui patsiendil süvenevad hingamisteede sümptomid, näiteks õhupuudus, köha ja palavik, tuleb Gefitinib Mylan'i manustamine katkestada ning kohe uuringuid alustada. Interstitsiaalse kopsuhaiguse diagnoosimisel tuleb Gefitinib Mylan'i manustamine katkestada ning haiget vastavalt ravida.

Jaapani farmakoepidemioloogilises juhtkontrolluuringus, milles osales 3159 gefitiniibi või kemoteeraapiat saavat mitteväikerakk-kopsuvähi patsienti, keda jälgiti 12 nädalat, tehti kindlaks järgmised interstitsiaalse kopsuhaiguse riskitegurid (riskitegurid ei olenenud sellest, kas patsient sai raviks gefitiniibi või kemoteeraapiat): suitsetamine, halb üldseisund (PS ≥ 2), CT-uuringul kinnitunud normaalse kopsukoe vähenemine ($\leq 50\%$), mitteväikerakk-kopsuvähi hiljutine diagnoos (< 6 kuud), varem põetud interstitsiaalne kopsuhaigus, vanus ≥ 55 aastat ja kaasuv südamehaigus. Tõusnud risk gefitiniibi rühmas võrreldes kemoteeraapia rühmaga ilmnnes peamiselt esimese 4 ravinädala jooksul (kohandatud šansside suhe (OR) 3,8; 95% CI 1,9...7,7), seejärel suhteline risk langes (kohandatud OR 2,5; 95% CI 1,1...5,8). Mõlemal juhul oli suurem risk tõusnud nendel interstitsiaalse kopsuhaigusega patsientidel, kellel lisandusid järgnevad riskitegurid: suitsetamine, CT-uuringul

kinnitunud normaalse kopsukoe vähenemine ($\leq 50\%$), varem põetud interstitsiaalne kopsuhaigus, vanus ≥ 65 aastat ja interstitsiaalne kopsuhaigus pleuraga laialdaselt külgnevatel kopsualadel ($\geq 50\%$).

Hepatotoksilisus ja maksakahjustus

Täheldatud on kõrvalekaldeid maksaanalüüsides (kaasa arvatudalaniinaminotransferaasi, aspartaat-aminotransferaasi ja bilirubiini tõus), mis viitasid aeg-ajalt maksapõletikule (vt lõik 4.8). Registreeritud on üksikud teated maksapuudulikkuse kohta, mis mõnel juhul lõppesid surmaga. Seetõttu on soovitatav maksafunktsiooni regulaarselt kontrollida. Maksaanalüüsides kerge kuni mõõduka kõrvalekalde korral tuleb gefitiniibi manustada ettevaatusega. Raskete muutuste korral tuleb kaaluda manustamise katkestamist.

Tsirroosi tõttu tekkinud maksafunktsiooni häire võib põhjustada gefitiniibi plasmakontsentratsiooni tõusu (vt lõik 5.2).

Koostoimed teiste ravimitega

CYP3A4 aktiivsust indutseerivad ained võivad gefitiniibi ainevahetust kiirendada ning plasmakontsentratsiooni langetada.

Seetõttu võib CYP3A4 indutseerijate (nt fenütoiin, karbamasepiin, rifampitsiin, barbituraadid või lihtnaistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed preparaadid) samaaegne manustamine ravi efektiivsust vähendada ning võimaluse korral tuleb nende kasutamist vältida (vt lõik 4.5).

Üksikutel CYP2D6 halva metaboliseerija genotüübiga patsientidel võib ravi tugeva CYP3A4 inhibiitoriga viia gefitiniibi plasmakontsentratsiooni tõusule. CYP3A4 inhibiitorravi alustamisel tuleb patsiente hoolikalt jälgida gefitiniibi kõrvaltoimete osas (vt lõik 4.5).

Mõnedel gefitiniibi ja varfariini kasutavatel patsientidel on täheldatud INR-i (*International Normalised Ratio* s.o. rahvusvaheline normaliseeritud indeks) tõusu ja/või veritsust (vt lõik 4.5). Gefitiniibi ja varfariini samal ajal kasutavatel patsientidel tuleb regulaarselt jälgida protrombiini aega või INR-i.

Mao pH olulist püsivat tõusu põhjustavad ravimid, näiteks prootonpumba inhibiitorid ja H_2 -antagonistid võivad langetada gefitiniibi biosaadavust ja kontsentratsiooni plasmas ning seetõttu vähendada efektiivsust. Gefitiniibi manustamisega ligikaudu samal ajal manustatavad antatsiidid võivad omada sarnast toimet (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

II faasi kliinilistest uuringutest, kus gefitiniibi ja vinorelbiini on samal ajal kasutatud, ilmneb, et gefitiniib võib süvendada vinorelbiini neutropeenilist toimet.

Laktoos

Gefitinib Mylan sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Täiendavad ettevaatusabinõud kasutamisel

Patsientidel tuleb soovitada viivitamatult arsti poole pöörduda juhul, kui neil tekib raske või püsiv kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine või anoreksia, mis võib kaudselt viia veetustumiseni. Neid sümptomeid tuleb ravida vastavalt kliinilistele nähtudele (vt lõik 4.8).

Patsiendid, kellel tekivad ägedad või süvenevad keratiidi tunnused ja nähud (silmapõletik, pisaravool, valgustundlikkus, nägemise ähmastumine, silmavalu ja/või silmade värvumine punaseks) peab kohe saatma silmaarsti vastuvõtule.

Kui haavandilise keratiidi diagnoos on kinnitatud, tuleb ravi gefitiniibiga katkestada ning kui sümptomid ei taandu või kui sümptomid korduvad ravi taasalustamisel gefitiniibiga, tuleb kaaluda täielikku lõpetamist.

I/II faasi uuringus, kus uuriti gefitiniibi ja kiiritusravi kasutamist esmakordselt diagnoositud ajutüve glioomi või mittetäielikult resetseeritud supratentoriaalse maliigse glioomiga lastel, tekkis 45 hõlmatud patsiendist neljal (neist ühel fataalne) kesknärvisüsteemi hemorraagia. Gefitiniibi monoravi uuringus tekkis ühel ependümoomi diagnoosiga lapsel kesknärvisüsteemi hemorraagia. Ajuhemorraagia kõrgemat riski gefitiniibi kasutaval täiskasvanud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel ei ole täheldatud.

Gefitiniibi kasutaval patsientidel on teatatud mao-sooletrakti perforatsiooni juhtudest. Enamusel juhtudel on see seotud teiste teadaolevate riskiteguritega, kaasa arvatud kaasuv ravi, näiteks steroidide ja MSPVA-dega, mao-sooletrakti haavandid anamneesis, vanus, suitsetamine, soolemetastaasid perforatsioonikohas.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Gefitiniibi ainevahetus toimub tsütokroom P450 isoen süüm CYP3A4 (valdavalt) ning CYP2D6 kaudu.

Toimeained, mis võivad suurendada gefitiniibi plasmakontsentratsiooni

In vitro uuringud on näidanud, et gefitiniib on p-glükoproteiini (Pgp) substraat. Olemasolevatel andmetel ei ole see *in vitro* leid kliiniliselt oluline.

CYP3A4 pärssivad toimeained võivad gefitiniibi kliirensit vähendada. Samaaegne manustamine potentsete CYP3A4 aktiivsuse inhibiitoritega (nt ketokonasool, posakonasool, vorikonasool, proteaasi inhibiitorid, klaritromütsiin, telitromütsiin) võib tõsta gefitiniibi plasmakontsentratsiooni. Tõus võib olla kliiniliselt oluline, kuna kõrvaltoimete esinemus oleneb annusest ja ekspositsioonist. Tõus võib olla kõrgem üksikute CYP2D6 halva metaboliseerija genotüübiga patsientidel. Eelravi itrakonasooliga (tugev CYP3A4 inhibiitor) andis tulemuseks gefitiniibi keskmise AUC (*Area Under Curve*) 80% tõusu tervetel vabatahtlikel. Samaaegse ravi korral tugevate CYP3A4 inhibiitoritega tuleb patsienti kõrvaltoimete suhtes hoolikalt jälgida.

