

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Gefitinib Mylan 250 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 250 mg af gefitinibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 161 mg af mjólkursykri (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Brún, kringlótt, um það bil 11,1 mm × 5,6 mm, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla merkt með „250“ á annarri hliðinni og slétt á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Gefitinib Mylan er ætlað til einlyfjameðferðar handa fullorðnum sjúklingum með lungnakrabbamein, sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC) en er annaðhvort staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum, sem eru með virkjunarstökkbreytingar í EGFR-TK (sjá kafla 4.4).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af krabbameinslyfjameðferð skal hefja og hafa eftirlit með meðferð með Gefitinib Mylan.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Gefitinib Mylan er ein 250 mg tafla einu sinni á dag. Ef gleymist að taka skammt, á að taka hann um leið og sjúklingur man eftir honum. Ef minna en 12 klst. eru að næsta skammti, á sjúklingurinn ekki að taka skammtinn sem gleymdist. Sjúklingar eiga ekki að taka tvöfaldan skammt (tvo skammta á sama tíma) til að bæta fyrir skammt sem gleymdist.

Einstaklingar með hæð CYP2D6 umbrot

Ekki er mælt með að breyta skömmtum hjá sjúklingum sem eru með hægt CYP2D6 umbrot, en fylgjast skal náið með aukaverkunum hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skammtabreytingar vegna eiturverkana

Sjúklingar sem þola illa niðurgang og húðbreytingar sem aukaverkanir má meðhöndla með stuttu (allt að 14 daga) hléi á meðferð sem fylgt er eftir með því að gefa aftur 250 mg skammt (sjá kafla 4.8). Hættu skal meðferð með gefitinibi og íhuga aðra meðferð hjá sjúklingum sem þola ekki meðferð eftir hlé.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Gefitinib Mylan hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Notkun gefitinibs fyrir börn og unglinga á ekki við ábendinguna lungnakrabbamein, sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC).

Skert lifrarstarfsemi

Aukin þéttni gefitiníbs í plasma kemur fram hjá sjúklingum með í meðallagi til alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B eða C) vegna skorpulifrar. Fylgjast skal náið með þessum sjúklingum með tilliti til aukaverkana. Aukin þéttni í plasma kom ekki fram hjá sjúklingum með hækkun á aspartattransamínasa (AST), basískum fosfatasa eða bilirubini vegna meinvarpa í lifur (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi með kreatínínúthreinsun >20 ml/mín. Eingöngu liggja fyrir takmarkaðar upplýsingar varðandi sjúklinga með kreatínínúthreinsun ≤ 20 ml/mín og gæta skal varúðar hjá þeim sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Aldraðir

Ekki þarf að breyta skömmtum vegna aldurs sjúklings (sjá kafla 5.2).

Lyfjagjöf

Gefitinib Mylan er til inntöku. Taka má töfluna með eða án fæðu um það bil á sama tíma á hverjum degi.

Töfluna má gleypa heila með vatni en ef ekki er hægt að gefa heilar töflur má gefa þær uppleystar í vatni (ekki kolsýrðu). Ekki má nota aðra vökva.

Setja skal töfluna, án þess að mylja hana, í hálft glas af drykkjarvatni. Snúa skal glasinu þannig að hringiða myndist af og til, þar til taflan hefur leyst upp (þetta getur tekið allt að 20 mínútur). Drekkja skal dreifuna strax eftir að taflan hefur leyst upp (þ.e. innan 60 mínútna). Hreinsa á glasið með hálfu glasi af vatni, og drekkja það einnig. Einnig má gefa dreifuna í magasondu eða sondu í magastóma.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1. Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þegar til greina kemur að nota Gefitinib Mylan sem meðferð við lungnakrabbameini, sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC), en er annaðhvort staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum, er mikilvægt að reyna að meta EGFR-stökkbreytingar í æxlisvef hjá öllum sjúklingum. Ef ekki er hægt að meta æxlissýni má nota DNA úr æxli í blóðrás (ctDNA) sem fæst úr blóðsýni (plasmasýni).

