

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Gefitinib Mylan 250 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 250 mg gefitiniba.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadržava 161 mg laktoze (u obliku hidrata)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Smeđe, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete približnih dimenzija 11,1 mm × 5,6 mm s oznakom „250” na jednoj i bez oznaka na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Gefitinib Mylan indiciran je kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pluća ne-malih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) s aktivirajućim mutacijama tirozin kinaze receptora epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor receptor tyrosine kinase*, EGFR-TK) (vidjeti dio 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Gefitinib Mylan mora započeti i nadgledati liječnik s iskustvom u primjeni antineoplastičnih lijekova.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Gefitinib Mylan je jedna tableta od 250 mg jednom na dan. Propusti li bolesnik dozu, treba je uzeti čim se sjeti. Ako je do sljedeće doze preostalo manje od 12 sati, bolesnik ne treba uzeti propuštenu dozu. Bolesnici ne smiju uzeti dvostruku dozu (dvije doze odjednom) kako bi nadoknadili propuštenu dozu.

Spori metabolizatori za CYP2D6

Nema posebnih preporuka za prilagodbu doze u bolesnika za koje je utvrđeno da su spori metabolizatori s obzirom na CYP2D6 genotip, ali te bolesnike treba pomno nadzirati zbog mogućih štetnih događaja (vidjeti dio 5.2).

Prilagodba doze zbog toksičnosti

Bolesnicima s proljevom koji se loše podnosi ili kožnim nuspojavama može se uspješno pomoći ako im se liječenje privremeno prekine (do 14 dana), a zatim ponovno uvede doza od 250 mg (vidjeti dio 4.8). U bolesnika koji ni nakon privremenog prekida liječenja ne podnose liječenje, treba prekinuti primjenu gefitiniba i razmotriti zamjensko liječenje.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Gefitinib Mylan u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema relevantne primjene gefitiniba u pedijatrijskoj populaciji u indikaciji raka pluća ne-malih stanica (NSCLC).

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child Pugh B ili C) uslijed ciroze imaju povišene koncentracije gefitiniba u plazmi. Te bolesnike treba pomno nadzirati radi mogućih štetnih događaja. Koncentracije u plazmi nisu bile povišene u bolesnika s povišenim vrijednostima aspartat transaminaze (AST), alkalne fosfataze ili bilirubina uslijed metastaza u jetri (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije s klirensom kreatinina > 20 ml/min. Dostupni su samo ograničeni podaci u bolesnika s klirensom kreatinina ≤ 20 ml/min te se u tih bolesnika savjetuje oprez (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze s obzirom na dob bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Gefitinib Mylan namijenjen je za peroralnu primjenu. Tableta se može uzimati s hranom ili bez nje, otprilike u isto vrijeme svakoga dana.

Tableta se može progutati cijela s malo vode ili, ako nije moguće uzeti cijelu tabletu, tablete se mogu primijeniti u obliku disperzije u (negaziranoj) vodi. Ne smiju se koristiti druge tekućine.

Tabletu treba ubaciti cijelu, bez drobljenja, u pola čaše pitke vode. Čašu treba povremeno protresti dok se tableta ne rastopi (to može potrajati do 20 minuta). Disperzija se mora popiti odmah nakon što je pripravljena (tj. unutar 60 minuta). Stijenke čaše treba isprati s pola čaše vode, koju također treba popiti. Disperzija se može primijeniti i kroz nazogastričnu sondu ili gastrostomu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kada se razmatra primjena lijeka Gefitinib Mylan za liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog NSCLC-a, važno je pokušati procijeniti status mutacije EGFR-a u tumorskom tkivu kod svih bolesnika. Ako se uzorak tumora ne može ocijeniti, može se upotrijebiti cirkulirajuća tumorska DNK (engl. *circulating tumour DNK*, ctDNK) dobivena iz uzorka krvi (plazme).

Smiju se koristiti samo robusni, pouzdani i osjetljivi testovi koji su dokazano korisni za određivanje statusa mutacije EGFR-a u tumorima ili ctDNK, kako bi se izbjegli lažno negativni ili lažno pozitivni rezultati (vidjeti dio 5.1).

Intersticijska bolest pluća (ILD)

Intersticijska bolest pluća (engl. *interstitial lung disease*, ILD), koja može nastupiti u akutnom obliku, zabilježena je u 1,3% bolesnika liječenih gefitinibom, a u nekim je slučajevima imala smrtni ishod (vidjeti dio 4.8). Ako se u bolesnika pogoršaju respiratorni simptomi kao što su dispneja, kašalj i vrućica, liječenje lijekom Gefitinib Mylan treba prekinuti i bolesnika se mora odmah pregledati. Ako se potvrdi ILD, treba prekinuti liječenje lijekom Gefitinib Mylan i bolesnika liječiti na odgovarajući način.

U farmakoepidemiološkom ispitivanju parova (engl. *case-control*) provedenom u Japanu na 3159 bolesnika s NSCLC-om liječenih gefitinibom ili kemoterapijom koji su praćeni tijekom 12 tjedana, utvrđeni su sljedeći čimbenici rizika za razvoj ILD-a (bez obzira jesu li bolesnici primali

gefitinib ili kemoterapiju): pušenje, loše opće stanje (PS (engl. *performance status*) ≥ 2), CT-om dokazano smanjenje normalnog plućnog tkiva ($\leq 50\%$), nedavno dijagnosticiran NSCLC (< 6 mjeseci), otprije postojeći ILD, starija dob (≥ 55 godina) te istodobna srčana bolest. Povećani rizik za ILD uz primjenu gefitiniba u odnosu na kemoterapiju uočen je uglavnom tijekom prva 4 tjedna liječenja (prilagođeni omjer izgleda (engl. *odds ratio*, OR) 3,8; 95% CI 1,9 do 7,7); nakon toga je relativni rizik bio manji (prilagođeni OR 2,5; 95% CI 1,1 do 5,8). Rizik smrtnosti bolesnika u kojih se razvio ILD tijekom liječenja gefitinibom ili kemoterapijom bio je veći u bolesnika sa sljedećim čimbenicima rizika: pušenje, CT-om dokazano smanjenje normalnog plućnog tkiva ($\leq 50\%$), otprije postojeći ILD, starija dob (≥ 65 godina) te opsežne pleuralne priraslice ($\geq 50\%$).

Hepatotoksičnost i oštećenje funkcije jetre

Primijećeni su poremećaji u testovima jetrene funkcije (uključujući povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze, bilirubina), koji su se manje često manifestirali kao hepatitis (vidjeti dio 4.8).

Postoje izolirana izvješća o zatajenju jetre koje je u nekim slučajevima imalo smrtni ishod.

Stoga se preporučuje periodički kontrolirati jetrenu funkciju. Gefitinib se mora primjenjivati uz oprez u slučaju blagih do umjerenih promjena jetrene funkcije. Ako su promjene teške, treba razmotriti prekid liječenja.

Pokazalo se da oštećena funkcija jetre uslijed ciroze dovodi do povišenja koncentracije gefitiniba u plazmi (vidjeti dio 5.2).

Interakcije s drugim lijekovima

Induktori izoenzima CYP3A4 mogu pojačati metabolizam gefitiniba i sniziti koncentracije gefitiniba u plazmi.

Stoga istodobna primjena induktora CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, rifampicin, barbiturati ili biljni pripravci koji sadrže gospinu travu *Hypericum perforatum*) može smanjiti djelotvornost liječenja te se treba izbjegavati (vidjeti dio 4.5).

U pojedinih bolesnika koji su po genotipu spori metabolizatori CYP2D6, liječenje snažnim inhibitorom CYP3A4 može dovesti do porasta razine gefitiniba u plazmi. Na početku liječenja inhibitorom CYP3A4, bolesnike treba pomno nadzirati zbog mogućih nuspojava gefitiniba (vidjeti dio 4.5).

U nekih bolesnika koji su zajedno s gefitinibom uzimali varfarin zabilježen je porast međunarodnog normaliziranog omjera (engl. *international normalised ratio*, INR) i/ili epizode krvarenja (vidjeti dio 4.5). Bolesnike koji istodobno uzimaju varfarin i gefitinib treba redovito nadzirati kako bi se uočile promjene protrombinskog vremena (PV) ili INR-a.

