

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Gefitinib Mylan 250 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

250 mg gefitinibet tartalmaz filmtablettánként.

### Ismert hatású segédanyag

161 mg laktózt tartalmaz filmtablettánként (monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Barna, kerek, bikonvex filmtabletták kb. 11,1 mm × 5,6 mm méretben, egyik oldalukon a „250” felirattal, másik oldalukon jelölés nélkül.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Gefitinib Mylan monoterápiában javallott olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem kissejtes tüdőrákban (non-small cell lung cancer, NSCLC) szenvedő felnőtt betegek kezelésére, akiknél fennáll az EGFR-TK (epidermális növekedési faktor receptor-tirozinkináz) aktiváló mutáció (lásd 4.4 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A Gefitinib Mylan kezelést onkoterápiában jártas orvosnak kell bevezetnie és felügyelnie.

#### Adagolás

A Gefitinib Mylan javasolt adagja naponta egyszer egy 250 mg-os tablettát. Amennyiben egy adag kimarad, a betegnek azonnal be kell vennie, amint eszébe jut. Ha kevesebb, mint 12 óra van hátra a következő adag bevételeig, nem szabad bevennie az elfelejtett adagot. A beteg ne vegyen be kétszeres adagot (egyszerre két adagot) a kihagyott adag pótlására.

#### Lassú CYP2D6 metabolizálók

Specifikus dózismódosítás nem szükséges olyan betegeknél, akikről tudott, hogy lassú CYP2D6 metabolizáló genotípusok, de a nemkívánatos események tekintetében gondos megfigyelésük szükséges (lásd 5.2 pont).

#### Dózismódosítás toxicitás miatt

A beteg által nehezen elviselhető hasmenés vagy bőrtünet, mint mellékhatás eredményesen enyhíthető a kezelés rövid ideig (legfeljebb 14 napig) történő megszakításával, majd ezt követően a 250 mg-os dózis visszaállításával (lásd 4.8 pont). Azoknál a betegeknél, akik a terápia megszakítását követően sem tudják tolerálni a kezelést, a gefitinib terápiát nem szabad folytatni, hanem egy alternatív kezelést kell választani.

#### Különleges betegcsoportok

### *Gyermekek és serdülők*

A Gefitinib Mylan biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A gefitinibnek gyermekek esetén NSCLC javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

### *Májkárosodás*

Cirrhosis következtében közepes vagy súlyos (Child-Pugh B vagy C stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeknél a gefitinib plazmakoncentrációja megemelkedik. Ezeknél a betegeknél gondosan figyelni kell a nemkívánatos eseményeket. A plazmakoncentráció nem emelkedett meg azoknál a betegeknél, akiknél a májmetasztázisok következtében az aszpartát-transzamináz- (AST), az alkalikus-foszfataz- vagy a bilirubinszint magas volt (lásd 5.2 pont).

### *Vesekárosodás*

Adagmódosítás nem szükséges vesekárosodásban szenvedő betegeknél, amennyiben a kreatinin clearance > 20 ml/perc. Kevés adat áll rendelkezésre olyan betegekről, akiknél a kreatinin clearance ≤ 20 ml/perc, ezért ezeknél a betegeknél elővigyázatosság javasolt (lásd 5.2 pont).

### *Idősek*

A betegek életkora alapján adagmódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

### Az alkalmazás módja

A Gefitinib Mylan szájon át történő alkalmazásra való. A tablettát szájon át vehető be, étkezés közben vagy attól függetlenül is, minden nap megközelítőleg azonos időben.

A tablettát egy kis vízzel, egészben le lehet nyelni. Ha a tablettát egészben való alkalmazása nem lehetséges, a tablettát (nem szénsavas) vízben eloszlatva is beadható. Más folyadékot nem szabad használni.

A tablettát szétörés nélkül kell egy fél pohár ivóvízbe dobni. A poharat időnként keverő mozdulatokkal meg kell forgatni, amíg a tablettát el nem oszlik (ez akár 20 percig is tarthat). A teljes eloszlatás után a diszperziót azonnal meg kell inni (azaz 60 percen belül). A poharat félpohárnyi vízzel ki kell öblíteni, amit szintén meg kell inni. A diszperzió nazogasztrikus szondán vagy gasztrosztómias tubuson át is beadható.

## **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

A Gefitinib Mylan lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC kezelése során történő alkalmazásának mérlegelésekor fontos megkísérelni a tumorszövet EGFR mutáció státuszának meghatározását minden betegnél. Ha a tumor szövetszövetminta nem értékelhető, akkor a vér (plazma) mintából nyert keringő tumor DNS (circulating tumour DNA; ctDNA) minta is használható.

Az álpozitív és álnegatív meghatározások elkerülése érdekében csak erős, megbízható és érzékeny, a tumor és a keringő tumor DNS EGFR mutáció státuszának meghatározására bizonyítottan alkalmas módszer(ek) használható(k) (lásd 5.1 pont).

### Intersticiális tüdőbetegség (Interstitial Lung Disease, ILD)

A gefitinibbel kezelt betegek 1,3%-ánál alakult ki intersticiális tüdőbetegség, amely kezdetben akut formában jelentkezhet, azonban néhány esetben halálos kimenetelű volt (lásd 4.8 pont). Amennyiben a beteg a respiratorikus tünetek súlyosbodását tapasztalja, mint pl. nehézlégzés, köhögés vagy láz, a Gefitinib Mylan kezelést meg kell szakítani, és a beteget azonnal ki kell vizsgálni. Amennyiben az intersticiális tüdőbetegséget diagnosztizálják, fel kell függeszteni a Gefitinib Mylan alkalmazását és a beteget megfelelő kezelésben kell részesíteni.

Egy japán farmako-epidemiológiai eset–kontroll vizsgálatban, melyben 3159 nem kissejtes tüdőrákban szenvedő és gefitinibbel kezelt vagy kemoterápiában részesülő beteget vizsgáltak, 12 hétig tartó utánkövetési idővel, az intersticiális tüdőbetegség kialakulására vonatkozóan az alábbi rizikó faktorokat állapították meg (függetlenül attól, hogy a beteget gefitinibbel kezelték vagy kemoterápiában részesült-e): dohányzás, gyenge teljesítmény-státusz (PS („performance status”)  $\geq 2$ ), CT-felvétellel igazolt csökkent tüdő parenchyma ( $\leq 50\%$ ), a közelmúltban diagnosztizált nem kissejtes tüdőrák ( $< 6$  hónap), korábban már fennálló intersticiális tüdőbetegség, idős kor ( $\geq 55$  év), valamint az egyidejűleg fennálló szívbetegség. A kemoterápiához viszonyítva, a gefitinib esetében az intersticiális tüdőbetegség kialakulásának megnövekedett kockázatát állapították meg, túlnyomórészt a terápia első 4 hetes periódusa alatt (korrigált OR [odds ratio – esélyhányados] 3,8; 95%-os CI [confidence interval – megbízhatósági intervallum] 1,9–7,7), ezután a relatív kockázat alacsonyabb volt (korrigált OR 2,5; 95%-os CI 1,1–5,8). Azon betegek között, akiknél a gefitinib kezelés vagy a kemoterápia ideje alatt intersticiális tüdőbetegség alakult ki, a mortalitás kockázata nagyobb volt a következő rizikó faktorok mellett: dohányzás, CT-felvétellel igazolt csökkent tüdő parenchyma ( $\leq 50\%$ ), korábban már fennálló intersticiális tüdőbetegség, idős kor ( $\geq 65$  év), valamint nagy kiterjedésű pleurális adhéziók ( $\geq 50\%$ ).

#### Hepatotoxicitás és májkárosodás

A májfunkciós vizsgálati eredményekben eltéréseket (többek között glutamát-piruvát-transzamináz-, glutamát-oxalacetát-transzamináz- és bilirubinszint-emelkedéseket) észleltek, amelyek nem gyakran hepatitiszként jelentkeztek (lásd 4.8 pont).