Puuduvad andmed samaaegse CYP2D6 inhibiitoritega tehtava ravi kohta, kuid selle ensüümi tugevad inhibiitorid võivad põhjustada gefitiniibi plasmakontsentratsiooni ligikaudu kahekordse tõusu (vt lõik 5.2). Samaaegse CYP2D6 inhibiitoritega tehtava ravi alustamisel tuleb patsienti kõrvaltoimete suhtes hoolikalt jälgida.

Toimeained, mis võivad langetada gefitiniibi plasmakontsentratsiooni

CYP3A4 indutseerijad võivad kiirendada gefitiniibi ainevahetust, vähendada selle plasmakontsentratsiooni ning sellega gefitiniibi toimet langetada. CYP3A4 indutseerijate (nt fenütoiin, karbamasepiin, rifampitsiin, barbituraadid või liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*)) samaaegset manustamist tuleb võimaluse korral vältida. Eelravi rifampitsiiniga (tugev CYP3A4 inhibiitor) vähendas gefitiniibi AUC 83% võrra tervetel vabatahtlikel (vt lõik 4.4).

Toimeained, mis põhjustavad mao pH-taseme olulise tõusu, võivad vähendada gefitiniibi plasmakontsentratsiooni ja sellega gefitiniibi toimet langetada. Lühitoimeliste antatsiidide suurtel annustel võib olla sarnane toime, kui neid kasutatakse gefitiniibi manustamisega ligilähedaselt samadel aegadel. Gefitiniibi samaaegne manustamine ranitidiiniga, mille annus kindlustab mao pH püsimise ≥ 5 , andis tulemuseks gefitiniibi AUC languse 47% võrra tervetel vabatahtlikel (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Toimeained, mille plasmakontsentratsiooni taset võib gefitiniib mõjutada

In vitro uuringud on näidanud, et gefitiniibil on piiratud võime inhibeerida CYP2D6. Kliinilises uuringus manustati gefitiniibi patsientidele koos metoprolooliga (CYP2D6 substraat). See põhjustas metoprolooli ekspositsiooni tõusu 35% võrra. Selline tõus võib osutada oluliseks CYP2D6

substraatidele, millel on kitsas terapeutiline vahemik. Kui CYP2D6 substraati soovitakse kasutada koos gefitiniibiga, tuleb mõelda CYP2D6 substraadi annuse muutmisele, eriti kitsa terapeutilise vahemikuga preparaatide korral.

Gefitiniib pärssib *in vitro* transportvalku BCRP, kuid selle leiu kliiniline tähendus on teadmata.

Teised võimalikud koostoimed

Üksikutel varfariini samal ajal manustavatel patsientidel on tekkinud INR tõus ja/või veritsusepisood (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelises eas naised

Rasestuda võivatel naistel tuleb soovitada vältida rasestumist ravi jooksul.

Rasedus

Andmed gefitiniibi toimest rasedatele puuduvad. Loomkatsed on näidanud reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3). Potentsiaalne risk inimestele on teadmata. Gefitiniib Mylan'it ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik.

Imetamine

On teadmata, kas gefitiniib eritub inimese rinnapiima. Gefitiniib ja selle metaboliidid akumulierusid imetavate rottide piima (vt lõik 5.3). Rinnaga toitmine on vastunäidustatud, seetõttu tuleb see katkestada gefitiniibiravi ajaks (vt lõik 4.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Gefitiniibravi ajal on kirjeldatud asteeniat. Seetõttu peavad patsiendid, kellel see sümptom tekib, olema autojuhtimise või masinatega töötamise ajal ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kokkuvõte ohutusalasest teabest

III faasi kliinilistest uuringutest (ISEL, INTEREST ja IPASS; 2462 gefitiniibiga ravitud patsienti) saadud summeeritud kõrvaltoimete andmed näitavad, et kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mis esinevad üle 20% patsientidest, on kõhulahtisus ja nahareaktsioonid (sealhulgas lööve, akne, nahakuivus ja nahastügelus). Kõrvaltoimed tekivad tavaliselt ravi esimese kuu jooksul ja on üldiselt pöörduvad.

Ligikaudu 8% patsientidest tekkis tõsine kõrvaltoime (CTC III või IV aste (*Common Toxicity Criteria*, s.o. tavalised toksilisuse kriteeriumid)).

Ligikaudu 3% haigetest lõpetas ravi kõrvaltoime tõttu.

Interstitsiaalne kopsuhaigus, sageli raske kuluga (CTC III või IV aste), on esinenud 1,3%-l patsientidest. Teatatud on surmaga lõppenud juhtudest.

Kõrvaltoimete loend tabelina

Tabelis 1 toodud ohutusalane teave põhineb gefitiniibi kliinilise arendamise programmil ja turuletulekujärgsel kogemusel. Kõrvaltoimete lahterdamine sageduse järgi põhineb, kus võimalik, III faasi kliiniliste uuringute ISEL, INTEREST ja IPASS andmetel (2462 gefitiniibiga ravitud patsienti).

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevatele andmetele alusel).

Igas sageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed organsüsteemi ja sageduse järgi		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Kerge või mõõdukas anoreksia (CTC 1. või 2. klass).
Silma kahjustused	Sage	Konjunktiviit, blefariit ja kuiv silm*, peamiselt kerge (CTC 1. klass).
	Aeg-ajalt	Sarvkesta erosioon, pöörduv ja mõnikord seotud ripsmete ebahariliku kasvuga.
		Keratiit (0,12%)
Vaskulaarsed häired	Sage	Hemorraagia, nt ninaverejooks ja hematuuria.
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Interstitsiaalne kopsuhaigus (1,3%), sageli raske (CTC 3. klass 4). Teatatud on surmaga lõppenud juhtudest.
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus, peamiselt kerge või mõõdukas (CTC 1. või 2. klass).
		Oksendamine, peamiselt kerge või mõõdukas (CTC 1. või 2. klass).
		liveldus, peamiselt kerge (CTC 1. klass).
		Stomatiit, peamiselt kerge loomuga (CTC 1. klass).
	Sage	Dehüdratatsioon, kõhulahtisuse, iivelduse, oksendamise või anoreksia tagajärjel.
	Aeg-ajalt	Suukuivus*, peamiselt kerge (CTC 1. klass).
		Pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired	Väga sage	Mao-sooletrakti mulgustus
	Sage	Alaniinaminotransferaasi tõus, peamiselt kerge kuni mõõdukas.
		Aspartaaminotransferaasi tõus, peamiselt kerge kuni mõõdukas.
		Üldbilirubiini tõus, peamiselt kerge kuni mõõdukas.
	Aeg-ajalt	Hepatiit**
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Nahareaktsioonid, peamiselt kerge või mõõdukas (CTC 1. või 2. klass) pustuloosne lööve, mõnikord sügelev ja kuiv nahk, sealhulgas erütematoosse põhjaga nahalõhed.
	Sage	Küünekahjustus
		Alopeetsia
		Allergilised reaktsioonid (1,1%), sealhulgas angioödeem ja urtikaaria.
	Aeg-ajalt	Palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom
	Harv	Bulloossed seisundid, sealhulgas epidermise toksiline nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom ja multiformne erüteem
		Kutaanne vaskuliit
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Vere kreatiniinisalduse asümptomaatilised laboratoorsed tõusud.
		Proteinuuria
		Tsüstiit
	Harv	Hemorraagiline tsüstiit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Asteenial, peamiselt kerge (CTC 1. klass).
	Sage	Palavik

Ebanormaalsete laboratoorsete väärtustega seonduvate kõrvaltoimete sagedus põhineb patsientidel, kelle muutused on algtasemega võrreldes 2 või enam CTC klassi vastavates laboratoorsetes parameetrites.