Eingöngu skal nota öflug(t), áreiðanleg(t) og næm(t) próf, sem sannað hafa notagildi sitt til að ákvarða stöðu EGFR-stökkbreytinga eða til að mæla ctDNA til að forðast falskar neikvæðar eða falskar jákvæðar niðurstöður (sjá kafla 5.1).

Millivefslungnasjúkdómur (interstitial lung disease [ILD])

Millivefslungnasjúkdómur sem getur haft brátt upphaf, hefur sést hjá 1,3% sjúklinga sem fá gefitinib, og sum tilvik hafa leitt til dauða (sjá kafla 4.8). Ef sjúklingur sýnir versnandi einkenni frá öndunarferum eins og andnauð, hósta og hita, ætti að gera hlé á meðferð með Gefitinib Mylan og hefja rannsókn á sjúklingi án tafar. Ef millivefslungnasjúkdómur er staðfestur, ætti að hætta meðferð með Gefitinib Mylan og veita sjúklingi viðeigandi meðferð.

Í japanskri faraldsfræðilegri lyfjarannsókn með samanburði tilfella hjá 3.159 sjúklingum með lungnakrabbamein, sem er ekki af smáfrumugerð, sem fengu gefitinib eða krabbameinslyfjameðferð og var fylgt eftir í 12 vikur, komu fram eftirfarandi áhættuþættir fyrir því að mynda millivefslungnasjúkdóm (ILD) (óháð því hvort sjúklingar fengu gefitinib eða krabbameinslyfjameðferð): reykingar, léleg útkoma á mælikvarða á frammistöðu ($PS \geq 2$), sneiðmynd gefur vísbendingar um minnkað eðlilegt lungna ($\leq 50\%$), nýleg greining á NSCLC (< 6 mánaða), undirliggjandi ILD, hærri aldur (≥ 55 ára) og undirliggjandi hjartasjúkdómur. Aukin áhætta á ILD af völdum gefitiníbs samanborið við krabbameinslyfjameðferð kom aðallega fram á fyrstu 4 vikum meðferðar (aðlagð OR 3,8; 95% CI 1,9 til 7,7); eftir það var hlutfallsleg áhætta lægri (aðlagð OR 2,5; 95% CI 1,1 til 5,8). Áhætta á dauða hjá sjúklingum sem fengu ILD í meðferð með gefitinibi eða

krabbameinslyfjameðferð var hærri hjá sjúklingum með eftirfarandi áhættuþætti: reykingar, sneiðmynd gefur vísbendingar um minnkað eðlilegt lunga ($\leq 50\%$), undirliggjandi ILD, hærri aldur (≥ 65 ára) og stórt svæði sem loðir við fleiðru ($\geq 50\%$).

Lifrareitrun og skert lifrarstarfsemi

Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa (þ.m.t. hækkun á alanín amínótransamínösum, aspartat amínótransferösum, bilirubini) hafa komið fram, sjaldan var um að ræða lifrabólgu (sjá kafla 4.8). Greint hefur verið frá einstaka tilfellum lifrabilunar, þar sem sum tilfellið reyndust banvæn. Þess vegna er ráðlagt að rannsaka lifrarstarfsemi reglulega. Gefitinib skal nota með varúð ef væg til miðlungsmikil breyting á lifrarstarfsemi er til staðar. Íhuga ætti að hætta meðferð ef breytingarnar eru miklar.

Skert lifrarstarfsemi vegna skorpulifrar hefur sýnt sig að leiða til aukinnar þéttni gefitinibs í plasma (sjá kafla 5.2).

Milliverkanir við önnur lyf

Efni sem hvetja virkni CYP3A4 geta aukið umbrot gefitinibs og dregið úr þéttni gefitinibs í plasma. Þess vegna getur samhliða meðferð með lyfjum sem hvetja CYP3A4 (t.d. fenytoini, karbamazepini, rifampicini, barbitúrötum eða jurtasamsetningum sem innihalda Jóhannesarjurt/*Hypericum perforatum*) dregið úr áhrifum meðferðarinnar og á að forðast (sjá kafla 4.5).