Lijekovi koji uzrokuju značajno trajno povišenje želučanog pH, kao što su inhibitori protonske pumpe i antagonisti H₂ receptora, mogu smanjiti bioraspoloživost i plazmatske koncentracije gefitiniba te tako umanjiti njegovu djelotvornost. Antacidi mogu imati sličan učinak ako se uzimaju redovito u kratkom vremenskom razmaku u odnosu na primjenu gefitiniba (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Podaci iz kliničkih ispitivanja faze II, u kojima su se istodobno primjenjivali gefitinib i vinorelbin, ukazuju da gefitinib može pojačati neutropenijski učinak vinorelbina.

Laktoza

Gefitinib Mylan sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadržava manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Dodatne mjere opreza pri primjeni

Bolesnicima treba savjetovati da odmah potraže liječničku pomoć ako iskuse teški ili perzistirajući proljev, mučninu, povraćanje ili anoreksiju jer to može neizravno dovesti do dehidracije. Ove simptome treba liječiti kako je klinički indicirano (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike u kojih su prisutni znakovi i simptomi koji upućuju na keratitis, akutni ili pogoršani: upale očiju, suzenje, osjetljivost na svjetlost, zamućeni vid, bol i/ili crvenilo očiju, treba odmah uputiti specijalistu oftalmologu.

Ako je potvrđena dijagnoza ulceroznog keratitisa, liječenje gefitinibom treba prekinuti, a ako se simptomi ne povuku, ili se vrate nakon ponovnog uvođenja gefitiniba, treba razmotriti trajni prestanak uzimanja gefitiniba.

U kliničkom ispitivanju faze I/II u kojem se ispitivala primjena gefitiniba i zračenja u pedijatrijskih bolesnika s novodijagnosticiranim gliomom moždanog debla ili nepotpuno reseciranim supratentorialnim malignim gliomom, prijavljena su 4 slučaja (1 sa smrtnim ishodom) krvarenja u središnjem živčanom sustavu (SZS) na 45 uključenih bolesnika. Još jedan slučaj krvarenja u SZS-u prijavljen je u djeteta s ependimomom u ispitivanju u kojem se primjenjivao samo gefitinib. Nije utvrđen povećani rizik od moždanog krvarenja u odraslih bolesnika s NSCLC-om koji primaju gefitinib.

U bolesnika koji su uzimali gefitinib zabilježene su perforacije u gastrointestinalnom traktu. Većinom je to udruženo s drugim poznatim čimbenicima rizika, uključujući istodobnu primjenu drugih lijekova kao što su steroidi ili NSAID, postojeću anamnezu gastrointestinalnih ulceracija, dob, pušenje ili metastaze u crijevima na mjestima perforacije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Metabolizam gefitiniba se odvija putem izoenzima CYP3A4 citokroma P450 (predominantno) te putem izoenzima CYP2D6.

Djelatne tvari koje mogu povišiti koncentracije gefitiniba u plazmi

In vitro ispitivanja pokazala su da je gefitinib supstrat P-glikoproteina (P-gp). Dostupni podaci ne ukazuju na kliničke posljedice ovog *in vitro* nalaza.

Tvari koje inhibiraju CYP3A4 mogu smanjiti klirens gefitiniba. Istodobna primjena sa snažnim inhibitorima aktivnosti CYP3A4 (npr. ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, inhibitori proteaze, klaritromicin, telitromicin) može povećati koncentracije gefitiniba u plazmi. Povećanje može biti klinički značajno, jer su nuspojave povezane s dozom i izloženošću. Povećanje može biti veće u pojedinim bolesnika koji su po genotipu spori metabolizatori CYP2D6. Prethodno liječenje itrakonazolom (snažan inhibitor CYP3A4) u zdravih je dobrovoljaca izazvalo porast prosječnog AUC-a gefitiniba za 80%. U slučaju istodobnog liječenja snažnim inhibitorima CYP3A4 bolesnika treba pomno nadzirati zbog mogućih nuspojava gefitiniba.

Nema podataka o istodobnom liječenju s inhibitorom CYP2D6, ali snažni inhibitori ovog enzima mogu uzrokovati približno dvostruko povećanje plazmatske koncentracije gefitiniba u bolesnika koji su opsežni metabolizatori CYP2D6 (vidjeti dio 5.2). Ako se uvodi istodobno liječenje snažnim inhibitorom CYP2D6, bolesnika treba pomno nadzirati zbog mogućih nuspojava.

Djelatne tvari koje mogu sniziti koncentracije gefitiniba u plazmi

Tvari koje su induktori aktivnosti CYP3A4 mogu pojačati metabolizam i sniziti koncentracije gefitiniba u plazmi te time umanjiti djelotvornost gefitiniba. Treba izbjegavati istodobnu primjenu lijekova koji induciraju CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, rifampicin, barbiturati ili gospina trava, *Hypericum perforatum*). Prethodno liječenje rifampicinom (snažan induktor CYP3A4) u zdravih je dobrovoljaca smanjilo prosječni AUC gefitiniba za 83% (vidjeti dio 4.4).

Tvari koje uzrokuju značajno trajno povišenje želučanog pH mogu smanjiti plazmatske koncentracije gefitiniba te tako umanjiti djelotvornost gefitiniba. Visoke doze kratkodjelujućih antacida mogu imati sličan učinak ako se uzimaju redovito u kratkom vremenskom razmaku u odnosu na primjenu gefitiniba. Istodobna primjena gefitiniba s ranitidinom u dozi koja uzrokuje trajno povišenje želučanog pH ≥ 5 , u zdravih je dobrovoljaca uzrokovala smanjenje prosječnog AUC-a gefitiniba za 47% (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Djelatne tvari čija se koncentracija u plazmi može promijeniti djelovanjem gefitiniba

In vitro studije pokazale su da gefitinib ima ograničen potencijal za inhibiciju CYP2D6. U jednom je kliničkom ispitivanju gefitinib primijenjen bolesnicima zajedno s metoprololom (supstratom CYP2D6). To je rezultiralo 35%-tnim povećanjem izloženosti metoprololu. Takav porast se može pokazati značajnim za supstrate CYP2D6 s uskim terapijskim indeksom. Kad se razmatra primjena supstrata CYP2D6 u kombinaciji s gefitinibom, mora se uzeti u obzir prilagodba doze supstrata CYP2D6, osobito za lijekove s uskim terapijskim rasponom.

Gefitinib *in vitro* inhibira transportni protein BCRP (engl. *breast cancer resistance protein*), no klinički značaj tog nalaza nije poznat.

Ostale moguće interakcije

U nekih bolesnika koji su istodobno uzimali varfarin prijavljene su povišene vrijednosti INR-a i/ili krvarenja (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Ženama u reproduktivnoj dobi mora se savjetovati da tijekom liječenja ne smiju zatrudnjeti.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni gefitiniba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Nije poznat potencijalni rizik za ljude. Gefitinib Mylan ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako je to neophodno.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se gefitinib u majčino mlijeko u ljudi. Gefitinib i njegovi metaboliti izlučuju se u mlijeko ženki štakora u laktaciji (vidjeti dio 5.3). Gefitinib je kontraindiciran tijekom dojenja, stoga se dojenje mora prekinuti tijekom liječenja gefitinibom (vidjeti dio 4.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tijekom liječenja gefitinibom zabilježena je astenija. Stoga, bolesnici kod kojih se javi taj simptom trebaju biti oprezni ako upravljaju vozilom ili rade sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U zbirnim podacima iz kliničkih ispitivanja faze III ISEL, INTEREST i IPASS (2462 bolesnika liječena gefitinibom), najčešće prijavljene nuspojave, koje se javljaju u više od 20% bolesnika, su proljev i kožne reakcije (uključujući osip, akne, suhu kožu i svrbež). Nuspojave se obično javljaju tijekom prvog mjeseca liječenja i općenito su reverzibilne.