* See kõrvaltoime võib esineda koos teiste gefitiniibi kasutamisel tekkivate kuivade seisunditega (peamiselt nahareaktsioonidega).

** See sisaldab üksikuid teateid maksapuudulikkuse kohta, mis mõnel juhul lõppesid surmaga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Uuringus INTEREST ilmnis interstitsiaalset kopsuhaigust 10 (1,4%) ja 8 (1,1%) patsiendil gefitiniibi ja dotsetakseeli rühmas. Üks interstitsiaalse kopsuhaiguse juht gefitiniibi rühmas lõppes surmaga.

Uuringus ISEL oli interstitsiaalse kopsuhaiguse sagedus osalejate seas ligikaudu 1% kummaski rühmas. Enamik interstitsiaalse kopsuhaiguse tüüpi juhte tekkis Aasia päritolu patsientide seas ning interstitsiaalse kopsuhaiguse sagedus ravirühma ja kontrollrühma Aasia päritolu patsientide seas oli vastavalt 3% ja 4%. Üks kõrvaltoime juht kontrollrühmas oli surmlõppega.

Jaapani turuletulekujärgses elulemusuuringus (3350 patsienti) oli interstitsiaalse kopsuhaiguse tüüpi juhtude sagedus gefitiniibi ravi saavate patsientide seas 5,8%. Surmaga lõppenud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtude osakaal oli 38,6%.

III faasi avatud kliinilises uuringus (IPASS), milles uuriti võrdlevalt gefitiniibi ja karboplatiin/paklitakseeli topeltkeemiaravi kui esimese rea ravi 1217 valitud kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähiga Aasia patsiendil, oli ILD-tüüpi juhtude esinemus 2,6% gefitiniibi rühmas ning 1,4% karboplatiin/paklitakseeli rühmas.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Spetsiifilist ravi gefitiniibi üleannustamisele ei ole. Siiski raviti I faasi kliinilistes uuringutes piiratud arvu patsiente ööpäevaste annustega kuni 1000 mg. Täheldati mõne kõrvaltoime sageduse ja raskusastme suurenemist, peamiselt kõhulahtisust ja nahalöövet. Üleannustamisest põhjustatud kõrvaltoimeid tuleb ravida sümptomaatiliselt. Rasket kõhulahtisust tuleb ravida vastavalt kliinilisele seisundile. Ühes uuringus raviti piiratud arvu patsiente nädalase annusega 1500 mg kuni 3500 mg. Selles uuringus ei suurenenud gefitiniibi ekspositsioon suureneva annuse kasutamisel, kõrvaltoimed olid enamasti kerge kuni mõõduka raskusega ja vastasid gefitiniibi teadaolevale ohutusprofiilile.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EB01

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Epidermaalset kasvufaktorit (EGF) ja selle retseptorit (EGFR (HER1; ErbB1)) peetakse rakukasvu ja proliferatsiooni protsessi võtmeguriks nii normaalsetes kui ka vähirakkudes. EGFR aktiveeritud mutatsioon vähirakus võib olla oluliseks teguriks tuumorrakkude kasvamisel, apoptoosi blokeerimisel, angiogeensete tegurite sünteesi suurendamisel ja metastaatiliste protsesside soodustamisel.

Gefitiniib on epidermaalse kasvufaktori retseptori türosiinkinaasi selektiivne väikesemolekuliline inhibiitor ning efektiivne ravim kasvajate korral, millel on leitud EGFR türosiinkinaasi piirkonda käivitavad mutatsioonid, sõltumata ravivalikust. Gefitiniib ei oma olulist kliinilist aktiivsust patsientidel, kellel on diagnoositud ilma EGFR-i mutatsioonita kasvaja.

Levinud EGFR aktiveerivatel mutatsioonidel (ekson 19 deletsioonid, L858R) on tugevad reageerimisandmed, mis toetavad sensitiivsust gefitiniibile, näiteks progressioonivaba elulemuse HR (95% CI) 0,489 (0,336, 0,710) gefitiniibi puhul võrrelduna topeltkemoteraapiaga [WJTOG3405]. Gefitiniibi reageerimisandmed on harvemad patsientidel, kellel kasvaja sisaldab vähemlevinud mutatsioone. Olemasolevad andmed näitavad, et G719X, L861Q ja S768I on sensitiseerivad mutatsioonid ning T790M üksi või ekson 20 insertioonid üksi on resistentsusmehhanismid.

Resistentsus

Enamikul sensibilibiseeriva EGFR-kinaasi mutatsiooniga mitteväikerakk-kopsuvähi kasvajaist tekib lõpuks resistentsus gefitiniibravi suhtes, haiguse progresseerumise mediaanse ajaga 1 aasta. Ligikaudu 60%-l juhtudest on resistentsus seotud teisese T790M mutatsiooniga, mille puhul tuleb kaaluda T790M mutatsiooni korral toimivate EGFR TKI-de kasutamist järgmise rea ravivõimalusena. Teiste potentsiaalsete resistentsusmehhanismide hulka, millest on teatatud pärast ravi EGFR-signaali blokeerivate ainetega, kuuluvad teiste alternatiivsete signaaliradade kasutamine, nagu HER2 ja MET-geeni amplifikatsioon ning PIK3CA mutatsioonid. Samuti on 5...10% juhtudest teatatud fenotüübilisest muutumisest väikerakk-kopsuvähiks.

Tsirkuleeriv kasvaja DNA (ctDNA)

IFUM uuringus hinnati mutatsioonistaatust kasvaja- ja plasmast saadud ctDNA proovides, kasutades Therascreen EGFR RGQ PCR komplekti (Qiagen). Nii ctDNA kui ka kasvajaproovid olid hinnatavad 652 patsiendi puhul 1060-st skriiningu läbinust. Objektiivne ravivastuse määr (ORR) patsientidel, kellel oli kasvaja ja ctDNA mutatsioon positiivne, oli 77% (95% CI: 66% kuni 86%) ja neil, kellel olid ainult kasvaja seotud mutatsioonid positiivsed, 60% (95% CI: 44%...74%).

Tabel 2. Kokkuvõte kasvaja- ja ctDNA-proovide põhimutatsiooni staadiumist kõigil skriinitud patsientidel, keda võib hinnata mõlema proovi jaoks

Mõõde	Määratlus	IFUM sagedus % (CI)	IFUM N
Tundlikkus	Kasvaja M ⁺ osakaal, mis on M ⁺ ctDNA tõttu	65,7 (55,8; 74,7)	105
Spetsiifilisus	Kasvaja M osakaal, mis on M ctDNA tõttu	99,8 (99,0; 100,0)	547

Need andmed on kooskõlas Jaapani etteplaneeritud uurimusliku alarühma analüüsiga IPASS uuringus (Goto 2012). Selles uuringus kasutati EGFR-i mutatsiooni analüüsiks mitte plasmast, vaid seerumist saadud ctDNA-d ning kasutati EGFR-i mutatsioonitesti komplekti (DxS) (N = 86). Selles uuringus oli tundlikkus 43,1%, spetsiifilisus oli 100%.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Esimese rea ravi

III faasi kliinilises uuringus (IPASS-uuring) osalesid kaugelearenenud (IIIB või IV staadium) adenokartsinoomi tüüpi mitteväikerakk-kopsuvähi patsiendid Aasiast, kes olid vähesuitsetajad (loobunud suitsetamisest ≥ 15 aasta tagasi ja suitsetanud ≤ 10 pakk-aastat) või mitesuitsetajad (vt tabel 3).

¹ Hiina, Hongkong, Indoneesia, Jaapan, Malaisia, Filipiinid, Singapur, Taiwan ja Tai.