Voltak májelégtelenségről szóló, elszigetelt beszámolók, ami néhány esetben halálos kimenetelű volt. Ezért rendszeres időközönként májfunkciós vizsgálatok elvégzése javasolt. A gefitinibet fokozott óvatossággal kell alkalmazni a májfunkció-értékek enyhe vagy közepes mértékű változása esetén. Súlyos májfunkció-eltérés esetén a terápia felfüggesztését kell fontolóra venni.

Kimutatták, hogy cirrhosis következtében károsodott májfunkció a gefitinib plazmakoncentrációjának megemelkedését okozza (lásd 5.2 pont).

#### Interakciók más gyógyszerekkel

A CYP3A4 induktorok fokozhatják a gefitinib metabolizmusát és csökkenthetik a gefitinib plazmakoncentrációját.

Igy a CYP3A4 induktorok (pl. fenitoin, karbamazepin, rifampicin, barbiturátok vagy közösleges orbáncfűvet [*Hypericum perforatum*] tartalmazó gyógynövény-készítmények) egyidejű alkalmazása csökkentheti a kezelés hatékonyságát, ezért azt kerülni kell (lásd 4.5 pont).

Egyes CYP2D6 lassú metabolizáló genotípusú betegeknél egy erős CYP3A4 inhibitorral történő kezelés a gefitinib plazmaszintjének emelkedését okozhatja. Egy CYP3A4 inhibitor kezelés bevezetésekor a beteget gondos figyelemmel kell kísérni a gefitinib okozta mellékhatások tekintetében (lásd 4.5 pont).

A nemzetközi normalizált arány (international normalised ratio, INR) növekedéséről és/vagy vérzéses eseményekről számoltak be egyes, warfarint gefitinibbel együtt szedő betegeknél (lásd 4.5 pont). Egyidejű warfarin és gefitinib terápiában részesülő betegeknél a protrombin-idő, vagy az INR változást rendszeresen ellenőrizni kell.

A gyomor pH-szintjének szignifikáns tartós emelkedését okozó gyógyszerek, pl. a protonpumpa-gátlók és a H<sub>2</sub>-antagonisták, csökkenthetik a gefitinib biohasznosulását és plazmakoncentrációját, és ezáltal csökkenthetik a kezelés hatékonyságát. A gefitinibbel közel egyidőben, rendszeresen szedett antacidok hasonló hatást okozhatnak (lásd 4.5 és 5.2 pont).

A II. fázisú klinikai vizsgálatok adatai alapján, melyben a gefitinibet és a vinorelbint együttesen alkalmazták, a gefitinib fokozhatja a vinorelbin neutropeniás hatását.

### Laktóz

A Gefitinib Mylan laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló örökletes galaktóz-intoleranciában, teljes laktázhiányban és glükóz-galaktóz-felszívódási zavarban szenvedő betegek nem szedhetik a készítményt.

### Nátrium

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### Az alkalmazással kapcsolatos további óvintézkedések

A beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy azonnal forduljon orvoshoz, amennyiben a következőket tapasztalja: súlyos vagy tartósan fennálló hasmenés, hányinger, hányás vagy anorexia, mivel ezek indirekt módon dehidrációhoz vezethetnek. Ezeket a tüneteket a klinikai gyakorlatnak megfelelően kell kezelni (lásd 4.8 pont).

Azokat a betegeket, akiknél keratitisre utaló jelek és tünetek lépnek fel, mint az akut vagy súlyosbodó szemgyulladás, könnyezés, fényérzékenység, homályos látás, szemfájdalom és/vagy a szem vörössége, azonnal szemész szakorvoshoz kell irányítani.

Ha a keratitis ulcerosa diagnózisa igazolódik, a gefitinib kezelést meg kell szakítani, és ha a tünetek nem szűnnek meg, vagy a kezelés újratekintésekor ismét jelentkeznek, fontolóra kell venni a kezelés végleges leállítását.

Egy I/II fázisú vizsgálatban, amelyben a gefitinib kezelés és a sugárterápia alkalmazását tanulmányozták újonnan diagnosztizált agytörzsi gliómában vagy részleges rezekción átesett supratentorialis malignus gliómában szenvedő gyermekeknél, a 45 bevont betegből 4 esetben (1 halálos) számoltak be központi idegrendszert érintő haemorrhagiáról. Egy további esetben jelentettek központi idegrendszert érintő haemorrhagiát, egy gefitinib monoterápiás vizsgálatban részt vett ependymómában szenvedő gyermeknél. A cerebrális haemorrhagia megnövekedett kockázatát nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő, gefitinib kezelésben részesülő felnőtt betegek esetében nem állapították meg.

A gefitinibet szedő betegeknél gastrointestinalis perforációról számoltak be. A legtöbb esetben ez egyéb, ismert kockázati tényezőkkel is társult, köztük például szteroidokkal vagy NSAID-okkal végzett egyidejű gyógyszeres kezeléssel, az anamnesisben szereplő gastrointestinalis fekélyképződéssel, az életkorral, a dohányzással vagy a perforatio helyén lévő bélmetasztázisokkal.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

A gefitinib metabolizmusa a citokróm P450 CYP3A4 (túlnyomórészt) és a CYP2D6 izoenzimen keresztül zajlik.

### Hatóanyagok, amelyek növelhetik a gefitinib plazmakoncentrációját

In vitro vizsgálatok szerint a gefitinib a p-glikoprotein (Pgp) szubsztrátja. A rendelkezésre álló adatok nem utalnak arra, hogy ennek az *in vitro* vizsgálati eredménynek klinikai szempontból jelentősége van.

A CYP3A4 működését gátló hatóanyagok csökkenthetik a gefitinib clearance-ét. A CYP3A4 aktivitás erős gátlóinak (pl. ketokonazol, posztrakonazol, vorikonazol, proteáz-inhibitorok, klaritromicin, telitromicin) egyidejű alkalmazása növelheti a gefitinib plazmakoncentrációját. Az emelkedés klinikai szempontból releváns lehet, mivel a mellékhatások dózis és expozíció függőek. Az emelkedés mértéke nagyobb lehet egyes lassú CYP2D6 metabolizáló genotípusú betegek esetén. Itrakonazzal (erős CYP3A4 inhibitor) való előzetes kezelés a gefitinib átlag AUC-értékének 80%-os növekedését eredményezte egészséges önkénteseknél. Erős CYP3A4 inhibitorokkal való együttes alkalmazás esetén a beteget gondos figyelemmel kell kísérni a gefitinib okozta mellékhatások tekintetében.

CYP2D6 inhibitorokkal való együttes alkalmazásról nincsenek adatok, de ezen enzim erős inhibitorai a gefitinib plazmakoncentrációját mintegy kétszeresére emelhetik a gyors CYP2D6 metabolizáló

betegek esetén (lásd 5.2 pont). Erős CYP2D6 inhibitor kombinációs terápia bevezetésekor a mellékhatások tekintetében a beteget gondos figyelemmel kell kísérni.

#### Hatóanyagok, amelyek csökkenthetik a gefitinib plazmakoncentrációját

A CYP3A4 induktorok növelhetik a gefitinib metabolizmusát és csökkenthetik a plazmakoncentrációját, így csökkentve a gefitinib hatékonyságát. CYP3A4 induktor gyógyszerek (pl. fenitoin, karbamazepin, rifampicin, barbiturátok és közönséges orbáncfű/ *Hypericum perforatum*) egyidejű alkalmazását kerülni kell. A rifampicinnel (erős CYP3A4 induktor) való előzetes kezelés egészséges önkénteseknél 83%-kal csökkentette a gefitinib átlag AUC-értékét (lásd 4.4 pont).

A gyomor pH-szintjének szignifikáns tartós emelkedését okozó hatóanyagok csökkenthetik a gefitinib plazmakoncentrációját, csökkentve így a gefitinib hatékonyságát. A nagy dózisban adott, rövid hatású antacidok hasonló hatást okozhatnak, ha alkalmazásuk rendszeresen a gefitinib adásával közel egyidőben történik. A ranitidinnel, a gasztrikus pH tartós emelkedését ( $\geq 5$ ) okozó dózisban, gefitinibbel történő együttes alkalmazása a gefitinib átlag AUC-értékének 47%-os csökkenését okozta egészséges önkéntesekben (lásd 4.4 és 5.2 pont).