Približno 8% bolesnika imalo je teške nuspojave (stupnja 3 ili 4 prema općim kriterijima toksičnosti (engl. *common toxicity criteria*, CTC)).

Približno 3% bolesnika je zbog nuspojava prekinulo liječenje.

Intersticijska bolest pluća (ILD) se javila u 1,3% bolesnika i često je bila teška (CTC stupanj 3 ili 4). Prijavljeni su slučajevi sa smrtnim ishodom.

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnosni profil prikazan u Tablici 1 temelji se na programu kliničkog razvoja gefitiniba i iskustvu iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet. Kategorije učestalosti nuspojava u Tablici 1 određene su, kad je to bilo moguće, na temelju incidencije usporedivih prijava nuspojava u zbirnim podacima iz kliničkih ispitivanja faze III ISEL, INTEREST i IPASS (2462 bolesnika liječena gefitinibom).

Učestalost nuspojava definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznata učestalost (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Unutar iste kategorije učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1 – Nuspojave

Nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti pojavljivanja		
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	Anoreksija blaga ili umjerena (CTC stupanj 1 ili 2)
Poremećaji oka	Često	Konjunktivitis, blefaritis i suhoća oka*, uglavnom blagi (CTC stupanj 1)
	Manje često	Erozija rožnice, reverzibilna i ponekad udružena s aberantnim rastom trepavica Keratitis (0,12%)
Krvožilni poremećaji	Često	Krvarenje, kao što su epistaksa i hematurija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Često	Intersticijska bolest pluća (1,3%), često teška (CTC stupanj 3 ili 4). Prijavljeni su slučajevi sa smrtnim ishodom.
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Proljev, većinom blag ili umjeren (CTC stupanj 1 ili 2)
		Povraćanje, većinom blago ili umjereno (CTC stupanj 1 ili 2)
		Mučnina, većinom blaga (CTC stupanj 1)
		Stomatitis, pretežno blag (CTC stupanj 1)
	Često	Dehidracija kao posljedica proljeva, mučnina, povraćanje ili anoreksija Suha usta*, pretežno blaga (CTC stupanj 1)
	Manje često	Pankreatitis
		Gastrointestinalna perforacija
Poremećaji jetre i žuč	Vrlo često	Povišenje vrijednosti alanin aminotransferaze, većinom blago do umjereno
	Često	Povišenje vrijednosti aspartat aminotransferaze, većinom blago do umjereno
		Povišenje vrijednosti ukupnog bilirubina, većinom blago do umjereno
	Manje često	Hepatitis**
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Kožne reakcije, uglavnom blage ili umjerene (CTC stupanj 1 ili 2) pustulozni osip na eritematoznoj podlozi, ponekad uz svrbež i suhu kožu, uključujući i fisure kože
	Često	Poremećaj noktiju
		Alopecija
		Alergijske reakcije (1,1%), uključujući angioedem i urtikariju
	Manje često	Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske
	Rijetko	Bulозна stanja uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu, Stevens-Johnsonov sindrom i eritema multiforme Kožni vaskulitis

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	Asimptomatsko povišenje laboratorijskih vrijednosti kreatinina u krvi
		Proteinurija
		Cistitis
	Rijetko	Hemoragijski cistitis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Astenija, pretežno blaga (CTC stupanj 1)
	Često	Pireksija

Učestalost nuspojava koje se odnose na odstupanja laboratorijskih vrijednosti temelji se na bolesnicima koji su imali promjene relevantnih laboratorijskih parametara za 2 ili više CTC stupnjeva u odnosu na početne vrijednosti.

*Ova nuspojava može biti udružena s drugim stanjima u kojima je prisutna suhoća (uglavnom kožnim reakcijama) opaženima uz primjenu gefitiniba.

**Ovo uključuje izolirana izvješća o zatajenju jetre koje je u nekim slučajevima imalo smrtni ishod.

Opis odabranih nuspojava

Intersticijska bolest pluća (ILD)

U kliničkom ispitivanju INTEREST incidencija nuspojava tipa intersticijske bolesti pluća iznosila je 1,4% (10) bolesnika u skupini liječenoj gefitinibom u odnosu na 1,1% (8) bolesnika u skupini koja je primala docetaksel. Jedan slučaj tipa ILD-a imao je smrtni ishod, a radilo se o bolesniku koji je primao gefitinib.

U kliničkom ispitivanju ISEL incidencija nuspojava tipa ILD-a u ukupnoj populaciji iznosila je približno 1% u obje liječene skupine. Većina prijavljenih nuspojava tipa ILD-a javljala se u bolesnika azijskog etničkog podrijetla, pri čemu je incidencija ILD-a u bolesnika azijskog podrijetla koji su primali gefitinib iznosila oko 3%, a u onih koji su primali placebo oko 4%. Jedan slučaj tipa ILD-a imao je smrtni ishod, a radilo se o bolesniku koji je primao placebo.

U ispitivanju praćenja lijeka u razdoblju nakon stavljanja u promet u Japanu (3350 bolesnika) zabilježena je stopa nuspojava tipa ILD-a od 5,8% u bolesnika koji su primali gefitinib. Udio događaja tipa ILD-a sa smrtnim ishodom iznosio je 38,6%.

U otvorenom kliničkom ispitivanju faze III (IPASS) s 1217 bolesnika, u kojem se uspoređivao gefitinib s dvostrukom kemoterapijom karboplatinom/paklitakselom u prvoj liniji liječenja u odabranih bolesnika s uznapredovalim NSCLC-om u Aziji, incidencija nuspojava tipa ILD-a iznosila je 2,6% u skupini liječenoj gefitinibom u usporedbi s 1,4% u skupini koja je primala karboplatin/paklitaksel.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema specifične terapije u slučaju predoziranja gefitinibom. Međutim, u kliničkom ispitivanju faze I ograničen broj bolesnika liječen je dnevnim dozama do 1000 mg. Opažena je povećana učestalost i težina nekih nuspojava, uglavnom proljeva i kožnog osipa. Nuspojave povezane s predoziranjem treba liječiti simptomatski; osobito se teški proljev mora liječiti kako je klinički indicirano. U jednom kliničkom ispitivanju ograničen broj bolesnika liječen je tjedno dozama od 1500 mg do 3500 mg. U tom se ispitivanju izloženost gefitinibu nije povećala s povećanjem doze, a nuspojave su uglavnom bile blage do umjereno teške i sukladne poznatom sigurnosnom profilu gefitiniba.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein-kinaze; ATK oznaka: L01EB01

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Utvrđeno je da su epidermalni faktor rasta (EGF) i njegov receptor (EGFR [HER1; ErbB1]) ključni čimbenici u procesu rasta i proliferacije normalnih stanica i stanica raka. Aktivirajuća mutacija EGFR-a unutar stanice raka je važan čimbenik u promociji rasta tumorske stanice, blokiranju apoptoze, povećanju stvaranja angiogenih faktora i omogućavanju procesa metastaziranja.

Gefitinib je selektivni mali molekulski inhibitor tirozin kinaze receptora epidermalnog faktora rasta te je učinkovit u liječenju bolesnika koji imaju tumor s aktivirajućom mutacijom na domeni tirozin kinaze EGFR-a, neovisno o liniji liječenja. Nije pokazano klinički značajno djelovanje u bolesnika s tumorom koji je negativan na mutaciju EGFR-a.

Postoje robusni podaci o odgovoru čestih mutacija koje aktiviraju EGFR (delecije u eksonu 19; L858R), koji potvrđuju osjetljivost na gefitinib; primjerice, omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) (95% CI) za preživljenje bez progresije bolesti iznosi 0,489 (0,336; 0,710) uz gefitinib naspram dvostruke kemoterapije [WJTOG3405]. Podaci o odgovoru na gefitinib su malobrojniji kod bolesnika s tumorima koji imaju manje česte mutacije; dostupni podaci upućuju na to da su mutacije G719X, L861Q i S7681 senzibilizirajuće, dok samo mutacija T790M ili samo insercije u eksonu 20 predstavljaju mehanizme rezistencije.