Hjá einstaka sjúklingum með arfgerð með hæg CYP2D6 umbrot getur meðferð með öflugum CYP3A4 hemlum valdið aukinni þéttni gefitinibs í plasma. Fylgjast skal vel með aukaverkunum af völdum gefitinibs hjá sjúklingum þegar meðferð með CYP3A4 hemjandi lyfi hefst (sjá kafla 4.5).

Greint hefur verið frá hækkunum á International Normalised Ratio (INR) og/eða blæðingartilvikum hjá sumum sjúklingum sem taka warfarín samhliða gefitinibi (sjá kafla 4.5). Fylgjast ber reglulega með breytingum á próthrombintíma (PT) eða INR hjá sjúklingum sem taka warfarín og gefitinib samhliða.

Lyf sem valda töluverðri og viðvarandi hækkun á pH í maga, eins og prótónupumpuheimlar og H2 blokkar geta dregið úr aðgengi og plasmabætti gefitinibs og þar með dregið úr verkun þess. Sýrubindandi lyf geta einnig haft svipuð áhrif ef þau eru tekin reglulega á svipuðum tíma og gefitinib (sjá kafla 4.5 og 5.2).

Gögn úr klínískum fasa II rannsóknunum, þar sem gefitinib og vinorelbin hafa verið notuð samtímis, benda til þess að gefitinib geti aukið hlutleysiskyrningafæð af völdum vinorelbins.

Mjólkursykur

Gefitinib Mylan inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósagalaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Frekari varúðarreglur við notkun

Sjúklingum ætti að ráðleggja að leita strax læknis ef vart verður alvarlegs eða viðvarandi niðurgangs, ógleði, uppkasta eða lystarleysis þar sem þetta getur óbeint leitt til ofþornunar. Þessi einkenni ætti að meðhöndla í samræmi við klínískt ástand (sjá kafla 4.8).

Vísa skal sjúklingum sem fá einkenni sem geta bent til hornhimnubólgu svo sem bráð einkenni eða einkenni sem benda til versunar: þroti í auga, táraseyting, ljósnæmi, þokusýn, augnverkur og/eða roði í auga, strax til sérfræðings í augnlækningum.

Ef staðfest er með greiningu að um hornhimnubólgu með sárum er að ræða skal gera hlé á meðferð með gefitinibi, og ef einkenni hverfa ekki, eða ef einkenni koma aftur þegar meðferð með gefitinibi er hafin að nýju, skal íhuga að hætta meðferð varanlega.

Í fasa I/II rannsókn á notkun gefitinibs og geislun hjá börnum, sem nýlega höfðu verið greind með tróðæxli í heilastofni eða illkynja ofantjaldstróðæxli (supratentorial malignant glioma) sem ekki hefur að fullu verið fjarlægð, hefur verið greint frá 4 tilvikum (1 leiddi til dauðsfalls) um blæðingar í miðtaugakerfi af 45 sjúklingum sem skráðir voru í rannsóknina. Til viðbótar hefur verið greint frá tilviki um blæðingu í miðtaugakerfi hjá barni með mænu- og heilapelsæxli sem var þátttakandi í rannsókn þar sem gefitinib var eingöngu notað. Ekki hefur verið sýnt fram á aukna hættu á heilablæðingu hjá fullorðnum sjúklingum með NSCLC sem fá gefitinib.

Greint hefur verið fá sármyndun í meltingarvegi hjá sjúklingum sem taka gefitinib. Yfirleitt er þetta tengt öðrum áhættuþáttum, þ.m.t. samhliða meðferð með t.d. sterum eða bólgueyðandi lyfjum sem ekki eru starar, sögu um sár í meltingarvegi, aldri, reykingum eða meinvörpum í börnum þar sem sármyndun er.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Umbrot gefitinibs er fyrir tilstilli cýtókróm P450 ísóensíms, CYP3A4 (aðallega) og fyrir tilstilli CYP2D6.