#### Hatóanyagok, amelyek plazmakoncentrációját a gefitinib módosíthatja

In vitro vizsgálatok kimutatták, hogy a gefitinib a CYP2D6 működését csak korlátozott mértékben képes gátolni. Egy betegeken végzett klinikai vizsgálatban gefitinibet alkalmaztak együtt metoprolollal (CYP2D6 szubsztrát). Ez a metoprolol expozíció 35%-os emelkedését okozta. Ilyen mértékű emelkedés jelentőséggel bírhat a szűk terápiás indexű CYP2D6 szubsztrátok alkalmazásakor. Amennyiben a gefitinib kapcsán felmerül CYP2D6 szubsztrátok egyidejű alkalmazása, a CYP2D6 szubsztrát dózismódosítását meg kell fontolni, különösen szűk terápiás ablakú készítmények esetén.

A gefitinib *in vitro* gátolja a BCRP transzportfehérjét, de ennek klinikai jelentősége nem ismert.

#### Egyéb lehetséges interakciók

Egyidejűleg warfarint szedő betegeknél, néhány esetben az INR növekedéséről és/vagy vérzéses eseményekről számoltak be (lásd 4.4 pont).

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek azt kell tanácsolni, hogy a kezelés ideje alatt ne essenek teherbe.

#### Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs adat a gefitinib tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. A Gefitinib Mylan-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

#### Szoptatás

Nem ismert, hogy a gefitinib kiválasztódik-e az anyatejbe. A gefitinib és a gefitinib metabolitjai szoptató patkányok tejében akkumulálódtak (lásd 5.3 pont). A gefitinib ellenjavallt a szoptatás ideje alatt, ezért a szoptatást fel kell függeszteni a gefitinib terápia idejére (lásd 4.3 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A gefitinib terápia ideje alatt aszténiáról számoltak be. Ezért azok a betegek, akik ilyen tünetet tapasztalnak, fokozott óvatossággal vezessenek, vagy kezeljenek gépeket.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

A III. fázisú ISEL, INTEREST és IPASS klinikai vizsgálatokból származó (2462 gefitinibbel kezelt beteg) összesített adatok alapján, a betegek több mint 20%-ánál jelentkező, leggyakrabban jelentett gyógyszer mellékhatások a hasmenés és a bőrreakciók (például bőrkiütés, acné, bőrszárazság és pruritus). A gyógyszer mellékhatások rendszerint a kezelés első hónapjában jelentkeznek, és általában reverzibilisek.

Megközelítőleg a betegek 8%-ánál jelentkeztek súlyos gyógyszer mellékhatások (common toxicity criteria (CTC) 3-as vagy 4-es fokozat).

Valamely gyógyszer mellékhatás miatt a betegek megközelítőleg 3%-a hagyta abba a terápiát.

Intersticiális tüdőbetegség a betegek 1,3%-ánál fordult elő, gyakran súlyos formában (CTC 3–4-es fokozat). Halálos kimenetelű esetekről is beszámoltak.

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 1. táblázatban bemutatott biztonságossági profil a gefitinib klinikai fejlesztési program és a forgalomba hozatal utáni alkalmazás adatai alapján készült. Az 1. táblázatban a mellékhatásokat gyakorisági kategóriák szerint tüntettük fel a III. fázisú ISEL, INTEREST és IPASS klinikai vizsgálatok (2462 gefitinib kezelésben részesülő beteg) összesített adataiból nyert összehasonlítható mellékhatás jelentések incidenciája alapján, ahol ez lehetséges volt.

A nemkívánatos hatások előfordulási gyakoriságát a következőképpen határozták meg: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\,000$ ), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

### 1. táblázat – Mellékhatások

<b>Mellékhatások szervrendszerek és előfordulási gyakoriság szerint</b>		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Anorexia, enyhe vagy közepesen súlyos (CTC 1-es vagy 2-es fokozat)
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Conjunctivitis, blepharitis és szemszárazság*, többnyire enyhe (CTC szerinti 1-es fokozat)
	Nem gyakori	Cornea erózió, reverzibilis, és időnként rendellenes szempilla növekedéssel társul Keratitis (0,12%)
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Haemorrhagia, mint például orrvérzés vagy haematuria
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	Intersticiális tüdőbetegség (1,3%), gyakran súlyos (CTC 3–4-es fokozat). Halálos kimenetelű esetekről is beszámoltak.
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasmenés, többnyire enyhe vagy közepesen súlyos (CTC 1-es vagy 2-es fokozat)
		Hányás, többnyire enyhe vagy közepesen súlyos fokú (CTC 1-es vagy 2-es fokozat)
		Hányinger, többnyire enyhe (CTC 1-es fokozat)
		Stomatitis, többnyire enyhe (CTC 1-es fokozat)
	Gyakori	Kiszáradás hasmenés, hányinger, hányás vagy anorexia következtében Szájszárazság*, többnyire enyhe (CTC 1-es fokozat)

	Nem gyakori	Pancreatitis Gastrointestinalis perforáció
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nagyon gyakori	A glutamát-piruvát-transzamináz szintjének emelkedése, főként enyhe vagy közepesen súlyos
	Gyakori	A glutamát-oxálacetát-transzamináz szintjének emelkedése, főként enyhe vagy közepesen súlyos A teljes bilirubinszint emelkedése, főként enyhe vagy közepesen súlyos
	Nem gyakori	Hepatitis**
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Bőrreakciók, többnyire enyhe vagy közepesen súlyos (CTC-1 es vagy 2-es fokozat) pustulával járó bőrkiütés, esetenként viszketéssel, bőrszárazsággal, beleértve a bőr berepedéseit, erythemás alapon
	Gyakori	Körömelváltozások Alopecia Allergiás reakciók (1,1%), például angioödéma és urticaria
	Nem gyakori	Palmoplantaris erythrodysaesthesia szindróma
	Ritka	Bullosus állapotok, beleértve a toxicus epidermalis necrolysis, a Stevens-Johnson szindrómát és erythema multiformét is Cutan vasculitis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	A vér kreatininszintjének tüneteket nem okozó emelkedése Proteinuria Cystitis
	Ritka	Haemorrhagiás cystitis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Asthenia, többnyire enyhe (CTC 1-es fokozat)
	Gyakori	Pyrexia

A kóros laboratóriumi értékekkel kapcsolatos gyógyszer mellékhatások előfordulási gyakorisága olyan betegek adataiból származik, akiknél a kiindulási ponton a releváns laboratóriumi paraméterek CTC 2-es vagy annál magasabb fokú eltérése volt tapasztalható.

\* Ez a mellékhatás társulhat egyéb, a gefitinib kezelés során tapasztalt, szárazsággal járó állapottal (főleg bőrreakciók).

\*\* Beleértve a májelégtelenségről szóló, elszigetelt bejelentéseket, amely néhány esetben halálos kimenetelű volt.

#### Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

##### Intersticiális tüdőbetegség (ILD)

Az INTEREST vizsgálatban az intersticiális tüdőbetegség típusú események a gefitinib-csoportban a betegek 1,4%-ánál (10 beteg), míg a docetaxel-csoportban a betegek 1,1%-ánál (8 beteg) fordultak elő. Egy esetben az intersticiális tüdőbetegség típusú esemény halálos kimenetelű volt, a beteg gefitinib kezelés alatt állt.

Az ISEL vizsgálatban az intersticiális tüdőbetegség típusú esemény előfordulás a teljes vizsgált populációban megközelítőleg 1% volt mindkét kezelési ágban. Az intersticiális tüdőbetegség típusú eseményeket túlnyomórészt ázsiai etnikumú betegek esetében jelentették. Az ázsiai etnikumú betegek körében az intersticiális tüdőbetegség típusú események előfordulása 3% volt a gefitinib, és 4% a placebokezelésben részesülő csoportban. Egy esetben az intersticiális tüdőbetegség típusú esemény halálos kimenetelű volt, a beteg placebokezelés alatt állt.