Rezistencija

Većina NSCLC-a sa senzibilizirajućim mutacijama EGFR kinaze naposljetku razvije rezistenciju na liječenje gefitinibom, s medijanom vremena do progresije bolesti od 1 godine. U otprilike 60% slučajeva, rezistencija je povezana sa sekundarnom T790M mutacijom za koju bi se T790M ciljani inhibitori tirozin kinaze EGFR-a mogli razmotriti kao opcija sljedeće linije liječenja. Drugi potencijalni mehanizmi rezistencije koji su zabilježeni nakon liječenja blokatorima signala EGFR-a uključuju: zaobilaznu signalizaciju kao što je amplifikacija HER2 i MET gena i PIK3CA mutacija. Fenotipska promjena u rak malih stanica pluća također je zabilježena u 5 – 10% slučajeva.

Cirkulirajuća tumorska DNK (ctDNK)

U ispitivanju IFUM, status mutacije ocjenjivao se na uzorcima tumora i uzorcima ctDNK dobivenima iz plazme, korištenjem kompleta testnih reagensa Therascreen EGFR RGQ PCR Kit (Qiagen). I uzorak ctDNK i uzorak tumora bilo je moguće ocijeniti kod 652 bolesnika od njih 1060 koji su pristupili probiru. Stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) kod bolesnika kojima su i tumor i ctDNK bili pozitivni na mutaciju iznosila je 77% (95% CI: 66% do 86%), a kod onih kojima je samo tumor bio pozitivan na mutaciju 60% (95% CI: 44% do 74%).

Tablica 2 – Sažetak početnog statusa mutacije u uzorcima tumora i ctDNK kod svih bolesnika koji su pristupili probiru i kod kojih su se mogla ocijeniti oba uzorka

Mjerilo	Definicija	Stopa u ispitivanju IFUM % (CI)	IFUM N
Osjetljivost	Udio M+ tumora kod kojih je ctDNK bio M+	65,7 (55,8; 74,7)	105
Specifičnost	Udio M- tumora kod kojih je ctDNK bio M-	99,8 (99,0; 100,0)	547

Ovi su podaci u skladu s unaprijed planiranom eksploracijskom analizom podskupine japanskih bolesnika iz ispitivanja IPASS (Goto 2012.). U tom se ispitivanju za analizu mutacije EGFR-a koristila ctDNK iz seruma, a ne iz plazme, a provedena je uz pomoć kompleta testnih reagensa *EGFR Mutation Test Kit* (DxS) (N=86). U tom je ispitivanju osjetljivost iznosila 43,1%, a specifičnost 100%.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Prva linija liječenja

Randomizirano kliničko ispitivanje faze III prve linije liječenja (IPASS) provedeno je u bolesnika u Aziji¹ koji su imali uznapredovali NSCLC (stadij IIIB ili IV) s histološkom slikom adenokarcinoma, a koji su bili bivši laki pušači (prestali su pušiti prije 15 ili više godina, a pušili su ≤ 10 kutija godišnje) ili nikada nisu pušili (vidjeti Tablicu 3).

¹Kina, Hong Kong, Indonezija, Japan, Malezija, Filipini, Singapur, Tajvan i Tajland.

Tablica 3 – Ishodi djelotvornosti za gefitinib u usporedbi s karboplatinom/paklitakselom u IPASS ispitivanju

Populacija	N	Stope objektivnog odgovora i 95% CI za razliku između liječenja ^a	Primarna mjera ishoda Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) ^{a,b}	Ukupno preživljenje ^{a,b}
Ukupno	1217	43,0% vs 32,2% [5,3%, 16,1%]	HR 0,74 [0,65, 0,85] 5,7 m vs 5,8 m p<0,0001	HR 0,90 [0,79, 1,02] 18,8 m vs 17,4 m p=0,1087
Pozitivni na mutaciju EGFR	261	71,2% vs 47,3% [12,0%, 34,9%]	HR 0,48 [0,36, 0,64] 9,5 m vs 6,3 m p<0,0001	HR 1,00 [0,76, 1,33] 21,6 m vs 21,9 m
Negativni na mutaciju EGFR	176	1,1% vs 23,5% [-32,5%, -13,3%]	HR 2,85 [2,05, 3,98] 1,5 m vs 5,5 m p<0,0001	HR 1,18 [0,86, 1,63] 11,2 m vs 12,7 m
Mutacija EGFR nepoznata	780	43,3% vs 29,2% [7,3%, 20,6%]	HR 0,68 [0,58 do 0,81] 6,6 m vs 5,8 m p<0,0001	HR 0,82 [0,70 do 0,96] 18,9 m vs 17,2 m

a Prikazane su vrijednosti za gefitinib u usporedbi s karboplatinom/paklitakselom.

b “m” su medijani u mjesecima. Brojevi u uglatim zagradama predstavljaju 95%-tni interval pouzdanosti za omjer hazarda (HR).

N Broj randomiziranih bolesnika.

HR Omjer hazarda (omjer hazarda < 1 ide u korist gefitiniba).

Ishodi kvalitete života razlikovali su se s obzirom na status mutacije EGFR-a. Među bolesnicima pozitivnima na mutaciju EGFR-a, poboljšanje kvalitete života i simptoma raka pluća zabilježeno je u značajno većem broju onih liječenih gefitinibom u odnosu na one liječene karboplatinom/paklitakselom (vidjeti Tablicu 4).

Tablica 4 – Ishodi kvalitete života za gefitinib u usporedbi s karboplatinom/paklitakselom u ispitivanju IPASS

Populacija	N	Stopa poboljšanja kvalitete života prema FACT-L ^a %	Stopa poboljšanja simptoma prema LCS ^a %
Ukupno	1151	(48,0% vs 40,8%) p=0,0148	(51,5% vs 48,5%) p=0,3037
Pozitivni na mutaciju EGFR	259	(70,2% vs 44,5%) p<0,0001	(75,6% vs 53,9%) p=0,0003
Negativni na mutaciju EGFR	169	(14,6% vs 36,3%) p=0,0021	(20,2% vs 47,5%) p=0,0002

Indeksirani ishodi ispitivanja podržali su FACT-L i LCS rezultate

a Prikazane su vrijednosti za gefitinib u usporedbi s karboplatinom/paklitakselom.

N	Broj bolesnika pogodnih za analizu kvalitete života.
QoL	Kvaliteta života (engl. <i>quality of life</i>).
FACT-L	Funkcionalna procjena terapije raka pluća (engl. <i>functional assessment of cancer therapy-lung</i>).
LSC	Podljestvica za rak pluća (engl. <i>lung cancer subscale</i>).

U ispitivanju IPASS, gefitinib se pokazao boljim što se tiče preživljenja bez progresije bolesti, stope objektivnog odgovora, kvalitete života i olakšanja simptoma, dok nije bilo značajne razlike u ukupnom preživljenju u usporedbi s liječenjem karboplatinom/paklitakselom u prethodno neliječenih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pluća nemalih stanica, koji imaju tumor s aktivirajućom mutacijom tirozin kinaze EGFR-a.

Prethodno liječeni bolesnici

Randomizirano kliničko ispitivanje faze III (INTEREST) provedeno je u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pluća ne-malih stanica koji su prethodno liječeni kemoterapijom temeljenom na platini. U ukupnoj populaciji nije zabilježena statistički značajna razlika između gefitiniba i docetaksela (75 mg/m²) u ukupnom preživljenju, preživljenju bez progresije bolesti i stopi objektivnog odgovora (vidjeti Tablicu 5).