Tabel 3. Gefitiniibi tõhususe tulemused võrreldes karboplatiini/paklitakseliga IPASS-uuringus

Populatsioon	N	Objektiivne ravivastuse määr ja 95% CI raviviiside vahelisele erinevusele ^a	Esmane tulemusnäitaja progressioonivaba elulemuse (PFS) näol ^{a, b}	Üldine elulemus ^{a, b}
Üldine	1217	43,0% vs. 32,2% [5,3%; 16,1%]	HR 0,74 [0,65; 0,85] 5,7 k vs. 5,8 k p < 0,0001	HR 0,90 [0,79; 1,02] 18,8 k vs. 17,4 k p = 0,1087

EGFR-i mutatsioon positiivne	261	71,2% vs. 47,3% [12,0%; 34,9%]	HR 0,48 [0,36; 0,64] 9,5 k vs. 6,3 k p < 0,0001	HR 1,00 [0,76; 1,33] 21,6 k vs. 21,9 k
EGFR-i mutatsioon negatiivne	176	1,1% vs. 23,5% [-32,5%; -13,3%]	HR 2,85 [2,05; 3,98] 1,5 k vs. 5,5 k p < 0,0001	HR 1,18 [0,86; 1,63] 11,2 k vs. 12,7 k
EGFR-i mutatsioon teadmata	780	43,3% vs. 29,2% [7,3%; 20,6%]	HR 0,68 [0,58 kuni 0,81] 6,6 k vs. 5,8 k p < 0,0001	HR 0,82 [0,70 kuni 0,96] 18,9 k vs. 17,2 k

- a Esitatud väärtused kehtivad gefitiniibi kohta võrreldes karboplatiini/paklitakseeliga.
b „m“ tähistab mediaani kuudes. Arvud nurksulgudes on HR-i 95% usaldusvahemikud.
N Randomiseeritud patsientide arv.
HR Riskitiheduste suhe (riskitiheduste suhe < 1 tähendab gefitiniibi eelist)

Elukvaliteet erines olenevalt EGFR-i mutatsiooni olemasolust. EGFR-i mutatsiooniga patsientide seas tundis oluliselt rohkem gefitiniibravi saavaid patsiente elukvaliteedi paranemist ning kopsuvähi sümptomite taandumist võrreldes karboplatiin/paklitakseeli ravi saavate patsientidega (vt tabel 4).

Tabel 4. Gefitiniibi elukvaliteedi tulemused võrreldes karboplatiini/paklitakseeliga uuringus IPASS

Populatsioon	N	FACT-L QoL-i paranemise määr ^a %	LCS-i sümptomite paranemise määr ^a %
Üldine	1151	(48,0% vs. 40,8%) p = 0,0148	(51,5% vs. 48,5%) p = 0,3037
EGFR-i mutatsioon positiivne	259	(70,2% vs. 44,5%) p < 0,0001	(75,6% vs. 53,9%) p = 0,0003
EGFR-i mutatsioon negatiivne	169	(14,6% vs. 36,3%) p = 0,0021	(20,2% vs. 47,5%) p = 0,0002

Uuringu tulemusindeksi tulemused toetasid FACT-L-i ja LCS-i tulemusi.

- a Esitatud väärtused kehtivad gefitiniibi kohta võrreldes karboplatiini/paklitakseeliga.
N Elukvaliteedi analüüside suhtes hinnatud patsientide arv.
QoL Elukvaliteet.
FAKT-L Vähiravi saava kopsu funktsionaalne hindamine.
LSC Kopsuvähi alamskaala.

Uuringus IPASS ilmnis gefitiniibi paremus progressioonivaba elulemuse, objektiivse ravivastuse taseme, elukvaliteedi ja sümptomite leevenemise osas, kuid ilma olulise erinevuse üldise elulemuse osas võrreldes karboplatiini/paklitakseeli saava varem mitteravitatud patsientidel, kellel on lokaalselt levinud või metastaatiline mitteväikerakk-kopsuvähk ning kellel on leitud EGFR türosiinkinaasi aktiveeruvaid mutatsioone.

Varem ravi saanud patsientide ravi

III faasi randomiseeritud uuringus (uuring INTEREST) osalesid lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi patsiendid, kes olid varem saanud platinapreparaatidel põhinevat kemoteeraapiat. Üldises uuringurühmas ei leitud üldises elulemuses, progressioonivabas elulemuses ja objektiivse ravivastuse tasemes statistiliselt olulist erinevust gefitiniibi ja dotsetakseeli (75 mg/m²) vahel (vt tabel 5).

Tabel 5. Gefitiniibi tõhususe tulemused võrreldes dotsetakseeliga uuringus INTEREST

Populatsioon	N	Objektiivne ravivastuse määr ja 95% CI raviviiside vahelisele erinevusele ^a	Progressioonivaba elulemus ^{a, b}	Esmane lõplik üldine elulemus ^{a, b}
Üldine	1466	9,1% vs. 7,6% [−1,5%, 4,5%]	HR 1,04 [0,93; 1,18] 2,2 k vs. 2,7 k p = 0,4658	HR 1,020 [0,905; 1,150] 7,6 k vs. 8,0 k p = 0,7332
EGFR-i mutatsioon positiivne	44	42,1% vs. 21,1% [−8,2%, 46,0%]	HR 0,16 [0,05; 0,49] 7,0 k vs. 4,1 k p = 0,0012	HR 0,83 [0,41; 1,67] 14,2 k vs. 16,6 k p = 0,6043
EGFR-i mutatsioon negatiivne	253	6,6% vs. 9,8% [−10,5%; 4,4%]	HR 1,24 [0,94; 1,64] 1,7 k vs. 2,6 k p = 0,1353	HR 1,02 [0,78; 1,33] 6,4 k vs. 6,0 k p = 0,9131
Asiaadid	323	19,7% vs. 8,7% [3,1%; 19,2%]	HR 0,83 [0,64; 1,08] 2,9 k vs. 2,8 k p = 0,1746	HR 1,04 [0,80; 1,35] 10,4 k vs. 12,2 k p = 0,7711
Mitteasiaadid	1143	6,2% vs. 7,3% [−4,3%; 2,0%]	HR 1,12 [0,98; 1,28] 2,0 k vs. 2,7 k p = 0,1041	HR 1,01 [0,89; 1,14] 6,9 k vs. 6,9 k p = 0,9259

a Esitatud väärtused kehtivad gefitiniibi kohta võrreldes dotsetakseeliga.

b „m“ tähistab mediaani kuudes. Nürksulgudes olevad arvud on 96% usaldusvahemikud üldpopulatsiooni üldise elulemuse HR-i kohta või muidu HR-i 95% usaldusvahemikud.

c Usaldusvahemik, mis on täielikult alla 1,154 mittehalvemuse marginaali.

N Randomiseeritud patsientide arv.