Egy Japánban végzett poszt-marketing surveillance vizsgálat (3350 beteg) szerint a gefitinib-kezelésben részesülő betegek körében jelentkező intersticiális tüdőbetegség típusú események jelentett



aránya 5,8% volt. A halálos kimenetelű intersticiális tüdőbetegség típusú események hányada 38,6% volt.

Egy nyílt, III. fázisú klinikai vizsgálatban (IPASS), amelyet 1217 előrehaladott, nem kissejtes tüdőrákban szenvedő beteg bevonásával végeztek Ázsiában, a gefitinib kezelést hasonlították össze a kombinált karboplatin/paklitaxel kemoterápiával elsővonalbeli terápiaként. Az intersticiális tüdőbetegség típusú események gyakorisága 2,6% volt a gefitinib, míg 1,4% a karboplatin/paklitaxel kezelési ágban.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a **hatóság részére az [V. függelékben](#)** található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

A gefitinib túlادagolásának nincs specifikus kezelése. Mindazonáltal, I. fázisú klinikai vizsgálatokban akár még 1000 mg-os napi adagokkal is kezeltek néhány beteget. Bizonyos mellékhatások – főleg hasmenés és bőrkiütés – súlyosbodását és előfordulási gyakoriságának megnövekedését figyelték meg. A túlادagolásnak tulajdonított mellékhatások kezelése tüneti, különösen súlyos hasmenés esetén kell a klinikailag javallt kezelésben részesíteni a beteget. Egy vizsgálatban korlátozott számú beteget kezeltek heti 1500–3500 mg-os adaggal. Ebben a vizsgálatban a gefitinib expozíció nem nőtt a dózis emelésével, a nemkívánatos események főként enyhék vagy közepesen súlyosak voltak és megfeleltek a gefitinib ismert biztonságossági profiljának.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, protein-kináz inhibitorok; ATC kód: L01EB01

#### Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

A normális és daganatos sejtek növekedési és proliferációs folyamatában kulcsfontosságú szerepet játszik az epidermális növekedési faktor (EGF) és annak receptora (EGFR [HER1; ErbB1]). Egy daganatos sejtben az EGFR aktiváló mutáció fontos faktor a tumoros sejtnövekedés elősegítésében, blokkolva az apoptózist, növelve az angiogén faktorok termelődését és segítve a metasztázis képződés folyamatát.

A gefitinib az epidermális növekedési faktor receptor tirozin-kináz szelektív, kis molekulájú inhibitora, és bármely terápiás vonalban hatékony kezelést biztosít olyan betegek számára, akiknél az EGFR tirozin-kináz aktiváló mutáció kimutatható a tumorban. EGFR negatív mutáció tumorban szenvedő betegek esetén klinikailag releváns hatás nem mutatkozott.

A gyakori EGFR aktiváló mutációk (19-es exon deléció; L858R) esetében a gefitinibre mutatott érzékenységet alátámasztó szilárd terápiás válaszadatok állnak rendelkezésre. Például a progressziómentes túlélés kockázati aránya (95%-os CI) 0,489 (0,336, 0,710) a gefitinib esetén, szemben a kettős kemoterápiás kombinációval [WJTOG3405]. Azoknál a betegeknél, akik kevésbé gyakori mutációt hordoznak, kevesebb adat áll rendelkezésre a gefitinibre adott terápiás válasz tekintetében. Az elérhető adatok azt mutatják, hogy a G719X, L861Q és S768I mutációk szenzitizáló mutációk, a T790M mutáció önmagában, vagy a 20-as exon inzerciók önmagukban rezisztencia mechanizmusok.

### Rezisztencia

A legtöbb, érzékenyítő EGFR-kináz mutációt hordozó NSCLC tumor végül a gefitinib kezeléssel szemben rezisztenciát fejleszt ki, a betegség progressziójáig eltelt 1 éves medián időtartammal. Az esetek 60%-ában ez a rezisztencia a T790M nevű másodlagos mutációhoz kapcsolódik, melyekre a T790M mutációra specifikus TKI-k (tirozin-kináz-inhibitorok) tekinthetők következő vonalbeli kezelésnek. Az EGFR szignált gátló szereket követően kialakuló egyéb, potenciális rezisztencia-mechanismusok: a jelátvivő út megkerülése a HER2 és MET gének megsokszorozódása, illetve a PIK3CA gén mutációja. Kissejtes tüdőkarinómára változó fenotípusról az esetek 5-10%-ában számoltak be.

### Keringő tumor DNS (ctDNA)

Az IFUM vizsgálatban a tumor szövetszövetminta és a plazmából nyert keringő tumor DNS mutáció státuszát határozták meg, Therascreen EGFR RGQ PCR kit (Qiagen) felhasználásával. Az 1060 szűrt betegből 652 beteg esetében volt értékelhető a keringő tumor DNS és a tumorminta is. Az objektív válaszadási arány (ORR) 77% (95%-os CI: 66% – 86%) volt azoknál a betegeknek, akiknél a tumor és a keringő tumor DNS is mutáció pozitív volt, és 60% (95%-os CI: 44% – 74%) azoknál a betegeknek, akiknél csak a tumor volt mutáció pozitív.

### **2. táblázat – A tumorminták és a keringő tumor DNS minták kiindulási mutáció státuszának összefoglalása minden olyan beteg vonatkozásában, akinek mindkét mintája értékelhető volt**

Mérték	Definíció	IFUM arány % (CI)	IFUM N
Szenzitivitás	Azon tumor M+ esetek aránya, amelyek M+-nak bizonyultak a ctDNA-ból is	65,7 (55,8, 74,7)	105
Specifititás	Azon tumor M- esetek aránya, amelyek M--nak bizonyultak a ctDNA-ból is	99,8 (99,0, 100,0)	547

Ezek az adatok megegyeznek az IPASS vizsgálatban előre tervezett, feltáró, japán alcsoport-analízis adataival (Goto 2012). A vizsgálatban a szérumból, nem pedig a plazmából nyert keringő tumor DNS-t használták az EGFR mutáció meghatározáshoz, amelyet EGFR Mutáció Teszt Kit-tel végeztek (DxS) (N = 86). A vizsgálatban a szenzitivitás 43,1%, specifititás pedig 100% volt.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

#### Elsővonalbeli kezelés

Az elsővonalbeli, randomizált, III. fázisú IPASS vizsgálatot olyan előrehaladott (III B vagy IV-es stádiumú), adenocarcinoma szövetszöveti típusú, nem kissejtes tüdőkarinómában szenvedő ázsiai<sup>1</sup> betegek bevonásával végezték, akik korábban enyhe dohányosok voltak (a dohányzást  $\geq 15$  éve abbahagyták és a csomag év (Pack years, PY) indexük  $\leq 10$  volt) vagy egyáltalán nem dohányoztak (lásd 3. táblázat).

<sup>1</sup>Kína, Hongkong, Indonézia, Japán, Malajzia, Fülöp-szigetek, Szingapúr, Tajvan, Thaiföld

### **3. táblázat – Hatásossági kimenetek az IPASS vizsgálatban, gefitinib vs karboplatin/paklitaxel**

Populáció	N	Objektív válaszadási arányok és 95%-os CI a kezelések közötti különbségre <sup>a</sup>	Elsődleges végpont Progressziómentes túlélés <sup>a,b</sup>	Teljes túlélés <sup>a,b</sup>
Teljes	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

EGFR mutáció- pozitív	261	71,2% vs 47,3% [12,0%, 34,9%]	HR 0,48 [0,36, 0,64] 9,5 m vs 6,3 m p< 0,0001	HR 1,00 [0,76, 1,33] 21,6 m vs 21,9 m
EGFR mutáció- negatív	176	1,1% vs 23,5% [-32,5%, -13,3%]	HR 2,85 [2,05, 3,98] 1,5 m vs 5,5 m p< 0,0001	HR 1,18 [0,86, 1,63] 11,2 m vs 12,7 m
EGFR mutáció- ismeretlen	780	43,3% vs 29,2% [7,3%, 20,6%]	HR 0,68 [0,58 – 0,81] 6,6 m vs 5,8 m p< 0,0001	HR 0,82 [0,70 – 0,96] 18,9 m vs 17,2 m

a Gefitinib vs. karboplatin/paklitaxel értékek.

b Az „m” a medián értékek hónapban kifejezve. A szögletes zárójelben lévő számok 95%-os konfidencia-intervallumok a kockázati arányra (HR).