Tablica 5 – Ishodi djelotvornosti za gefitinib u usporedbi s docetakselom u INTEREST ispitivanju

Populacija	N	Stope objektivnog odgovora i 95% CI za razliku između liječenja ^a	Preživljenje bez progresije bolesti ^{a,b}	Primarna mjera ishoda ukupno preživljenje ^{a,b}
Ukupno	1466	9,1% vs 7,6% [-1,5%, 4,5%]	HR 1,04 [0,93, 1,18] 2,2 m vs 2,7 m p=0,4658	HR 1,020 [0,905, 1,150] 7,6 m vs 8,0 m p=0,7332
Pozitivni na mutaciju EGFR	44	42,1% vs 21,1% [-8,2%, 46,0%]	HR 0,16 [0,05, 0,49] 7,0 m vs 4,1 m p=0,0012	HR 0,83 [0,41, 1,67] 14,2 m vs 16,6 m p=0,6043
Negativni na mutaciju EGFR	253	6,6% vs 9,8% [-10,5%, 4,4%]	HR 1,24 [0,94, 1,64] 1,7 m vs 2,6 m p=0,1353	HR 1,02 [0,78, 1,33] 6,4 m vs 6,0 m p=0,9131
Azijati ^c	323	19,7% vs 8,7% [3,1%, 19,2%]	HR 0,83 [0,64, 1,08] 2,9 m vs 2,8 m p=0,1746	HR 1,04 [0,80, 1,35] 10,4 m vs 12,2 m p=0,7711
Neazijati	1143	6,2% vs 7,3% [-4,3%, 2,0%]	HR 1,12 [0,98, 1,28] 2,0 m vs 2,7 m p=0,1041	HR 1,01 [0,89, 1,14] 6,9 m vs 6,9 m p=0,9259

a Prikazane su vrijednosti za gefitinib u usporedbi s docetakselom.

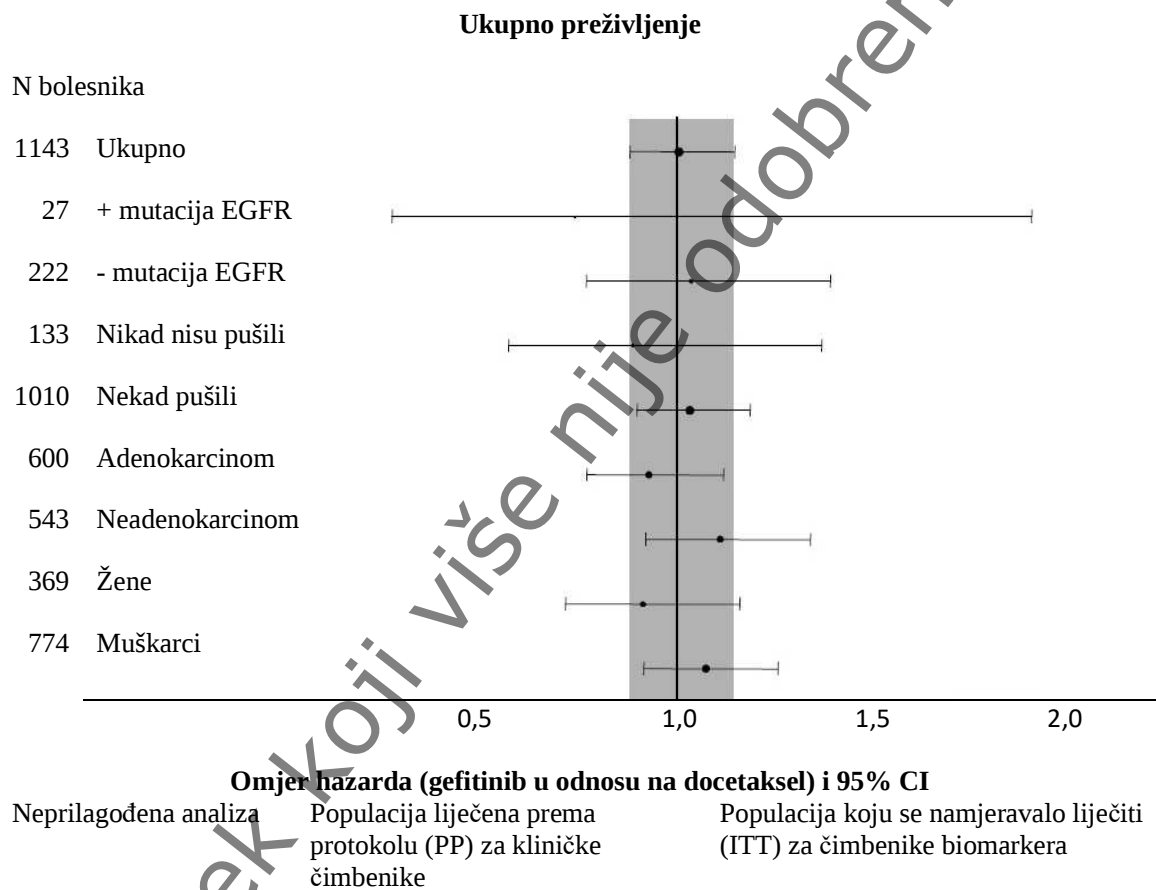
b “m” su medijani u mjesecima. Brojevi u uglatim zagradama predstavljaju 96%-tni interval pouzdanosti za omjer hazarda za ukupno preživljenje u ukupnoj populaciji, odnosno 95%-tni interval pouzdanosti za omjer hazarda.

c Interval pouzdanosti je u cijelosti ispod granice neinferiornosti od 1,154.

N Broj randomiziranih bolesnika.

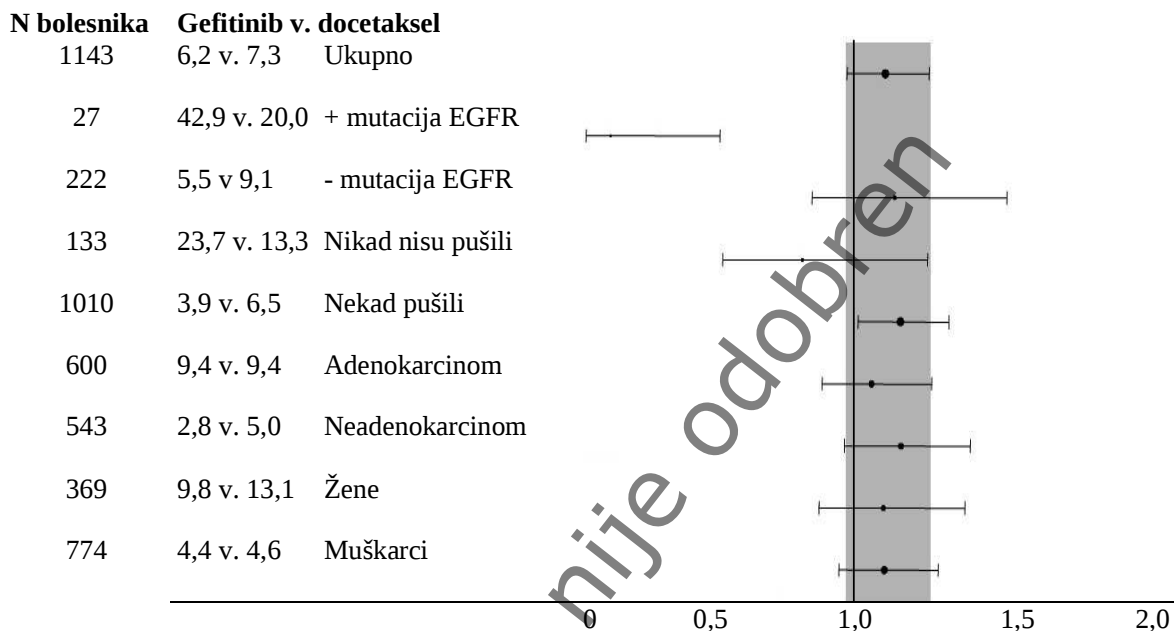
HR Omjer hazarda (omjer hazarda < 1 ide u korist gefitiniba).

Slike 1 i 2 – Ishodi djelotvornosti u podskupinama bolesnika koji nisu Azijati u INTEREST ispitivanju (N bolesnika = broj randomiziranih bolesnika)



Preživljenje bez progresije bolesti

ORR (%)



Omjer hazarda (gefitinib u odnosu na docetaxel) i 95% CI

Neprilagođena analiza

EFR populacija

Randomizirano kliničko ispitivanje faze III (ISEL) provedeno je u bolesnika s uznapredovalim NSCLC-om koji su prethodno primili 1 ili 2 režima kemoterapije te nisu odgovorili na posljednju kemoterapiju ili je nisu podnosili. Gefitinib uz najbolju suportivnu skrb uspoređen je s placebom uz najbolju suportivnu skrb. Gefitinib nije produljio preživljenje u ukupnoj populaciji. Ishodi preživljenja razlikovali su se prema pušačkom statusu i etničkoj pripadnosti (vidjeti Tablicu 6).