HR Riskitiheduste suhe (riskitiheduste suhe < 1 tähendab gefitiniibi eelist)

Joonised 1 ja 2. Tõhususe tulemused uuringu INTEREST mitteasiaadist patsientide alamgruppides (N patsiente = randomiseeritud patsientide arv)

Üldine elulemus

N patsiente

1143 Üldine

27 EGFR-i mutatsioon +

222 EGFR-i mutatsioon −

133 Mitte kunagi
suitsetanud

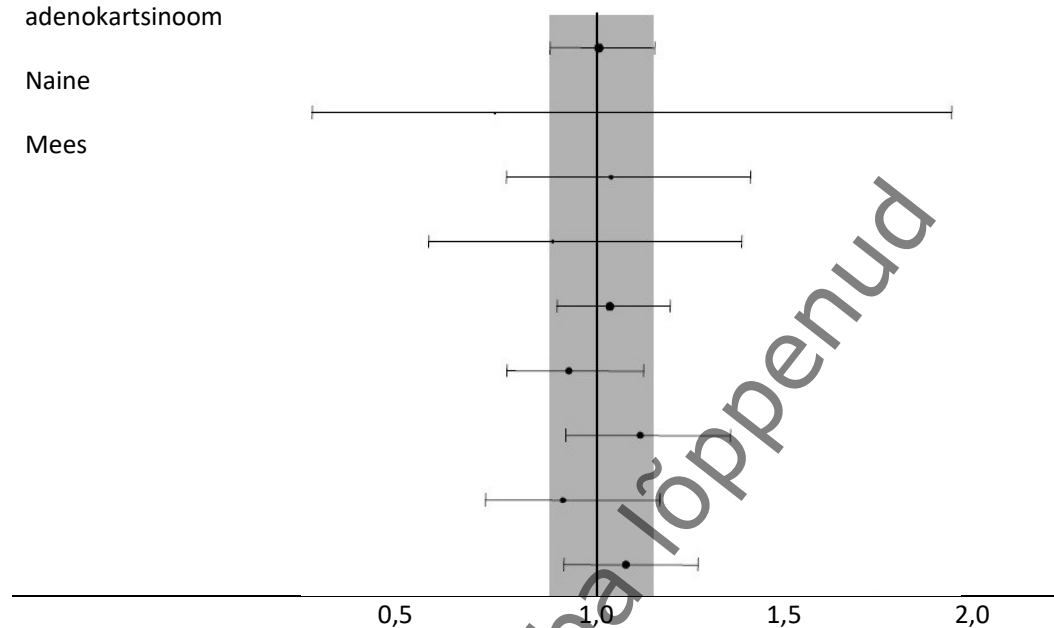
1010 Vähemalt korra
suitsetanud

600 Adenokartsinoom

543 Mitte-
adenokartsinoom

369 Naine

774 Mees



Riskitiheduste suhe (gefitiniib võrreldes dotsetakseeliga) ja 95% CI

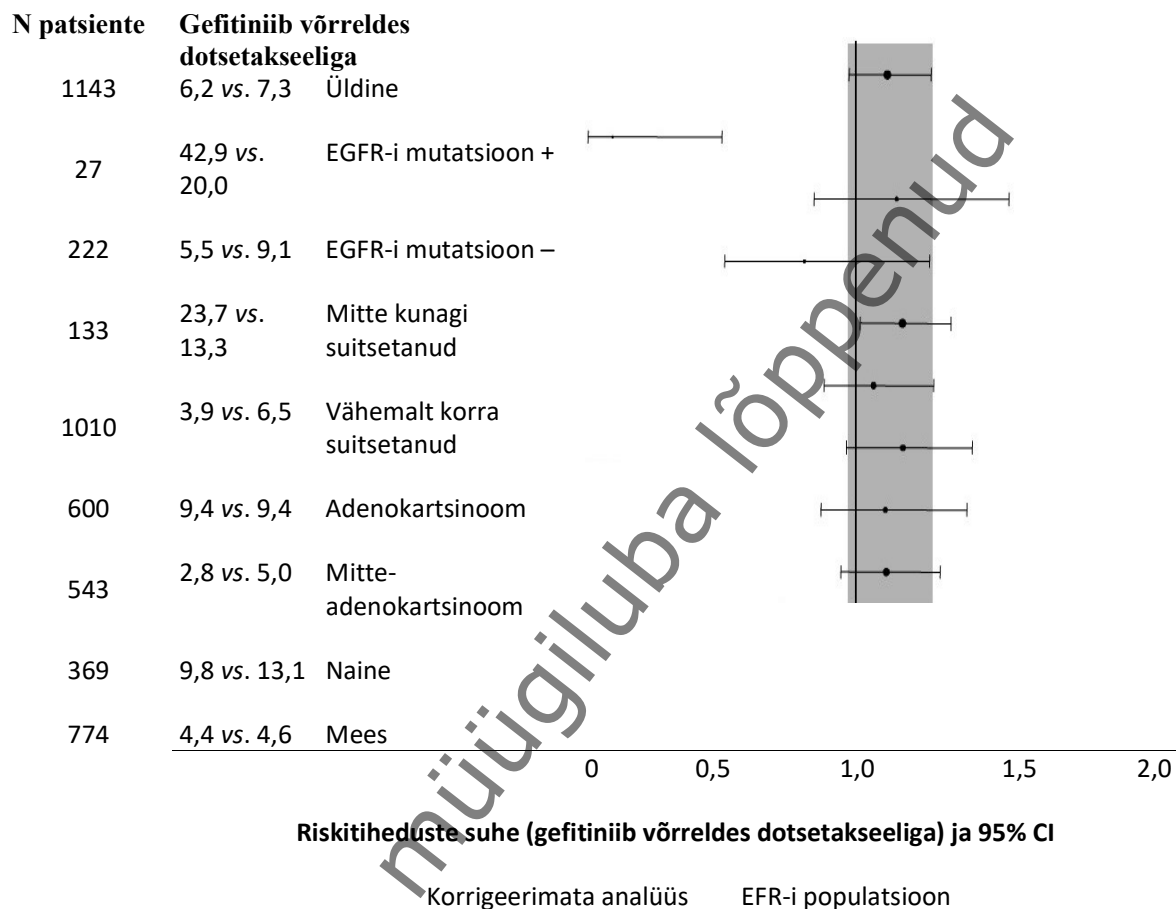
Korrigeerimata analüüs

PP populatsioon kliiniliste
tegurite puhul

ITT populatsioon biomarkeri tegurite
puhul

Progressioonivaba elulemus

ORR (%)



III faasi randomiseeritud uuringus (uuring ISEL) osalesid kaugelarenenud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendid, kes olid varem saanud 1 või 2 kemoteeraapia kuuri ning olid ravimrefraktaarsed või ei talunud viimast saadud ravikuuri. Gefitiniibi ja parima võimaliku hoolduse kombinatsiooni võrreldi platseebo ja parima võimaliku hoolduse kombinatsiooniga. Gefitiniib ei pikendanud elulemust patsientide üldises rühmas. Elulemusnäitajad erinesid vastavalt suitsetamise staatusele ja etnilisele päritolule (vt tabel 6).

Tabel 6. Gefitiniibi tõhususe tulemused võrreldes platseeboga uuringus ISEL

Populatsioon	N	Objektiivne ravivastuse määr ja 95% CI raviviiside vahelisele erinevusele ^a	Aeg ravi ebaõnnestumise ni ^{a, b}	Esmase tulemusnäitaja üldine elulemus ^{a, b, c}
Üldine	1692	8,0% vs. 1,3% [4,7%; 8,8%]	HR 0,82 [0,73; 0,92] 3,0 k vs. 2,6 k p = 0,0006	HR 0,89 [0,77; 1,02] 5,6 k vs. 5,1 k p = 0,0871
EGFR-i mutatsioon positiivne	26	37,5% vs. 0% [-15,1%; 61,4%]	HR 0,79 [0,20; 3,12] 10,8 k vs. 3,8 k p = 0,7382	HR NC NR vs. 4,3 k

EGFR-i mutatsioon negatiivne	189	2,6% vs. 0% [-5,6%; 7,3%]	HR 1,10 [0,78; 1,56] 2,0 k vs. 2,6 k p = 0,5771	HR 1,16 [0,79; 1,72] 3,7 k vs. 5,9 k p = 0,4449
Mitte kunagi suitsetanud	375	18,1% vs. 0% [12,3%; 24,0%]	HR 0,55 [0,42; 0,72] 5,6 k vs. 2,8 k p < 0,0001	HR 0,67 [0,49; 0,92] 8,9 k vs. 6,1 k p = 0,0124
Vähemalt korra suitsetanud	1317	5,3% vs. 1,6% [1,4%; 5,7%]	HR 0,89 [0,78; 1,01] 2,7 k vs. 2,6 k p = 0,0707	HR 0,92 [0,79; 1,06] 5,0 k vs. 4,9 k p = 0,2420
Asiaadid	342	12,4% vs. 2,1% [4,0%; 15,8%]	HR 0,69 [0,52; 0,91] 4,4 k vs. 2,2 k p = 0,0084	HR 0,66 [0,48; 0,91] 9,5 k vs. 5,5 k p = 0,0100
Mitteasiaadid	1350	6,8% vs. 1,0% [3,5%; 7,9%]	HR 0,86 [0,76; 0,98] 2,9 k vs. 2,7 k p = 0,0197	HR 0,92 [0,80; 1,07] 5,2 k vs. 5,1 k p = 0,2942