N Randomizált betegek száma.

HR Hazard ratio – (kockázati arány < 1 a gefitinib javára)

Az életminőségi eredmények az EGFR mutáció státuszának megfelelően különbözőek voltak. Az EGFR mutáció pozitív betegek közül szignifikánsan több gefitinibbel kezelt beteg tapasztalt javulást az életminőségben és a tüdőrák tüneteiben a karboplatin/paklitaxel csoporttal összehasonlítva (lásd 4. táblázat).

#### 4. táblázat – Életminőségi adatok az IPASS vizsgálatban, gefitinib vs karboplatin/paklitaxel

Populáció	N	FACT-L QoL javulási arány <sup>a</sup> %	LCS tünetek javulási aránya <sup>a</sup> %
Teljes	1151	(48,0% vs 40,8%) p=0,0148	(51,5% vs 48,5%) p=0,3037
EGFR mutáció- pozitív	259	(70,2% vs 44,5%) p< 0,0001	(75,6% vs 53,9%) p=0,0003
EGFR mutáció- negatív	169	(14,6% vs 36,3%) p=0,0021	(20,2% vs 47,5%) p=0,0002

A „trial outcome index” eredményei a FACT-L és LCS eredményeket alátámasztották

a Gefitinib vs. karboplatin/paklitaxel értékek.

N Életminőségi analízisre alkalmas betegek száma.

QoL Életminőség

FACT-L Functional assessment of cancer therapy lung, Tüdődaganat-ellenes terápia funkcionális mérése

LSC Lung cancer subscale – Tüdőrák alskála.

Az IPASS vizsgálatban a gefitinib jobbnak bizonyult a progressziómentes túlélés, az objektív válaszadási arány, az életminőség és a tünetenyhítés tekintetében, de nem volt jelentős különbség a teljes túlélésben a karboplatin/paklitaxel kezeléshez képest azoknál a korábban nem kezelt, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegeknél, akiknél a daganat EGFR tirozinkináz aktiváló mutációt hordozott.

#### Korábban már kezelésben részesült betegek

A randomizált, III. fázisú INTEREST vizsgálatban olyan lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegeket vizsgáltak, akik korábban platina alapú kemoterápiát kaptak. A teljes populációra nézve nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a gefitinib és a docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) között a teljes túlélés, a progressziómentes túlélés és az objektív válaszadási arány szempontjából (lásd 5. táblázat).

**5. táblázat – Hatásossági kimenetek az INTEREST vizsgálatban, gefitinib vs docetaxel**

Populáció	N	Objektív válaszadási arányok és 95%-os CI a kezelések közötti különbségre <sup>a</sup>	Progressziómentes túlélés <sup>a,b</sup>	Elsődleges végpont teljes túlélés <sup>a,b</sup>
Teljes	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
EGFR mutáció-pozitív	44	42,1% vs 21,1% [-8,2%, 46,0%]	HR 0,16 [0,05, 0,49] 7,0 m vs 4,1 m p=0,0012	HR 0,83 [0,41, 1,67] 14,2 m vs 16,6 m p=0,6043
EGFR mutáció-negatív	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
Ázsiaiak <sup>c</sup>	323	19,7% vs 8,7% [3,1%, 19,2%]	HR 0,83 [0,64, 1,08] 2,9 m vs 2,8 m p=0,1746	HR 1,04 [0,80, 1,35] 10,4 m vs 12,2 m p=0,7711
Nem ázsiaiak	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 Gefitinib vs. docetaxel értékek.

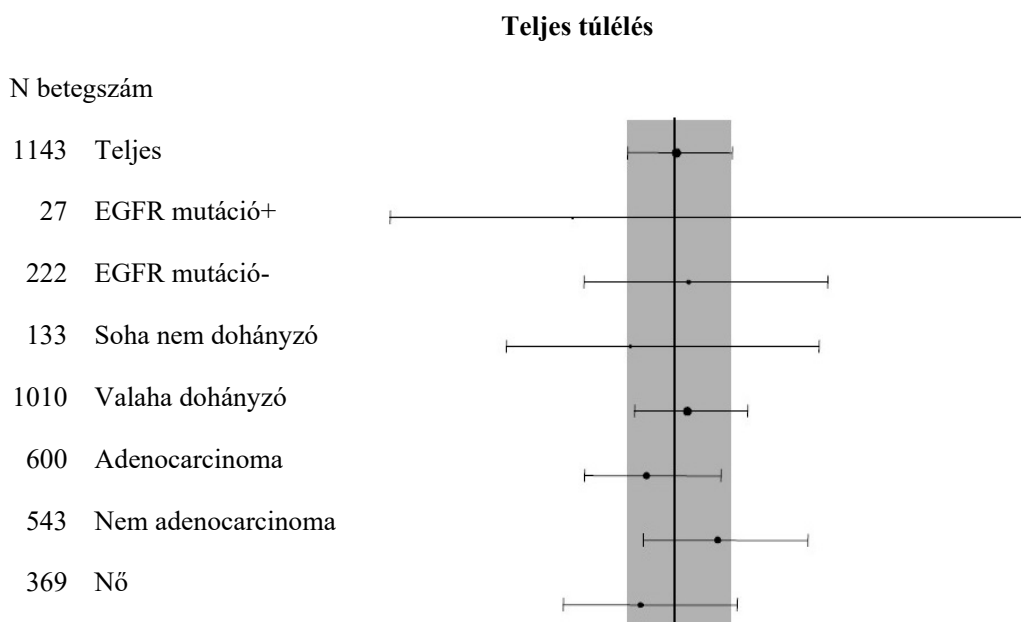
b Az „m” a medián értékek hónapban kifejezve. A szögletes zárójelben lévő számok 96%-os konfidencia-intervallumok a teljes túlélési kockázati arányra vonatkozóan a teljes populációban, vagy másképp a HR 95%-os konfidencia intervallumai.

c Konfidencia-intervallum az 1,154-es non-inferioritási határ alatt.

N Randomizált betegek száma.

HR Hazard ratio – (kockázati arány < 1 a gefitinib javára)

**1. és 2. ábra – Hatásossági kimenetek az INTEREST vizsgálat nem ázsiai alcsoportjaiban (N betegszám = randomizált betegek száma)**





EGFR mutáció-pozitív	26	37,5% vs 0% [-15,1%, 61,4%]	HR 0,79 [0,20, 3,12] 10,8 m vs 3,8m p=0,7382	HR NC NR vs 4,3 m
EGFR mutáció-negatív	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
Soha nem dohányzó	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
Valaha dohányzó	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
Ázsiaiak <sup>d</sup>	342	12,4% vs 2,1% [4,0%, 15,8%]	HR 0,69 [0,52, 0,91] 4,4 m vs 2,2 m p=0,0084	HR 0,66 [0,48, 0,91] 9,5 m vs 5,5 m p=0,0100
Nem ázsiaiak	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 Gefitinib vs. placebo értékek.

b Az „m” a medián értékek hónapban kifejezve. A szögletes zárójelben lévő számok 95%-os konfidencia-intervallumok a kockázati arányra.

c Sávós log-rank próba a teljes populációra; a többinél Cox-féle arányos kockázati modell.

d Az ázsiai etnikum megnevezés nem foglalja magába az indiai származású betegeket; egy betegcsoport rasszbeli hovatartozására, és nem feltétlenül a születési helyre vonatkozik.

N Randomizált betegek száma.