Virk efni sem geta aukið þéttni gefitinibs í plasma

In vitro rannsóknir hafa sýnt fram á að gefitinib er hvarfefni p-glykopróteins (Pgp). Fyrirliggjandi gögn benda ekki til sérstakrar klínískrar þýðingar þessarar *in vitro* niðurstöðu.

Efni sem hamla CYP3A4 geta dregið úr útskilnaði gefitinibs. Samhliða gjöf með öflugum hemlum á virkni CYP3A4 (t.d. ketoconazoli, posaconazoli, voriconazoli, próteasa hemlum, clarithromycini, telithromycini) getur aukið þéttni gefitinibs í plasma. Aukningin getur skipt máli klínískt þar sem aukaverkanir tengjast skammti og útsetningu. Aukningin getur verið meiri hjá einstaka sjúklingum með arfgerð með hæg CYP2D6 umbrot. Formeðferð með itraconazoli (öflugur CYP3A4 hemill) leiddi til 80% aukningar á meðal AUC fyrir gefitinib hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum. Við samhliða meðferð með öflugum CYP3A4 hemlum skal fylgjast náið með sjúklingum með tilliti til aukaverkana gefitinibs.

Engin gögn liggja fyrir um samhliða meðferð með CYP2D6 hemli, en öflugir hemlar þessa ensíms gætu tvöfaldað plasmabéttni gefitinibs hjá einstaklingum með hröð CYP2D6 umbrot (sjá kafla 5.2). Ef samhliða meðferð með öflugum CYP2D6 hemli er hafin, skal fylgjast náið með sjúklingi með tilliti til aukaverkana.

Virk efni sem geta dregið úr þéttni gefitinibs í plasma

Efni sem örva virkni CYP3A4 geta aukið umbrot og dregið úr þéttni gefitinibs í plasma og þar með dregið úr áhrifum gefitinibs. Forðast skal samhliða meðferð með lyfjum sem örva CYP3A4 (t.d. fenytoin, carbamazepin, rifampicin, barbitúröt eða jóhannesarjurt/*Hypericum perforatum*). Formeðferð með rifampicini (öflugur CYP3A4-örvi) hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum minnkaði meðal AUC gefitinibs um 83% (sjá kafla 4.4).

Efni sem valda töluverðri og viðvarandi hækkun á sýrustigi í maga geta dregið úr plasmabéttni gefitinibs og þar með dregið úr áhrifum gefitinibs. Háir skammtar stuttverkandi sýrubindandi lyfja geta haft svipuð áhrif ef þau eru tekin reglulega á svipuðum tíma og gefitinib. Samhliða gjöf gefitinibs og ranitidíns í skömmum sem öllu viðvarandi hækkun á sýrustigsgildi í maga, pH ≥ 5 leiddi til þess að meðal AUC lækkaði um 47% hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Virk efni sem gefitinib getur haft áhrif á, hvað varðar plasmabéttni þeirra

In vitro rannsóknir hafa sýnt að gefitinib hefur takmarkaða getu til að hamla CYP2D6. Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum var gefitinib gefið með metoprololi (hvarfefni CYP2D6). Það leiddi til 35% aukningar á útsetningu fyrir metoprololi. Slík aukning gæti skipt máli fyrir CYP2D6 hvarfefni með þröngan lækningalegan stuðul. Þegar höfð er í huga notkun CYP2D6 hvarfegna með gefitinibi, skal íhuga breytingu á skammti CYP2D6 hvarfegninsins, sérstaklega fyrir efni með þröngan lækningalegan stuðul.

Gefitinib hamlar BCPR flutningspróteininu *in vitro* en klínísk þýðing þessa er óþekkt.

Aðrar hugsanlegar milliverkanir

Greint hefur verið frá hækkunum á INR og/eða blæðingartilvikum hjá sumum sjúklingum sem taka warfarín (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að forðast þungun meðan á meðferð stendur.