- a Esitatud väärtused kehtivad gefitiniibi kohta võrreldes platseeboga.
b „m“ tähistab mediaani kuudes. Arvud nurksulgudes on HR-i 95% usaldusvahemikud.
c Stratifitseeritud üldine logaritmile astaktest; muul juhul Coxi proportsionaalsete ohtude mudel.
d Aasia rahvaste hulka ei loeta India päritolu patsiente ja see viitab patsiendigrupi rassilisele päritolule ja mitte tingimata nende sünnikohale.
N Randomiseeritud patsientide arv.
NC Üldise elulemuse HR ei ole arvutatud, kuna sündmuste arv on liiga väike.
NR Ei saavutatud.
HR Riskitiheduste suhe (riskitiheduste suhe < 1 tähendavad gefitiniibi eelist).

Uuring IFUM oli mitmekeskuseline ühe rühmaga läbiviidud uuring, mille käigus uuriti aktiveeritud sensibiliseeritud EGFR-i mutatsiooniga europiidseid NSCLC patsiente (n = 106), et saada kinnitust, et gefitiniibi aktiivsus europiidset ja Aasia päritolu populatsioonides on sarnane. Objektiivse ravivastuse määr vastavalt uurija aruandele oli 70% ja progressioonivaba elulemuse mediaanväärtus oli 9,7 kuud. Need andmed sarnanevad IPASS-uuringus saadud andmeile.

EGFR-i mutatsiooni staatus ja kliiniline iseloomustus

Mittesuitsetaja staatus, adenokartsinoomina määratletud histoloogiline tüüp ning naissugu on EGFR-i mutatsiooni olemasolu sõltumatuteks tunnusteks gefitiniibi uuringutes osalenud 786 europiidse patsiendi mitmemõõtmelises analüüsis* (vt tabel 7). Ka Aasia päritolu patsientide seas on sel juhul rohkem levinud EGFR-i mutatsiooniga kasvaja.

Tabel 7. Mitmemõõtmelise logistilise regressioonanalüüsi kokkuvõte, et selgitada välja tegurid, mis sõltumatult prognoosisid EGFR-i mutatsioonide esinemist 786 valgel patsiendil*

Faktorid, mis ennustasid EGFR-i mutatsiooni esinemist	p-väärtus	EGFR-i mutatsiooni tõenäosus	Positiivne prognoositav väärtus (9,5% üldpopulatsioonist on EGFR-i mutatsioonile positiivsed (M+))
Suitsetamise staatus	< 0,0001	Mitte kunagi suitsetanutel 6,5 korda kõrgem näitaja võrreldes vähemalt korra suitsetanutega	28/70 (40%) mitte kunagi suitsetanutel on M+. 47/716 (7%) vähemalt korra suitsetanutel on M+.
Histoloogia	< 0,0001	4,4 korda kõrgem näitaja adenokartsinoomi puhul võrreldes mitte-adenokartsinoomiga	63/396 (16%) adenokartsinoomi histoloogiaga patsientidest on M+. 12/390 (3%) mitte-adenokartsinoomi histoloogiaga patsientidest on M+.
Sugu	0,0397	1,7 korda kõrgem näitaja naistel võrreldes meestega	40/235 (17%) naistel on M+. 35/551 (6%) meestel on M+.

* järgmistest uuringutest: INTEREST, ISEL, INTACT 1 ja 2, IDEAL 1 ja 2, INVITE

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudse manustamise järgselt on imendumine mõõdukalt aeglane; gefitiniibi maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub tavaliselt 3...7 tundi pärast manustamist. Keskmine absoluutne biosaadavus vähihaigetel on 59%. Toit ei mõjuta oluliselt gefitiniibi imendumist. Uuringus tervete vabatahtlikega, kus mao pH hoiti > 5, vähenes gefitiniibi imendumine 47% võrra, tõenäoliselt gefitiniibi vähenenud lõhustumise tõttu maos (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Jaotumine

Keskmine jaotusruumala gefitiniibi püsitasakaalu korral on 1400 l, mis näitab laialdast jaotumist kudedesse. Seondumine plasmavalkudega toimub ligikaudu 90% ulatuses. Gefitiniib seondub seerumi albumiini ja alfa1-happelise glükoproteiiniga.

In vitro andmed näitavad, et gefitiniib on membraani transportproteiini P-gp substraat.

Biotransformatsioon

In vitro andmed näitavad, et CYP3A4 ja CYP2D6 on peamised gefitiniibi oksüdatiivses metabolismis osalevad P450 isoensüümid.

In vitro uuringud on näidanud, et gefitiniibil on piiratud võime inhibeerida CYP2D6. Gefitiniibil ei avaldunud ensüüme indutseerivat toimet loomkatsetes ega mõne teise tsütokroom P450 ensüümi märkimisväärset pärssivat toimet (*in vitro*).

Gefitiniib metaboliseerub inimorganismis laialdaselt. Sekreetides on tuvastatud 5 metaboliiti ning vereplasmas 8. Põhiline leitud metaboliit on O-desmetüülgefitiniib, mis pärsib EGFR-i stimuleeritud rakukasvu 14 korda nõrgemalt kui gefitiniib ning mis ei oma pärssivat toimet tuumorirakkude kasvule hiirtes. Seetõttu peetakse ebatõenäoliseks, et sellel metaboliidil oleks panust gefitiniibi kliinilisesse aktiivsusesse.

In vitro uuringutes on näidatud, et O-desmetüülgefitiniibi moodustumine toimub CYP2D6 ensüümsüsteemi kaudu. CYP2D6 rolli gefitiniibi ainevahetuslikus kliirensis on uuritud tervetel vabatahtlikel, kellel määrati genotüüp CYP2D6 suhtes. Nõrkadel metaboliseerijatel ei sünteesitud O-desmetüülgefitiniibi avastataval tasemel. Ekspositsiooni tase gefitiniibile oli nii nõrkade kui ka

tugevate metaboliseerijate rühmas laiaulatuslik ning kattuv, kuid keskmine ekspositsioon gefitiniibile oli kaks korda suurem nõrkade metaboliseerijate rühmas. Kõrgemad keskmised ekspositsioonid isikutel, kellel ei ole aktiivset CYP2D6, võivad osutuda kliiniliselt olulisteks, kuna kõrvaltoimed olenevad annusest ja ekspositsioonist.

Eritumine

Gefitiniibi eritumine toimub peamiselt metaboliitide kujul väljaheitega. Neerude kaudu eritub ravimit ja metaboliite vähem kui 4% manustatud annusest.

Gefitiniibi täielik plasmakliirens on ligikaudu 500 ml/min ning keskmine lõpp-poolväärtusaeg 41 tundi vähipatsientidel. Gefitiniibi annustamine üks kord ööpäevas annab tulemuseks 2- kuni 8-kordse püsitasakaalu kontsentratsiooni akumulereerumise, mis on tekkinud pärast 7- 10. annust. Püsitasakaalu seisundis püsivad tsirkuleerivad plasmakontsentratsioonid 2- kuni 3-kordses vahemikus 24-tunnise annustamisintervalli jooksul.