NC „Not calculated” – Nem számolt teljes túlélés-kockázati arány érték, mivel az események száma túl kevés

NR „Not reached” – Nem sikerült elérni

HR Hazard ratio – (kockázati arány < 1 a gefitinib javára).

Az IFUM vizsgálat egy egykarú, multicentrikus vizsgálat volt, amelyet EGFR aktiváló, szenzitizáló mutáció pozitív NSCLC-ben szenvedő, fehérbőrű betegek (N = 106) körében végeztek annak igazolására, hogy a gefitinib hatása hasonló a fehérbőrű és az ázsiai populációban. Az ORR a vizsgálok értékelése alapján 70% volt, a medián PFS pedig 9,7 hónap. Ezek az adatok hasonlóak az IPASS vizsgálatban jelentett adatokhoz.

#### EGFR mutáció státusz és klinikai jellemzők

Gefitinib vizsgálatokban részt vett 786 fehér bőrű beteg többvariációs analízise alapján kimutatták, hogy a nem dohányzók, az adenocarcinoma szövettípus és a női betegek klinikai jellemzői az EGFR mutáció pozitív státusz független előrejelzői\* (lásd 7. táblázat). Az ázsiai betegek körében szintén magasabb az EGFR mutáció pozitív tumorok incidenciája.

**7. táblázat – Többvariációs logisztikus regressziós analízis eredményeinek összefoglalása azon faktorok meghatározásához, melyek függetlenül előrejelezték az EGFR mutációk fennállását 786 fehér bőrű betegnél\***

Az EGFR mutáció jelenlétét előrejelző faktorok	p-érték	Az EGFR mutáció valószínűsége	Pozitív előrejelzési érték (a teljes populáció 9,5%-a EGFR mutáció pozitív (M+))
Dohányzási státusz	< 0,0001	6,5-szer nagyobb azoknál akik soha nem dohányoztak, mint azoknál akik dohányoznak vagy korábban dohányoztak	Azoknál akik soha nem dohányoztak 70-ből 28 (40%) M+ A dohányzók vagy korábban dohányzók esetében 716-ból 47 (7%) M+
Szövettan	< 0,0001	4,4-szer nagyobb az adenocarcinoma szövettani típusúaknál, mint a nem adenocarcinoma típusúaknál	A szövettan szerint adenocarcinomában szenvedő 396 betegből 63 (16%) M+ A szövettan szerint nem adenocarcinomában szenvedő 390 betegből 12 (3%) M+
Nem	0,0397	1,7-szer nagyobb nők esetében, mint férfiaknál	235 nő közül 40 (17%) M+ 551 férfi közül 35 (6%) M+

\* a következő vizsgálatokból: INTEREST, ISEL, INTACT 1 és 2, IDEAL 1 és 2, INVITE

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás

A gefitinib orális alkalmazását követően a felszívódás mérsékelten lassú, a gefitinib plazma-csúscsökkentése jellemzően az alkalmazás után 3–7 óra múlva alakul ki. Az abszolút biohasznosulás átlaga karcinómában szenvedő betegekben 59%. A gefitinib expozíciót az étkezés nem befolyásolja jelentős mértékben. Egy egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban, amelyben a gyomor pH-t 5 feletti értéken tartották, a gefitinib expozíció 47%-kal csökkent, melynek valószínű oka, a gefitinib csökkent oldhatósága a gyomorban (lásd 4.4 és 4.5 pont).

### Eloszlás

A gefitinib steady-state eloszlási térfogatának átlaga 1400 l, ami kiterjedt szöveti eloszlásra utal. A plazmafahérje-kötődés megközelítőleg 90%. A gefitinib a szérumbalbuminhoz és az alfa-1-savas glikoproteinhez (AAG) kötődik.

*In vitro* adatok szerint a gefitinib a P-gp membrán transzportfehérje szubsztrátja.

### Biotranszformáció

*In vitro* adatok alapján a gefitinib oxidatív metabolizmusában főbb szerepet játszó P450 izoenzim a CYP3A4 és a CYP2D6.

*In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy a gefitinib a CYP2D6 működését csak korlátozott mértékben képes gátolni. A gefitinib állatokon végzett kísérletekben nem mutat enzim indukáló, vagy más citokróm P450 enzimre kifejtett jelentős gátló hatást (*in vitro*).

Emberben a gefitinib nagymértékben metabolizálódik. A salakanyagokban öt, a plazmában nyolc metabolitot azonosítottak teljes mértékben. Fő metabolitként az O-dezmetil-gefitinibet azonosították, amely a gefitinibnél 14-szer kevésbé hatékony az EGFR-stimulált sejtnövekedés gátlásában, és

egerekben sem mutat tumorsejt-növekedést gátló hatást. Ezért nem valószínű, hogy a gefitinib klinikai hatását erősíti.

*In vitro* kimutatták, hogy az O-dezmetil-gefitinib képződése a CYP2D6 közvetítésével történik. A CYP2D6-nak a gefitinib metabolikus clearance-ében játszott szerepét egy klinikai vizsgálatban értékelték, CYP2D6 genotípusú egészséges önkéntesek bevonásával. A lassú metabolizálókban képződött O-dezmetil-gefitinib szintje nem érte el a mérhető mennyiséget. A gefitinib expozíciós szintek a gyors és a lassú metabolizálók csoportjaiban is széles értékhatárok között mozogtak és átfedést mutattak, azonban a gyengén metabolizálók csoportjában a gefitinib expozíció átlaga 2-szer magasabb volt. Azoknál az egyéneknél, akiknél fennáll a CYP2D6 aktivitás hiánya, az elérhető legmagasabb átlag expozíció klinikai jelentőséggel bírhat, mivel a mellékhatások dózis és expozíció függőek.

### Elimináció

A gefitinib főleg a székllettel ürül metabolitok formájában, a vesén keresztül ürülő gefitinib és metabolitjai az alkalmazott dózis kevesebb, mint 4%-át teszik ki.

A gefitinib teljes plazma clearance-e megközelítőleg 500 ml/perc és daganatos betegeknél az átlagos terminális felezési idő 41 óra. A 7–10 dózis után kialakult steady-state expozícióban, a gefitinib napi egyszeri alkalmazása 2–8-szoros akkumulációt okoz. Steady-state állapotban a 24 órás adagolási intervallum alatt a keringő plazmakoncentráció legtöbbször a 2–3-szoros értéktartományban marad.

### Különleges betegcsoportok

Daganatos betegek populációs farmakokinetikai adatainak elemzése során nem mutattak ki összefüggést a várható legalacsonyabb steady-state plazmakoncentráció és a beteg kora, testtömege, neme, etnikai hovatartozása vagy a kreatinin clearance (20 ml/perc felett) között.

### Májkárosodás

Egy I. fázisú, nyílt vizsgálatban, amiben egyszeri 250 mg gefitinib hatását vizsgálták cirrhosis következtében enyhe, közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban (Child-Pugh osztályozás szerint) szenvedő betegeknél, az egészséges kontrollcsoporthoz viszonyítva mindegyik betegcsoportban megemelkedett az expozíciós érték. Közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a gefitinib expozíció átlag 3,1-szeres növekedését figyelték meg. Egyik betegnél sem állt fenn karcinómás megbetegedés, viszont cirrhosisban mindegyikük szenvedett, néhányuk hepatitisben is. Ez az expozíció-növekedés klinikai jelentőséggel bírhat, mivel a mellékhatások összefüggésben állnak a dózissal és a gefitinib expozícióval.