Tablica 6 – Ishodi djelotvornosti za gefitinib u usporedbi s placebom u ispitivanju ISEL

Populacija	N	Stope objektivnog odgovora i 95% CI za razliku između liječenja ^a	Vrijeme do prestanka odgovora na liječenje ^{a,b}	Primarna mjera ishoda: ukupno preživljenje ^{a,b,c}
Ukupno	1692	8,0% vs 1,3% [4,7%, 8,8%]	HR 0,82 [0,73, 0,92] 3,0 m vs 2,6 m p=0,0006	HR 0,89 [0,77, 1,02] 5,6 m vs 5,1 m p=0,0871
Pozitivni na mutaciju EGFR	26	37,5% vs 0% [-15,1%, 61,4%]	HR 0,79 [0,20, 3,12] 10,8 m vs 3,8m p=0,7382	HR NI ND vs 4,3 m
Negativni na mutaciju EGFR	189	2,6% vs 0% [-5,6%, 7,3%]	HR 1,10 [0,78, 1,56] 2,0 m vs 2,6 m p=0,5771	HR 1,16 [0,79, 1,72] 3,7 m vs 5,9 m p=0,4449
Nikad nisu pušili	375	18,1% vs 0% [12,3%, 24,0%]	HR 0,55 [0,42, 0,72] 5,6 m vs 2,8 m p<0,0001	HR 0,67 [0,49, 0,92] 8,9 m vs 6,1 m p=0,0124

Nekad pušili	1317	5,3% vs 1,6% [1,4%, 5,7%]	HR 0,89 [0,78, 1,01] 2,7 m vs 2,6 m p=0,0707	HR 0,92 [0,79, 1,06] 5,0 m vs 4,9 m p=0,2420
Azijatid	342	12,4% vs 2,1% [4,0%, 15,8%]	HR 0,69 [0,52, 0,91] 4,4 m vs 2,2 m p=0,0084	HR 0,66 [0,48, 0,91] 9,5 m vs 5,5 m p=0,0100
Neazijati	1350	6,8% vs 1,0% [3,5%, 7,9%]	HR 0,86 [0,76, 0,98] 2,9 m vs 2,7 m p=0,0197	HR 0,92 [0,80, 1,07] 5,2 m vs 5,1 m p=0,2942

- a Prikazane su vrijednosti za gefitinib u usporedbi s placebom.
b "m" su medijani u mjesecima. Brojevi u uglatim zagradama predstavljaju 95%-tni interval pouzdanosti za omjer hazarda.
c Stratificirani log-rank test za ukupno; u protivnom Coxov model proporcionalnih hazarda.
d Azijsko porijeklo ne obuhvaća bolesnike indijskog podrijetla i odnosi se na rasno podrijetlo skupine bolesnika, a ne nužno na njihovo mjesto rođenja.
N Broj randomiziranih bolesnika.
NI Nije izračunato za omjer hazarda za ukupno preživljenje jer je premali broj događaja.
ND Nije dostignuto.
HR Omjer hazarda (omjer hazarda <1 ide u korist gefitiniba).

Multicentrično ispitivanje s jednom skupinom, IFUM, provedeno je na ispitanicima bijele rase (n=106) s rakom pluća nemalih stanica (NSCLC) s aktivirajućom senzibilizirajućom mutacijom EGFR s ciljem potvrde da je aktivnost gefitiniba jednaka u populaciji bijelaca i azijata. Stopa objektivnog odgovora bila je prema ocjeni istraživača 70%, a medijan vremena do progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) bio je 9,7 mjeseci. Ovi su podaci jednaki rezultatima prijavljenima u IPASS ispitivanju.

Status mutacije EGFR-a i klinička obilježja

U multivarijantnoj analizi 786 bolesnika bijele rase iz ispitivanja s gefitinibom*, pokazalo se da su klinička obilježja da osoba nikada nije pušila, da ima histologiju adenokarcinoma i da je ženskog spola neovisni pretkazatelji pozitivnog statusa mutacije EGFR (vidjeti Tablicu 7). Bolesnici azijskog podrijetla također imaju veću incidenciju tumora pozitivnih na mutaciju EGFR.

Tablica 7 – Sažetak multivarijantne logističke regresijske analize za utvrđivanje čimbenika koji su neovisno pretkazali prisutnost mutacije EGFR u 786 bolesnika bijele rase*

Čimbenici koji su pretkazali prisutnost mutacije EGFR	p-vrijednost	Izgledi za mutaciju EGFR	Pozitivna prediktivna vrijednost (9,5% ukupne populacije je pozitivno na mutaciju EGFR (M+))
Pušački status	<0,0001	6,5 puta veći u osoba koje nikada nisu pušile u odnosu na osobe koje su ikada pušile	28/70 (40%) osoba koje nikada nisu pušile su M+ 47/716 (7%) osoba koje su ikada pušile su M+
Histologija	<0,0001	4,4 puta veći kod adenokarcinoma u odnosu na ne-adenokarcinome	63/396 (16%) osoba s histologijom adenokarcinoma su M+ 12/390 (3%) osoba s histologijom neadenokarcinoma su M+
Spol	0,0397	1,7 puta veći u žena nego u muškaraca	40/235 (17%) žena su M+ 35/551 (6%) muškaraca su M+

*iz sljedećih studija: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, apsorpcija gefitiniba je umjereno spora te se vršne koncentracije gefitiniba u plazmi u pravilu postižu 3 do 7 sati nakon primjene. Srednja apsolutna bioraspoloživost iznosi 59% u bolesnika s rakom. Hrana ne mijenja značajno izloženost gefitinibu. U jednom ispitivanju u zdravim dobrovoljacima u kojih je želučani pH bio održavan iznad pH 5, izloženost gefitinibu smanjena je za 47%, najvjerojatnije uslijed slabije topljivosti gefitiniba u želucu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Distribucija

Gefitinib ima srednji volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže od 1400 L, što ukazuje na opsežnu raspodjelu u tkivu. Vezanje na proteine u plazmi iznosi približno 90%. Gefitinib se veže na serumski albumin i alfa 1 kiseli glikoprotein.

Podaci dobiveni *in vitro* ukazuju da je gefitinib supstrat za membranski transportni protein Pg-p.

Biotransformacija

Podaci dobiveni *in vitro* ukazuju da su CYP3A4 i CYP2D6 glavni izoenzimi citokroma P450 uključeni u oksidativni metabolizam gefitiniba.

In vitro ispitivanja su pokazala da gefitinib ima ograničeni potencijal za inhibiciju CYP2D6. Gefitinib ne pokazuje učinke indukcije enzima u ispitivanjima na životinjama, kao ni značajnu inhibiciju (*in vitro*) bilo kojeg drugog enzima citokroma P450.

Gefitinib se opsežno metabolizira u ljudi. U potpunosti je utvrđeno 5 metabolita u izlučevinama i 8 metabolita u plazmi. Glavni utvrđeni metabolit je O-demetil gefitinib, koji 14 puta slabije od gefitiniba inhibira stanični rast stimuliran EGFR-om i nema inhibitornog djelovanja na rast tumorskih stanica u miševa. Stoga se ne smatra vjerojatnim da on doprinosi kliničkom djelovanju gefitiniba.

Nastajanje O-demetil gefitiniba se odvija putem CYP2D6, kako je pokazano *in vitro*. Uloga CYP2D6 u metaboličkom klirensu gefitiniba ispitana je u kliničkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima genotipiziranima radi određivanja statusa CYP2D6. U sporih metabolizatora nisu nastajale mjerljive razine O-demetil gefitiniba. Razine izloženosti gefitinibu postignute i u brzih i u sporih metabolizatora bile su široke i preklapale su se, ali je prosječna izloženost gefitinibu bila dvostruko veća u skupini sporih metabolizatora. Više prosječne izloženosti koje su se mogle postići kod pojedinaca s neaktivnim CYP2D6 mogu biti klinički značajne, jer su nuspojave povezane s dozom i izloženošću.