Patsientide erirühmad

Erinevate patsientide rühmade farmakokineetilisi andmeid analüüsides ei leitud seoseid eeldatava tasakaalukontsentratsiooni ja patsiendi vanuse, kehakaalu, soo, rahvuse või kreatiniini kliirensiga (suurem kui 20 ml/min).

Maksakahjustus

I faasi avatud uuringus, kus tsirroosist tingitud kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega (vastavalt Child-Pugh klassifikatsioonile) patsientidele manustati 250 mg gefitiniibi üks kord ööpäevas, ilmnis kõikides ravirühmade ekspositsiooni tõus võrreldes kontrollrühmaga. Gefitiniibi ekspositsioon suurenes mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel keskmiselt 3,1 korda. Ühelgi neist patsientidest ei olnud vähktõbe, kõikidel oli tsirroos, mõnel hepatiit. Ekspositsiooni tõus võib olla kliiniliselt tähtis, kuna kõrvaltoimed olenevad annusest ja ekspositsioonist gefitiniibile.

Gefitiniibi toimet uuriti kliinilises uuringus 41-l soliidtuumoriga ning maksametastaaside põhjustatud normaalse maksafunktsiooniga või mõõduka ja raske maksakahjustusega (klassifitseeriti CTC astmetesse ASAT, alkaalse fosfataasi ja bilirubiini tõusu alusel) patsiendil. Selgus, et pärast gefitiniibi manustamist annuses 250 mg ööpäevas olid püsitasakaalu seisundi saabumise aeg, plasmakliirens (C_{maxSS}) ja ekspositsioon püsitasakaalu seisundis (AUC_{24SS}) normaalse ja mõõdukalt kahjustatud maksafunktsiooniga patsientidel sarnased. 4 maksametastaasidest tingitud raske maksakahjustusega patsiendilt saadud andmetest ilmnis, et eeldatav tasakaalukontsentratsioon neil patsientidel on sarnane normaalse maksafunktsiooniga patsientidele.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kõrvaltoimed, mis kliinilistes uuringutes ei ilmnenu, kuid mida täheldati loomkatsetes, kus ravimi ekspositsioon oli sarnane kliinilistes uuringutes kasutatud tasemega ning mis võivad omada kliinilist tähendust, olid järgmised.

- Sarvkesta epiteeli atroofia ja sarvkesta hõljum
- Neerude papillaarne nekroos
- Hepatotsellulaarne nekroos ja eosinofiilne sinusoidaalne makrofagaalne infiltratsioon.

Mittekliiniliste (*in vitro*) uuringute tulemused viitavad gefitiniibi võimele pärssida südame aktsioonipotentsiaali repolarisatsiooniprotsessi (nt QT-intervalli). Kliiniline kogemus pole näidanud põhjuslikku seost QT-intervalli pikenemise ja gefitiniibi vahel.

Emaste rottide viljakus vähenes annuse juures 20 mg/kg/ööpäevas.

Avaldatud uuringutest ilmneb, et geneetiliselt muundatud hiirtel, kellel EGFR-i ekspressioon puudub, esineb arengudefekte, mis on seotud epiteeli mitteküpsusega erinevates elundites, nagu nahas, seedetraktis ja kopsudes. Kui gefitiniibi manustati rottidel organogeneesi ajal, ei avaldanud see suurima annuse juures (30 mg/kg/ööpäevas) mõju embrüofötaalsele arengule. Sellegipoolest vähenes küülikuloote kaal 20 mg/kg/ööpäevas ja rohkemgi. Kummalgi liigil ei täheldatud koostisainetega

seotud vääärarenguid. Ravimi manustamine rottidele annuses 20 mg/kg/ööpäevas gestatsiooni ja sünnituse ajal vähendas poegade elulemust.

C14-ga märgistatud gefitiniibi suukaudsel manustamisel imetavatele rottidele 14 päeva pärast sünnitust olid radioaktiivsuse kontsentratsioonid piimas 11...19 korda kõrgemad kui veres.

Gefitiniibil ei ole täheldatud genotoksilist toimet.

Kaks aastat kestnud kartsinogeensuse uuringus rottidel leiti väike, kuid statistiliselt oluline hepatotsellulaarse adenoomi sageduse tõus emastel ja isastel rottidel ning mesenteriaalsete lümfisõlmede hemangiosarkoomide sageduse tõus emastel rottidel kõige kõrgema annuse (10 mg/kg/ööpäevas) juures. Ka kaheaastases uuringus hiirtel leiti hepatotsellulaarse adenoomi sageduse väikest tõusu isastel hiirtel keskmise annuse juures ning nii emastel kui ka isastel hiirtel kõrge annuse juures. Toime oli statistiliselt oluline emastel, kuid mitte isastel hiirtel. Nii hiirtel kui ka rottidel ei ilmnenud mitteefektiivse seerumi taseme juures kliiniliselt efektiivset marginaali. Leiu kliiniline tähendus on teadmata.

In vitro fototoksilisuse uuring näitas, et gefitiniib võib olla fototoksiline.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos (101)
Krospovidoon (tüüp A)
Povidoon (K30)
Naatriumlaurylsulfaat
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Polüvinüülalkohol (E1203)
Makrogool 4000 (E1521)
Talk (E553b)
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC/alumiiniumist blistrid karpides, mis sisaldavad 30 õhukese polümeerikattega tabletti.
PVC/PVDC/alumiiniumist perforeeritud üksikannuselised blistrid karpides, mis sisaldavad 30 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Blistrid võivad olla pakendatud alumiiniumkotikestesse.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. september 2018
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu/>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Ardena Pamplona S.L.
Polígono Mocholí
C/ Noáin, Nr 1
31110 Noáin (Navarra)
Hispaania

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusuaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel,
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusuande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gefitinib Mylan 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Gefitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 250 mg gefitiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

30 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

gefitinib mylan 250 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KOTIKE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gefitinib Mylan 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Gefitinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gefitinib Mylan 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Gefitinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
PERFOREERITUD ÜKSIKANNUSELINE BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gefitinib Mylan 250 mg tabletid
Gefitinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDIINFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Gefitinib Mylan 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid gefitiniib (*gefitinibum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Gefitinib Mylan ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Gefitinib Mylan'i võtmist
3. Kuidas Gefitinib Mylan'it võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Gefitinib Mylan'it säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Gefitinib Mylan ja milleks seda kasutatakse

Gefitinib Mylan sisaldab toimeainet nimega gefitiniib, mis tõkestab ühe valgu – epidermaalse kasvufaktori retseptori tegevust. See valk on seotud vähirakkude kasvu ja levikuga.

Gefitinib Mylan'it kasutatakse mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanutel. See vähitüüp on haigus, mille korral tekivad pahaloomulised (vähi-)rakud kopsukoes.

2. Mida on vaja teada enne Gefitinib Mylan'i võtmist

Gefitinib Mylan'it ei tohi võtta:

- kui te olete gefitiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te toidate last rinnapiimaga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Gefitinib Mylan'i kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga,

- kui te põete või olete põdenud teisi kopsuhaigusi. Mõni kopsuhaigus võib Gefitinib Mylan'i ravi ajal süveneda;
- kui teil on kunagi esinenud maksaprobleeme;
- kui teil on kunagi esinenud maoprobleeme (seedetrakti perforatsioon).

Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekib selle ravimi võtmise ajal dehüdratsioon või silmaprobleemid (vt lõik 4).