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um notkun gefitinibs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Áhætta hjá mönnum er óþekkt. Ekki skal nota Gefitinib Mylan á meðgöngu nema það sé alveg nauðsynlegt.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort gefitinib berst í brjóstamjólki hjá mönnum. Gefitinib og umbrotsefni gefitinibs safnast fyrir í mjólki mjólkandi rotta (sjá kafla 5.3). Gefitinib má ekki nota meðan á brjóstagjöf stendur og því skal hætta brjóstagjöf meðan á meðferð með gefitinibi stendur (sjá kafla 4.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Greint hefur verið frá þróttleysi meðan á meðferð með gefitinibi stendur. Þess vegna ættu þeir sjúklingar sem finna fyrir þessum einkennum að gæta varúðar við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Heildarsamantekt á aukaverkunum

Upplýsingar úr sameinuðu gagnasafni ISEL, INTEREST og IPASS klínískum rannsóknum, fasa III (2.462 sjúklingar sem fengu meðferð með gefitinibi) sýna að algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá og komu fyrir hjá yfir 20% sjúklinga, eru niðurgangur og viðbrögð í húð (þar á meðal útbrot, bólur, þurr húð og kláði). Aukaverkanir koma venjulega fram á fyrsta mánuði meðferðar og geta venjulega gengið til baka.

Um 8% sjúklinga fengu alvarlega aukaverkun (common toxicity criteria (CTC) af gráðu 3 eða 4).

Um það bil 3% sjúklinga hætti meðferð vegna aukaverkunar.

Millivefslungnasjúkdómur (ILD) hefur komið fram hjá 1,3% sjúklinga, oft alvarlegur (CTC stig 3 – 4). Greint hefur verið frá dauðsföllum.

Aukaverkanir í klínískum rannsóknum

Öryggisþættirnir í töflu 1 eru byggðir á klínískri þróun gefitinibs og reynslu eftir markaðssetningu. Aukaverkanir eru tilgreindar samkvæmt tíðniflokkun í töflu 1 þar sem það er hægt, byggt á tíðni sambærilegra aukaverkanaskýrsla í sameinuðu gagnasafni frá rannsóknum ISEL, INTEREST og IPASS, fasa III (2462 sjúklingar meðhöndlaðir með gefitinibi).

Tíðni aukaverkana er skilgreind þannig: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1 Aukaverkanir

Aukaverkanir flokkaðar eftir líffærakerfi og tíðni		
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Lystarleysi, vægt eða meðalmikið (CTC gráða 1 eða 2).
Augu	Algengar	Tárubólga, hvarmaþroti, og augnþurrkur*, aðallega vægur (CTC gráða 1).
	Sjaldgæfar	Fleiður á hornhimnu, sem gengur til baka og stundum í tengslum við afbrigðilegan vöxt augnhára.
		Hornhimnubólga (0,12%)
Æðar	Algengar	Blæðing, svo sem blóðnasir og blóðmiga.
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Millivefslungnasjúkdómur (1,3%), oft alvarlegur (CTC gráða 3-4). Greint hefur verið frá dauðsföllum.
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur, aðallega vægur eða í meðallagi (CTC gráða 1 eða 2).
		Uppköst, aðallega væg eða í meðallagi (CTC gráða 1 eða 2).
		Ógleði, aðallega væg (CTC gráða 1).
		Munnbólga, aðallega væg (CTC gráða 1).
	Algengar	Þurrkur, í kjölfar niðurgangs, ógleði, uppkasta eða lystarleysis.
		Munnþurrkur*, aðallega vægur (CTC gráða 1).
Lifur og gall	Sjaldgæfar	Brisbólga.
		Sármyndun í meltingarvegi.
	Mjög algengar	Hækkun á alanín amínótransferasa, aðallega væg eða í meðallagi.
	Algengar	Hækkun á aspartat amínótransferasa, aðallega væg eða í meðallagi.
		Hækkun á heildarbilirubini, aðallega væg eða í meðallagi.
	Sjaldgæfar	Lifrabólga**
Húð og undirhuð	Mjög algengar	Húðbreytingar, aðallega vægar eða í meðallagi (CTC gráða 1 eða 2) bóluútbrot, stundum með kláða og þurrki í húð, þ.m.t. rifur í húð, á roðagrunni.
	Algengar	Kvilli í nöglum
		Skalli
		Ofnæmisviðbrögð (1,1%), þar með talinn ofnæmisbjúgur og ofsakláði.
	Sjaldgæfar	Handa- og fótaheilkenni
	Mjög sjaldgæfar	Blöðrukvillar þ.m.t. drep í húðþekju (Toxic epidermal necrolysis), Stevens Johnson heilkenni og regnbogaróðasótt (erythema multiforme)