A gefitinibet 41 szolid tumoros és normál májfunkciójú, illetve májmetasztázis miatt közepesen súlyos, vagy súlyos májkárosodásban (a kiindulási ponton mért glutamát-oxalacetát-transzamináz, alkalikus-foszfataz, és bilirubinszint CTC fokozatai szerint osztályozva) szenvedő beteg bevonásával vizsgálták egy klinikai vizsgálatban. Kimutatták, hogy napi 250 mg gefitinib adagolását követően a steady-state kialakulásáig eltelt idő, a teljes plazma clearance (C<sub>max</sub>SS), és a steady-state expozíció (AUC<sub>24</sub>SS) a normál májműködésű és a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegcsoportokban hasonló volt. A májmetasztázis miatt súlyos májkárosodásban szenvedő 4 beteg adatai szerint a steady-state expozíció ezeknél a betegeknél is hasonló a normál májfunkciójú betegekéhez.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A következő mellékhatásokat klinikai vizsgálatban nem tapasztalták, de a klinikai expozíciós szintnek megfelelő expozíció mellett állatokon észlelték, és a klinikai alkalmazásra nézve jelentőséggel bírhatnak:

- A cornea epithelium atrophíája, cornea elhomályosodás
- Renális papilláris necrosis
- Hepatocelluláris necrosis és eosinophil sinusoid macrophag infiltratio



Nem klinikai (*in vitro*) vizsgálatok szerint a gefitinib képes a kardiális akciós potenciál repolarizációs folyamatot gátolni (pl. QT-szakasz). A klinikai tapasztalat nem mutat ok-okozati összefüggést a QT-szakasz megnyúlása és a gefitinib között.

A nőtény patkányok fogamzóképeségének csökkenését figyelték meg 20 mg/ttkg/nap adagolás mellett.

Publikált vizsgálatokban kimutatták, hogy genetikailag módosult génállományú, EGFR receptorral nem rendelkező, egerekben, a hám fejlődésének elmaradásával összefüggő, különböző szervrendszereket, pl. a bőrt, a gastrointestinalis traktust és a tüdőt érintő fejlődési rendellenességek jelentkeztek. Patkányoknál, a szervek kialakulásának ideje alatt, a legmagasabb dózisban (30 mg/ttkg/nap) alkalmazott gefitinib nem volt hatással az embrionális magzat fejlődésére. Ugyanakkor nyulaknál, a 20 mg/ttkg/nap és annál magasabb dózisok a magzati testtömeggyarapodás csökkenését okozták. Egyik állatfajnál sem tapasztaltak vegyület okozta testi deformitást. Patkányoknál a vemhesség és az ellés időszaka alatt alkalmazva 20 mg/ttkg/nap dózis mellett a kölykök életképességének csökkenését figyelték meg.

Szoptató patkányoknál az ellés utáni 14. napon <sup>14</sup>C izotóppal jelölt gefitinib orális alkalmazását követően, a tejben 11–19-szer volt magasabb a radioaktivitás koncentrációja, mint a vérben.

A gefitinib nem mutatott genotoxikus hatást.

Egy patkányokon végzett kétéves karcinogenitási vizsgálat eredményei szerint, kizárólag a legmagasabb dózis alkalmazásakor (10 mg/ttkg/nap), kismértékű, de statisztikailag szignifikáns növekedés mutatkozott a hím és nőtény egyedekben a hepatocelluláris adenomák, valamint a nőtény egyedekben a mesenterialis nyirokmirigy haemangiosarcomák incidenciájában. Hepatocelluláris adenomák kialakulását egy egereken végzett kétéves karcinogenitási vizsgálatban is tapasztalták. A vizsgálat ezen elváltozás incidenciájának kismértékű emelkedését mutatta ki közepes dózis alkalmazása mellett hím egerekben, a legmagasabb dózis adása mellett pedig mind a hím, mind nőtény egerekben. A nőtény egerek érintettsége elérte a statisztikailag szignifikáns mértéket, míg a hímeké nem.

A hatástalansági szinteken, sem egereknél, sem patkányoknál, a klinikai expozícióban nem mutatkozott különbség. Ezen eredmények klinikai jelentősége nem ismert.

Egy *in vitro* fototoxicitási vizsgálat eredményei szerint a gefitinibnek lehet fototoxikus hatása.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

#### Tabletta mag

laktóz-monohidrát  
mikrokristályos cellulóz (101)  
krospovidon (A típusú)  
povidon (K30)  
nátrium-lauril-szulfát  
magnézium-sztearát

#### Tabletta bevonata

polivinil-alkohol (E1203)  
makrogol 4000 (E1521)  
talkum (E553b)  
titán-dioxid (E171)  
vörös vas-oxid (E172)  
sárga vas-oxid (E172)

## **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

30 darab filmtabletta PVC/PVDC/alumínium buboréksomagolásban, kartondobozban.  
30×1 darab filmtabletta adagonként perforált PVC/PVDC/alumínium buboréksomagolásban, kartondobozban.

A buboréksomagolások lehetnek alumínium fóliatasakban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/18/1321/001

EU/1/18/1321/002

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. szeptember 27.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Gefitinib Mylan 250 mg filmtabletta  
gefitinib

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg gefitinib filmtablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

30 db filmtabletta  
30×1 db filmtabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

gefitinib mylan 250 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN



**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**FÓLIATASAK**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Gefitinib Mylan 250 mg filmtabletta  
gefitinib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Gefitinib Mylan 250 mg filmtabletta  
gefitinib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Gefitinib Mylan 250 mg tabletta  
gefitinib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegájékoztató: Információk a beteg számára

### Gefitinib Mylan 250 mg filmtabletta gefitinib

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Gefitinib Mylan és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Gefitinib Mylan alkalmazása előtt
3. Hogyan kell szedni a Gefitinib Mylan-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Gefitinib Mylan-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Gefitinib Mylan és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Gefitinib Mylan egy gefitinib nevű hatóanyagot tartalmaz, amely meggátolja egy fehérje, az ún. „epidermális növekedési faktor receptor” (EGFR) működését. Ez a fehérje a daganatsejtek növekedésében és szétterjedésében játszik szerepet.

A Gefitinib Mylan a nem kissejtes tüdőrákban szenvedő felnőtt betegek kezelésére szolgál. Ez egy olyan daganatos betegség, amikor rosszindulatú (rákos) sejtek alakulnak ki a tüdőszövetben.

#### **2. Tudnivalók a Gefitinib Mylan alkalmazása előtt**

##### **Ne szedje a Gefitinib Mylan-t:**

- Ha allergiás a gefitinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha szoptat.

##### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Gefitinib Mylan szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- Ha korábban szenvedett bármilyen egyéb tüdőbetegségben. Bizonyos tüdőbetegségek súlyosbodhatnak a Gefitinib Mylan kezelés ideje alatt.
- Ha korábban szenvedett valamely májbetegségben.
- Ha korábban gyomorproblémái voltak (gasztrointesztinális perforáció).

Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha kiszáradást vagy szemproblémákat tapasztal a gyógyszer szedése során (lásd 4. pont).

##### **Gyermekek és serdülők**

A Gefitinib Mylan nem javallt 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél.

### **Egyéb gyógyszerek és a Gefitinib Mylan**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi, mert befolyásolhatják a gefitinib hatását:

- fenitoin vagy karbamazepin (epilepszia kezelésére)
- rifampicin (tuberkulózis kezelésére)
- itrakonazol (gombás fertőzések kezelésére)
- barbiturátok (alvászavarok kezelésére használatos gyógyszer)
- közönséges orbáncfű- (*Hypericum perforatum*) tartalmú gyógynövény-készítmények (depresszió és szorongás kezelésére)
- protonpumpa-gátlók, H<sub>2</sub>-antagonisták és antacidok (fekélyre, emésztési problémákra, gyomorégésre és gyomorsav-csökkentésre)

Ezek a gyógyszerek befolyásolhatják ennek a gyógyszernek a hatását.

- warfarin (ún. szájon át alkalmazott antikoaguláns, véralvadásgátló). Ha ilyen hatóanyag-tartalmú készítményt szed, kezelőorvosa gyakrabban tarthatja szükségesnek vérvizsgálat elvégzését.

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre, vagy bizonytalan, a Gefitinib Mylan használata előtt konzultáljon kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### **Terhesség és szoptatás**

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha terhes, terhességet tervez vagy szoptat.

A Gefitinib Mylan kezelés ideje alatt javasolt a teherbeesés ellen védekezni, mivel a Gefitinib Mylan alkalmazása káros hatással lehet a gyermekre.