Lapsed ja noorukid

Gefitinib Mylan ei ole näidustatud kasutamiseks lastele ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Gefitinib Mylan

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Kindlasti rääkige oma arstile või apteekrile, kui te kasutate järgmisi ravimeid, sest need võivad mõjutada, kuidas gefitinib toimib:

- fenütoiin või karbamasepiin (epilepsia ravim);
- rifampitsiin (tuberkuloosi ravim);
- itrakonasool (seenhaiguse ravim);
- barbituraadid (teatud unehäirete raviks kasutatavad ravimid);
- liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed preparaadid (kasutatakse depressiooni ja ärevuse korral);
- prootonpumba inhibiitorid, H₂-antagonistid ja antatsiidid (haavandi, seedimishäirete ja kõrvetiste raviks ning maohappe vähendamiseks);
- varfariin (niinimetatud suukaudne ravim veretrombide ehk hüüvete tekke ennetamiseks). Kui te kasutate ravimit, mis sisaldab seda toimeainet, peab teie arst vereanalüüsi tihedamini tegema.

Kui miski ülaltoodust kehtib teie kohta või te ei ole selles kindel, pidage enne Gefitinib Mylan'i võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, arvate et võite rasestuda või toidate last rinnapiimaga, teatage sellest oma arstile enne selle ravimi kasutamist.

Ravi ajal on soovitatav hoiduda rasestumast, kuna Gefitinib Mylan võib kahjustada teie last.

Lapse ohutuse huvides, ärge võtke Gefitinib Mylan'it, kui te toidate last rinnapiimaga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Te võite tunda selle ravimi võtmisel nõrkust. Kui see juhtub, ärge juhtige autot ega kasutage tööriistu või masinaid.

Gefitinib Mylan sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Gefitinib Mylan sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumit ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Gefitinib Mylan'it võtta

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Soovitatav annus on üks 250 mg tablett üks kord ööpäevas.
- Võtke tablett iga päev enam-vähem samal ajal.
- Tablett tuleb neelata koos veega, koos toiduga või ilma.
- Ärge kasutage antatsiide (maohappe vähendamiseks maos) 2 tundi enne või 1 tund pärast Gefitinib Mylan'i võtmist.

Kui teil on probleeme tableti allaneelamisega, lahustage see pooles klaasis tavalises (gaseerimata) vees. Ärge kasutage lahustamiseks mingeid muid vedelikke. Ärge purustage tabletti. Loksutage vett seni, kuni tablett on lahustunud. See võib võtta kuni 20 minutit. Jooge vedelik viivitamatult ära. Selleks, et te kogu ravimi kätte saaksite, loputage klaasi poole klaasi veega ning jooge see ära.

Kui võtate Gefitinib Mylan'it rohkem kui ette nähtud

Kui olete võtnud rohkem tablette kui ette nähtud, pidage kohe nõu oma arsti või apteekriga.

Kui unustate Gefitinib Mylan'it võtta

Mida teha, kui te olete unustanud tabletti võtta, oleneb sellest, kui palju jääb aega teie järgmise annuseni.

- Kui järgmise annuseni jääb 12 tundi või enam, võtke tablett kohe sisse. Järgmise tableti võtate selleks määratud tavapärasel ajal.
- Kui järgmise annuseni jääb vähem kui 12 tundi, ärge unustatud tabletti enam võtke. Oodake järgmise annuse võtmise ajani.

Ärge võtke kahekordset annust (kas tabletti samal ajal), kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pöörduge viivitamatult oma arsti poole järgmiste nähtude tekkimisel, sest võite vajada kiiret arstiabi.

- Allergiline reaktsioon (sage), eriti kui sümptomitena ilmnevad näo, huulte, keele või kõri turse, neelamisraskused, lööve, nõgeslööve ja hingamisraskus.
- Tugev õhupuudus või õhupuuduse järsk süvenemine, mõnikord koos kõha ja palavikuga. See võib tähendada, et teil on põletik kopsudes, mida nimetatakse interstitsiaalseks kopsuhaiguseks. See võib tekkida ligikaudu 1 patsiendil 100-st, kes kasutavad gefitiniibi, ning see võib olla eluohtlik.
- Raskekujulised nahareaktsioonid laialdasel kehapiinal (harv). Haigusnähtudeks võivad olla punetus, valu, haavandid, villid ja naha koorumine. See reaktsioon võib tabada ka huuli, nina, silmi ja suguelundeid.
- Dehüdratsioon ehk veetustumine (seisund, mis tekib organismi vee liigse kaotuse tagajärjel) (sage), mida põhjustab püsiv või raskekujuline kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus (halb enesetunne) või söögiisu vähenemine.
- Probleemid silmadega (aeg-ajalt), näiteks valu, punetus, vesised silmad, valgustundlikkus, nägemise muutus või sissepoole kasvavad ripsmed. See võib tähendada, et teil on tekkinud silma välispinnal ehk sarvkestal haavand.

Informeerige kohe oma arsti, kui teil ilmneb mõni allpool loetletud kõrvaltoimetest.

Väga sage (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st)

- kõhulahtisus
- oksendamine
- iiveldus
- nahareaktsioonid, nagu aknetaoline lööve, vahel sügelus koos naha kuivuse ja/või lõhenenud nahaga
- söögiisu vähenemine
- nõrkus
- punetav või kipitav suuõõs
- alaniinaminotransferaasi nimelise maksaensüümi taseme tõus vereanalüüsil. Kui maksaensüümide tase tõuseb väga kõrgele, võib teie ravi katkestada.

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- suukuivus
- kuivad, punetavad või sügelevad silmad
- punetavad ja kipitavad silmalaud
- probleemid küüntega
- juuste väljalangemine
- palavik
- veritsus (näiteks ninaverejooks või veri uriinis)
- valk uriinis (näitab uriinianalüüs)

- bilirubiini ja aspartaadi aminotransferaasi nimelise maksaensüümi taseme tõus vereanalüüsil. Kui maksaensüümide tase tõuseb väga kõrgele, võib teie arst paluda teil selle ravimi võtmise lõpetada.
- kreatiniini taseme tõus vereanalüüsil (seotud neerude talitlusega)
- tsüstiit (kõrvetustunne urineerimisel, sage tung urineerida)

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- kõhunäärmepõletik. Sellega kaasneb äärmiselt tugev valu ülakõhu piirkonnas, tugev iiveldus ja oksendamine;
- maksapõletik. Tunnusteks on üldine halb enesetunne, võib esineda naha ja silmade kollasus (ikterus). See kõrvaltoime esineb aeg-ajalt, kuid mõnedel juhtudel on see lõppenud surmaga mao-sooletrakti mulgustus;
- nahareaktsioon peopesadel ja jalataldadel, sealhulgas kipitus, tuimus, valu, turse või punetus (tuntud kui palmar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom või käte ja jalgade sündroom).

Harv (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

- naha veresoonte põletik. See põhjustab nahaverevalumite ja püsivate lööbelaikude teket nahal.
- hemorraagiline tsüstiit (kõrvetustunne urineerimisel, sage tung urineerida koos verega uriinis).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Gefitinib Mylan'it säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil või kotikesel pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Gefitinib Mylan sisaldab

- Toimeaine on gefitiniib. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 250 mg gefitiniibi.
- Abiained tableti sisus on laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos (101), krospovidoon (tüüp A), povidoon (K30), naatriumlaurylsulfaat, magneesiumstearaat. Tableti kate sisaldab: polüvinüülalkohol (E1203), makrogool 4000 (E1521), talk (E553b), titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Gefitinib Mylan välja näeb ja pakendi sisu

Gefitinib Mylan'i tabletid on pruunid ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille mõõtmed on ligikaudu 11,1 mm × 5,6 mm ning mille ühe küljel on märgistus „250“ ja teine külj on sile.

Ravim on PVC/PVDC/alumiiniumist blistrites, mis sisaldavad 30 õhukese polümeerikattega tabletti, või PVC/PVDC/alumiiniumist perforeeritud üksikannuselistes blistrites, mis sisaldavad 30 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti. Blistrid võivad olla pakendatud alumiiniumkotikestesse.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Ardena Pamplona S.L.
Poligono Mocholí
C/ Noáin, Nr 1
31110 Noáin (Navarra)
Hispaania

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

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

France

Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

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: + 351 214 127 200

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.