		Æðabólga í húð
Nýru og þvagfæri	Algengar	Einkennalausar hækkanir á rannsóknarstofugildum kreatíns í blóði
		Próteinmiga
		Blöðrubólga
	Mjög sjaldgæfar	Blöðrubólga með blæðingum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þróttleysi, aðallega vægt (CTC gráða 1).
	Algengar	Hiti

Tíðni aukaverkana sem tengist óeðlilegum rannsóknarstofugildum er byggð á sjúklingum með breytingu frá grunnlínu um 2 eða fleiri CTC gildi fyrir viðkomandi rannsóknarstofubreytu.

*Þessi aukaverkun getur komið fram í tengslum við annað ástand tengt þurrki (aðallega húðviðbrögð) sem koma fram vegna gefitinibs.

**Þetta felur í sér einstaka tilfelli lifrabilunar sem sum reyndust banvæn.

Lýsing valinna aukaverkana

Millivefslungnasjúkdómur (interstitial lung disease [ILD])

Í INTEREST rannsókninni, var tíðni tilvika millivefslungnasjúkdóms 1,4% (10) sjúklinga í gefitinib hópnum samanborið við 1,1% (8) sjúklinga í docetaxel hópnum. Eitt tilvik millivefslungnasjúkdóms leiddi til dauða, hjá sjúklingi sem fékk gefitinib.

Í ISEL rannsókninni, var tíðni tilvika millivefslungnasjúkdóms hjá heildarþýðinu um það bil 1 % hjá báðum meðferðarhópnum. Flest tilvik millivefslungnasjúkdóms sem greint var frá voru hjá sjúklingum af austurlensku þjóðerni (Asian) og tíðni tilvika millivefslungnasjúkdóms á meðal sjúklinga af austurlensku þjóðerni sem fengu meðferð með gefitinib og lyfleysu var um það bil 3 % fyrir gefitinib og 4 % fyrir lyfleysu. Eitt tilvik millivefslungnasjúkdóms leiddi til dauða, og það var hjá sjúklingi sem fékk meðferð með lyfleysu.

Í rannsókn eftir markaðssetningu í Japan (3.350 sjúklingar) var tíðni tilvika millivefslungnasjúkdóms hjá sjúklingum sem fengu gefitinib 5,8%. Hlutfall tilvika millivefslungnasjúkdóms sem leiddu til dauða var 38,6%.

Í fasa III opinni (open-label) rannsókn (IPASS) með 1.217 sjúklingum þar sem gefitinib var borið saman við krabbameinslyfjameðferð með tveimur krabbameinslyfjum með carboplatin/paclitaxel sem fyrsti valkostur í meðferð hjá völdum sjúklingum með langt gengið NSCLC í Asíu, var tíðni kvilla sem tengdust millivefslungnasjúkdómi 2,6% hjá þeim sem fengu gefitinib og 1,4% hjá þeim sem fengu carboplatin/paclitaxel.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Engin sértæk meðferð er við ofskömmtnun gefitinib. Engu að síður, í klínískum fasa I rannsóknum, fékk takmarkaður fjöldi sjúklinga meðferð með dagsskömmtnum allt að 1.000 mg. Aukin tíðni og alvarleiki ákveðinna aukaverkana kom fram, aðallega niðurgangur og húðútbrot. Aukaverkanir tengdar ofskömmtnun ætti að meðhöndla eftir einkennum; sérstaklega þarf að meðhöndla alvarlegan niðurgang eins og klínískt á við. Í einni rannsókn fékk takmarkaður fjöldi sjúklinga vikulega skammta á bilinu 1.500 mg til 3.500 mg. Í þessari rannsókn jókst útsetning fyrir gefitinibi ekki við stækkandi skammta, aukaverkanir voru flestar vægar til meðallagi alvarlegar og voru í samræmi við þekkta öryggisþætti gefitinibs.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, prótínkínasahemlar, ATC-flokkur: L01EB01