Gyermeke biztonsága érdekében ne szedje a Gefitinib Mylan-t, amennyiben Ön szoptat.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A gyógyszer szedése mellett gyengének érezheti magát. Ebben az esetben ne vezessen gépjárművet, illetve ne használjon szerszámot vagy ne kezeljen gépeket.

### **A Gefitinib Mylan laktózt tartalmaz**

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

### **A Gefitinib Mylan nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **3. Hogyan kell szedni a Gefitinib Mylan-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

- A készítmény ajánlott adagja napi egy 250 mg-os tablettá.
- A tablettát minden nap megközelítőleg azonos időben vegye be.
- A tablettát folyadékkal kell bevenni, étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül.
- Ne vegyen be antacidtartalmú készítményt (a gyomorsav tartalom csökkentésére) 2 órával a Gefitinib Mylan bevétele előtt és azt követően 1 óráig.

Amennyiben a tablettá lenyelése nehézséget okoz, oszlassa el egy pohár szénsavmentes (nem buborékos) vízben. Ne használjon más folyadékot. A tablettát ne törje össze. Kevergesse a vizet, amíg a tablettá el nem oszlik. Ez akár 20 percet is igénybe vehet. Azonnal igya meg a folyadékot.

Hogy biztosan bevegye a teljes gyógyszeradagot, alaposan öblítse ki a poharat fél pohár vízzel, és igya meg.

#### **Ha az előírtnál több Gefitinib Mylan-t vett be**

Ha az előírtnál több tablettát vett be, azonnal értesítse kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Gefitinib Mylan-t**

Hogy mit kell tennie, ha elfelejti bevenni a tablettát, az attól függ, hogy mennyi idő múlva esedékes a következő adag bevételére.

- Ha még 12 óra vagy annál több van hátra a következő adag bevételéig: vegye be a kihagyott tablettát, amint eszébe jut. Ezután vegye be a soron következő adagot a szokásos időben.
- Ha a következő adag bevételéig kevesebb, mint 12 óra van hátra: hagyja ki az elfelejtett tablettát. Ezután vegye be a következő tablettát a megszokott időpontban.

Ne vegyen be kétszeres adagot (egyszerre két tablettát) a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

#### **Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbi mellékhatások közül bármelyiket észleli – sürgős orvosi beavatkozás válhat szükségessé:**

- Allergiás reakciók (gyakori), különösen, ha a tünetek között arc-, ajak-, nyelv-, vagy torokduzzanat, nyelési nehézség, bőrkiütés, csalánkiütés vagy nehézlégzés jelentkezik.
- Súlyos vagy hirtelen súlyosbodó légszomj, amely járhat köhögéssel vagy lázzal. Ez azt jelezheti, hogy egy „intersticiális tüdőbetegség” nevű gyulladásos tüdőbetegség alakult ki Önnél. Ez 100 gefitinibet szedő betegből körülbelül 1-et érinthet, és életveszélyes is lehet.
- Súlyos bőrreakciók (ritka), melyek testfelületének nagy részét érintik. A tünetek között előfordulhat bőrpír, fájdalom, fekély, hólyagosodás vagy bőrhámlás. Az ajkakat, az orrot, a szemet és a nemi szerveket is érintheti.
- Kiszáradás (gyakori), melynek oka lehet hosszú ideje fennálló vagy súlyos hasmenés, hányás, hányinger vagy étvágytalanság.
- Szemtünetek (nem gyakori), mint például fájdalom, vörösség, könnyezés, fényérzékenység, látászavar vagy befelé növő szempillák. Ez azt jelezheti, hogy fekély alakult ki a szem felszínén (a szaruhártyán).

#### **Minél hamarabb forduljon kezelőorvosához, ha az alábbi mellékhatások közül bármelyiket észleli:**

##### **Nagyon gyakori** (10 beteg közül több mint 1-et érinthet)

- Hasmenés
- Hányás
- Hányinger
- Bőrreakciók, mint pl. akne-jellegű bőrkiütés, ami időnként viszketéssel, bőrszárazsággal és/vagy a bőr berepedésével jelentkezik
- Étvágycsökkenés
- Gyengeség
- Vörös szájnyalvakahártya, szájnyalvakahártya-fekély
- Az alanin-aminotranszferáz nevű májenzim szintjének vérvizsgálattal kimutatott emelkedése; ha ez az érték túl magas, kezelőorvosa utasíthatja a gyógyszer szedésének abbahagyására.

##### **Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

- Szájszárazság

- Szemszárazság, vörös szem, szemviszketés
- A szemhéjak vörössége, fájdalma
- Köröm-rendellenességek
- Hajhullás
- Láz
- Vérzés (például orrvérzés vagy véres vizelet)
- A vizeletben megjelenő fehérje (vizeletvizsgálattal kimutatható)
- A bilirubin, és a másik májenzim, az aszpartát-aminotranszferáz szintjének vérvizsgálattal kimutatott emelkedése; ha túl magas, kezelőorvosa elrendelheti a kezelés felfüggesztését.
- Vérvizsgálattal kimutatott kreatininszint-emelkedés (a veseműködésre utal)
- Húgyhólyaggyulladás (égő érzés vizeletürítéskor, gyakori, sürgető vizelési inger)

**Nem gyakori** (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

- Hasnyálmirigy-gyulladás. Tünetei a rendkívül erős fájdalom a has felső területén, súlyos hányinger és hányás.
- Májgyulladás. Tünete lehet az általános rossz közérzet, esetleges sárgasággal (a bőr és a szem sárgás elszíneződése) vagy anélkül is. Ez a mellékhatás nem gyakori, de néhány betegnél halálos volt.
- A tápcsatorna falának átlyukadása
- Bőrreakció a tenyéren és a talpon, beleértve a bizsergést, zsibbadást, fájdalmat, duzzanatot vagy vörösséget (Palmoplantáris eritrodizisztázia szindróma vagy kéz-láb szindróma néven ismert).

**Ritka** (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

- Az erek gyulladása a bőrben. Ez megjelenhet véraláfutásként vagy foltokban jelentkező nem-kifehéredő bőrkiütésként.
- Vérzéssel járó húgyhólyaggyulladás (égő érzés vizeletürítéskor, gyakori, sürgető vizelési inger, véres vizelet)

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Gefitinib Mylan-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, a buborékcsoomagoláson és esetleg a fóliatasakon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

**Mit tartalmaz a Gefitinib Mylan?**

- A készítmény hatóanyaga a gefitinib. 250 mg gefitinib filmtablettánként.



- Egyéb összetevők a tablettamagban: laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz (101), kroszpovidon (A típusú), povidon (K30), nátrium-lauril-szulfát és magnézium-sztearát. A tablettabevonat polivinil-alkoholt (E1203), makrogol 4000-et (E1521), talkumot (E553b), titán-dioxidot (E171), vörös vas-oxidot (E172) és sárga vas-oxidot (E172) tartalmaz.

#### **Milyen a Gefitinib Mylan külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Gefitinib Mylan tabletták barna, kerek, bikonvex filmtabletták kb. 11,1 mm × 5,6 mm méretben, egyik oldalukon a „250” felirattal, másik oldalukon jelölés nélkül.

Kapható 30 darab filmtabletta PVC/PVDC/alumínium buboréksomagolásban vagy 30×1 darab filmtabletta adagonként perforált PVC/PVDC/alumínium buboréksomagolásban. A buboréksomagolások lehetnek alumínium fóliatasakban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

#### **Gyártó**

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

#### **A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:**

##### **België/Belgique/Belgien**

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

##### **Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

##### **България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

##### **Luxembourg/Luxemburg**

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

##### **Česká republika**

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

##### **Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

##### **Danmark**

Viatris ApS  
Tlf: + 45 28 11 69 32

##### **Malta**

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

##### **Deutschland**

Viatris 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

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas EΠE  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

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

**France**

Viatrix Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

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

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**România**

BGP Products SRL  
Tel: + 40 372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatrix Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:****Egyéb információforrások**

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.