Eliminacija

Gefitinib se uglavnom izlučuje u obliku metabolita putem stolice, a eliminacija gefitiniba i metabolita putem bubrega iznosi manje od 4% primijenjene doze.

Ukupan klirens gefitiniba iz plazme iznosi približno 500 ml/min, a srednja vrijednost poluvijeka je 41 sat u bolesnika s rakom. Primjena gefitiniba jednom na dan dovodi do nakupljanja od 2 do 8 puta, a izloženost u stanju dinamičke ravnoteže postiže se nakon 7 do 10 doza. U stanju dinamičke ravnoteže, koncentracije koje cirkuliraju u plazmi su tijekom 24-satnog intervala doziranja u pravilu održane unutar raspona od dvostruke do trostruke razine normalnih vrijednosti.

Posebne populacije

Iz analiza podataka o populacijskoj farmakokinetici u bolesnika s rakom nije utvrđena povezanost između predviđene najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže i bolesnikove dobi, tjelesne težine, spola, etničke pripadnosti te klirensa kreatinina (iznad 20 ml/min).

Oštećenje funkcije jetre

U otvorenom kliničkom ispitivanju faze I u kojem se ispitivala primjena jednokratne doze gefitiniba od 250 mg bolesnicima s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije uslijed ciroze (prema Child-Pugh klasifikaciji), zabilježena je povećana izloženost u svim skupinama u odnosu na zdrave ispitanike u kontrolnoj skupini. U bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem jetre opažen je

porast izloženosti gefitinibu za prosječno 3,1 puta. Niti jedan bolesnik nije imao rak, svi su imali cirozu, a neki hepatitis. Taj porast izloženosti može biti od kliničkog značaja, jer su nuspojave povezane s dozom i izloženosti gefitinibu.

Gefitinib je ispitan u kliničkom ispitivanju provedenom u 41 bolesnika sa solidnim tumorima i normalnom funkcijom jetre, ili umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (klasificirano prema početnim stupnjevima općeg kriterija toksičnosti (CTC) za AST, alkalnu fosfatazu i bilirubin) uslijed metastaza u jetri. Pokazalo se da su nakon dnevne primjene doze od 250 mg gefitiniba, vrijeme do postizanja stanja dinamičke ravnoteže, ukupan klirens iz plazme (C_{maxSS}) i izloženost u stanju dinamičke ravnoteže (AUC_{24SS}) bili slični u skupini s normalnom i onoj s umjerenom oštećenom funkcijom jetre. Podaci o 4 bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije uslijed metastaza u jetri ukazuju da je i u tih bolesnika izloženost u stanju dinamičke ravnoteže slična kao u bolesnika s normalnom funkcijom jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nuspojave koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su zapažene u životinja pri razinama izloženosti sličnima razinama izloženosti u ljudi i s mogućom važnošću za kliničku primjenu, bile su sljedeće:

- Atrofija epitela rožnice i prozirnost rožnice
- Bubrežna papilarna nekroza
- Hepatocelularna nekroza i eozinofilna sinusoidalna infiltracija makrofagima.

Podaci iz nekliničkih (*in vitro*) ispitivanja ukazuju da gefitinib ima potencijal za inhibiciju procesa repolarizacije srčanog akcijskog potencijala (npr. QT-interval). Kliničko iskustvo nije pokazalo uzročnu povezanost između QT produljenja i primjene gefitiniba.

Opaženo je smanjenje plodnosti ženki štakora pri dozi od 20 mg/kg/dan.

Objavljene studije su pokazale su da genetski modificirani miševi, kojima manjka ekspresija EGFR-a, pokazuju razvojne poremećaje povezane s nezrelošću epitela u nizu organa, uključujući kožu, gastrointestinalni trakt i pluća. Kad je gefitinib primijenjen štakorima tijekom organogeneze, nije bilo učinaka na razvoj embrija i fetusa pri najvišim dozama (30 mg/kg/dan). Međutim, u zečeva je došlo do smanjenja težine fetusa pri dozama od 20 mg/kg/dan i višim. U drugih vrsta nisu zabilježene malformacije uzrokovane spojem. Prilikom primjene u štakora tijekom gestacije i okota, došlo je do smanjenog preživljenja mladunčadi pri dozi od 20 mg/kg/dan.

Nakon peroralne primjene C14 obilježenog gefitiniba u ženki štakora u laktaciji 14 dana po okotu, koncentracije radioaktivnosti u mlijeku bile su 11 – 19 puta više nego u krvi.

Gefitinib nije pokazao genotoksični potencijal.

Dvogodišnje ispitivanje karcinogenosti u štakora pokazalo je malo, ali statistički značajno, povećanu incidenciju hepatocelularnih adenoma i u mužjaka i u ženki te hemangiosarkoma mezenterijalnih limfnih čvorova u ženki samo pri najvišoj dozi (10 mg/kg/dan). Hepatocelularni adenomi opaženi su i u dvogodišnjem ispitivanju karcinogenosti u miševa, u kojemu je ustanovljena malo povećana incidencija ovog nalaza u mužjaka pri srednjoj dozi, a pri najvišoj dozi i u mužjaka i u ženki. Učinci su dosegli statističku značajnost za ženke miševa, ali ne i za mužjake.

Pri razinama bez učinka i u miševa i u štakora nije bilo granica kliničke izloženosti. Klinički značaj tih nalaza nije poznat.

Rezultati ispitivanja fototoksičnosti *in vitro* pokazali su da gefitinib može imati fototoksični potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična (101)
krospovidon (vrsta A)
povidon (K30)
natrijev laurilsulfat
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol) (E1203)
makrogol 4000 (E1521)
talk (E553b)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PVDC/aluminijski blister u kutiji s 30 filmom obloženih tableta.
PVC/PVDC/aluminijski perforirani blister s jediničnim dozama u kutiji s 30 x 1 filmom obloženom tabletom.

Blisteri mogu biti zapakirani u aluminijske vrećice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1321/001

EU/1/18/1321/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. rujna 2018

Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove

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

Lijek koji više nije odobren

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja PSUR-eva podudaraju s nadopunama RMP-a, dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Gefitinib Mylan 250 mg filmom obložene tablete
gefitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 250 mg gefitiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta
30x1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

gefitinib mylan 250 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VREĆICA

1. NAZIV LIJEKA

Gefitinib Mylan 250 mg filmom obložene tablete
gefitinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Gefitinib Mylan 250 mg filmom obložene tablete
gefitinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

PERFORIRANI BLISTER S JEDINIČNIM DOZAMA

1. NAZIV LIJEKA

Gefitinib Mylan 250 mg tablete
gefitinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Gefitinib Mylan 250 mg filmom obložene tablete gefitinib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Gefitinib Mylan i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Gefitinib Mylan
3. Kako uzimati Gefitinib Mylan
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Gefitinib Mylan
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Gefitinib Mylan i za što se koristi

Gefitinib Mylan sadrži djelatnu tvar gefitinib koja blokira protein zvan „receptor epidermalnog faktora rasta” (engl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR). Ovaj je protein uključen u rast i širenje stanica raka.

Gefitinib Mylan koristi se za liječenje odraslih bolesnika s rakom pluća ne-malih stanica. To je bolest u kojoj se u tkivu pluća stvaraju zloćudne stanice (stanice raka).

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Gefitinib Mylan

Nemojte uzimati lijek Gefitinib Mylan

- ako ste alergični na gefitinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako dojite.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Gefitinib Mylan

- ako ste ikad imali drugih tegoba s plućima. Neke tegobe s plućima mogu se pogoršati tijekom liječenja lijekom Gefitinib Mylan.
- ako ste nekad imali tegoba s jetrom.
- ako ste ikad imali tegoba s probavnim sustavom (gastrointestinalna perforacija).

Odmah se obratite svom liječniku u slučaju pojave dehidracije ili problema s očima tijekom primjene ovog lijeka (pogledajte dio 4).

Djeca i adolescenti

Gefitinib Mylan nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Gefitinib Mylan

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebice, recite svom liječniku ili ljekarniku ako uzimate neki od sljedećih lijekova jer mogu utjecati na djelovanje gefitiniba:

- Fenitoin ili karbamazepin (za liječenje epilepsije).
- Rifampicin (za liječenje tuberkuloze).
- Itrakonazol (za liječenje gljivičnih infekcija).
- Barbiturate (vrsta lijekova koji se koriste za liječenje poteškoća sa spavanjem).
- Biljne lijekove koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*, koja se koristi za liječenje depresije i tjeskobe).
- Inhibitore protonske pumpe, antagoniste H₂-receptora i antacide (za liječenje čira, probavnih tegoba, žgaravice i smanjenje kiseline u želucu).
- Varfarin (takozvani oralni antikoagulans, za sprječavanje stvaranja ugrušaka krvi). Ako uzimate lijek koji sadrži tu djelatnu tvar, liječnik će morati češće obavljati pretrage krvi.

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, ili niste sigurni, porazgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete lijek Gefitinib Mylan.

Trudnoća i dojenje

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete ovaj lijek ako ste trudni, možete zatrudnjati ili dojite.

Preporučuje se da izbjegavate trudnoću tijekom liječenja ovim lijekom jer Gefitinib Mylan može naškoditi Vašem djetetu.

Nemojte uzimati lijek Gefitinib Mylan ako dojite. To je radi sigurnosti Vašeg djeteta.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tijekom liječenja ovim lijekom možete osjećati slabost. U tom slučaju nemojte voziti niti koristiti alate ili strojeve.

Gefitinib Mylan sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Gefitinib Mylan sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Gefitinib Mylan

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

- Preporučena doza je jedna tableta od 250 mg na dan.
- Uzmite tabletu u približno isto vrijeme svakoga dana.
- Tabletatu treba progutati s malo vode, s hranom ili bez nje.
- Nemojte uzimati antacide (za smanjenje kiseline u želucu) 2 sata prije niti 1 sat poslije uzimanja lijeka Gefitinib Mylan.

Ako imate teškoća prilikom gutanja tablete, rastopite je u pola čaše negazirane vode. Nemojte koristiti niti jednu drugu tekućinu. Nemojte drobiti tabletu. Miješajte vodu sve dok se tableta ne otopi. To može potrajati i do 20 minuta. Odmah popijte tekućinu.

Kako biste bili sigurni da ste popili sav lijek, isperite stijenke čaše s pola čaše vode pa i to popijte.

Ako uzmete više Gefitinib Mylan tableta nego što ste trebali

Ako ste uzeli više tableta nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili uzeti Gefitinib Mylan

Što ćete učiniti ako ste zaboravili uzeti tabletu, ovisi o tome koliko je vremena preostalo do Vaše sljedeće doze:

- Ako je do sljedeće doze ostalo 12 sati ili više: uzmite propuštenu tabletu čim se sjetite. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Ako je do sljedeće doze ostalo manje od 12 sati: preskočite propuštenu tabletu. Zatim uzmite sljedeću tabletu u uobičajeno vrijeme.

Nemojte uzeti dvostruku dozu (dvije tablete u isto vrijeme) kako biste nadoknadili propuštenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se javite liječniku ako primijetite neku od sljedećih nuspojava – možda će Vam biti potrebna hitna medicinska pomoć:

- alergijska reakcija (često), osobito ako simptomi uključuju oticanje lica, usana, jezika ili grla, otežano gutanje, koprivnjaču i otežano disanje.
- ozbiljni nedostatak zraka ili nedostatak zraka koji se iznenada pogoršava, uz moguć kašalj ili vrućicu. To može značiti da imate upalu pluća koja se zove „intersticijska bolest pluća”. Ona može nastupiti u približno 1 od 100 bolesnika koji uzimaju gefitinib i može biti opasna po život.
- teške kožne reakcije (rijetko) koje zahvaćaju velike površine tijela. Znakovi mogu uključivati crvenilo, bol, vrijedove, mjehure i guljenje kože. Usne, nos, oči i spolovilo također mogu biti zahvaćeni.
- dehidracija (često) uzrokovana dugotrajnim ili teškim proljevom, povraćanje, mučnina ili gubitak apetita.
- problemi s očima (manje često), kao što su bol, crvenilo, suženje očiju, osjetljivost na svjetlost, promjene vida ili urastanje trepavica. To može značiti da imate vrijed na površini oka (rožnici).

Javite se liječniku što prije ako opazite neku od sljedećih nuspojava:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- proljev
- povraćanje
- mučnina
- kožne reakcije kao što je osip u obliku akni, koji ponekad svrbi, a koža je suha i/ili napukla
- gubitak apetita
- slabost
- crvena ili bolna usta
- porast vrijednosti jetrenog enzima koji se zove alanin aminotransferaza u nalazima krvnih pretraga; ako su vrijednosti previsoke, liječnik Vam može reći da prestanete uzimati ovaj lijek.

Česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- suha usta
- suhoća, crvenilo ili svrbež očiju
- crveni i bolni kapci
- problemi s noktima
- gubitak kose
- vrućica
- krvarenje (poput krvarenja iz nosa ili krvi u mokraći)
- proteini u mokraći (u nalazima pretraga mokraće)
- porast vrijednosti bilirubina i drugog jetrenog enzima koji se zove aspartat aminotransferaza u nalazima krvnih pretraga; ako su vrijednosti previsoke, liječnik Vam može reći da prestanete uzimati ovaj lijek
- porast razine kreatinina u nalazima krvnih pretraga (ukazuje na funkciju bubrega)

- cistitis (osjećaj pečenja prilikom mokrenja te učestala, hitna potreba za mokrenjem).

Manje česte (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- upala gušterače. Znakovi uključuju vrlo snažnu bol u gornjem dijelu trbuha te tešku mučninu i povraćanje.
- upala jetre. Simptomi mogu obuhvaćati opće loše osjećanje s ili bez prisutne žutice (žutilo kože i očiju). Ova nuspojava javlja se manje često; ipak, neki su bolesnici umrli od nje.
- puknuće u probavnom sustavu
- kožna reakcija na dlanovima i tabanima, uključujući trnce, utrnulost, bol, oticanje ili crvenilo (zove se sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske ili sindrom šaka-stopalo).

Rijetke (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)

- upala krvnih žila u koži. Ona može imati izgled modrica ili područja osipa na koži koji ne blijedi.
- hemoragijski cistitis (osjećaj pečenja prilikom mokrenja te učestala, hitna potreba za mokrenjem uz prisutnost krvi u mokraći).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Gefitinib Mylan

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji ili vrećici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Gefitinib Mylan sadrži

- Djelatna tvar je gefitinib. Jedna filmom obložena tableta sadrži 250 mg gefitiniba.
- Drugi sastojci su laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza (101), krospovidon (vrsta A), povidon (K30), natrijev laurilsulfat, magnezijev stearat u jezgri tablete. Ovojnica tablete sadrži poli(vinilni alkohol) (E1203), makrogol 4000 (E1521), talk (E553b), titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172).

Kako Gefitinib Mylan izgleda i sadržaj pakiranja

Gefitinib Mylan tablete su smeđe, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete približnih dimenzija 11,1 mm x 5,6 mm s oznakom „250“ na jednoj i bez oznaka na drugoj strani.

Dostupne su u PVC/PVDC/aluminijskim blisterima u pakiranjima od 30 filmom obloženih tableta ili u PVC/PVDC/aluminijskim perforiranim blisterima s jediničnim dozama u pakiranjima od 30x1 filmom obložena tableta. Blisteri mogu biti zapakirani u aluminijske vrećice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irska

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Polska

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

France

Viartis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viartis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Viartis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Mylan Italia S.r.l.

Tel: + 39 02 612 46921

Suomi/Finland

Viartis OY

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd

Τηλ: +357 2220 7700

Sverige

Viartis AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Latvija

Mylan Healthcare SIA

Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.