Verkunarháttur og lyfhrif

Húðþekjuvaxtarþáttur (epidermal growth factor [EGF]) og viðtakar hans (EGFR HER1; ErbB1) hafa verið greindir sem aðalhvatin í frumuvaxtarferli og fjölgun eðlilegra fruma og krabbameinsfruma. EGFR virkjunarstökkbreyting í krabbameinsfrumu er mikilvægur þáttur í að efla vöxt æxlisfruma, hindrun á stýrðum frumudauða (apoptosis), aukningu á framleiðslu æðamyndandi þátta og að greiða meinvörpum leið.

Gefitinib er sértækur smásameindarhemill húðþekjuvaxtarþáttarviðtakans týrósín kínasa og er árangursrík meðferð fyrir sjúklinga með æxli sem eru með virkjunarstökkbreytingu í EGFR týrósín kínasa svæðinu óháð því hvar í röðinni meðferðin er. Ekki hefur verið sýnt fram á klínískt marktæka verkun hjá sjúklingum með æxli sem vitað er að eru EGFR-stökkbreytinganeikvæð.

Fyrir algengu EGFR-virkjunarstökkbreytingarnar (úrfellingar í táknröð 19; L858R) eru fyrirbyggjandi traust gögn um svörun sem gefa til kynna næmi fyrir gefitinibi, t.d. er áhættuhlutfall fyrir lifun án versnunar (95% CI) 0,489 (0,336; 0,710) fyrir gefitinib, samanborið við krabbameinslyfjameðferð með tveimur krabbameinslyfjum [WJTOG3405]. Upplýsingar um svörun við gefitinibi eru rýrari hjá sjúklingum þar sem óalgengari stökkbreytingar eru í æxlum. Tiltæk gögn benda til þess að G719X, L861Q og S7681 séu stökkbreytingar sem valda næmi og að T790M eitt sér eða innskot í táknröð 20 eitt og sér valdi ónæmi.

Ónæmi

Flest NSCLC æxli með EGFR kínasa stökkbreytingum sem valda næmi þróa að lokum ónæmi gegn gefitinib meðferð, miðgildi tíma fram að sjúkdómsversnun er 1 ár. Í um það bil 60% tilfella tengist ónæmi annarri T790M stökkbreytingu, þá má huga T790M miðaða EGFR týrósínkínasa hemla sem næstu meðferð. Aðrir hugsanlegir verkunarmáttar ónæmis sem greint hefur verið frá eftir meðferð með hemlum á EGFR merki eru: hjáleiddamerkjaseendingar (bypass signalling) eins og t.d. HER2 og MET genamögnun og PIK3CA stökkbreytingar. Einnig hefur verið greint frá svipgerðarbreytingum yfir í lungnakrabbamein af smáfrumugerð í 5 – 10% tilfella.

DNA úr æxli í blóðrás (ctDNA)

Í IFUM-rannsókninni var staða stökkbreytinga metin í æxlis- og ctDNA-sýnum úr plasma, notað var Therascreen EGFR RGQ PCR settið (Qiagen). Hægt var að meta bæði ctDNA og æxlissýni hjá 652 sjúklingum af 1060 sem skimaðir voru. Hlutlæg sjúkdómssvörun (objective response rate, ORR) hjá þeim sjúklingum sem voru með stökkbreytingu í æxli og í ctDNA var 77% (95% CI: 66% til 86%) en 60% (95% CI: 44% til 74%) hjá þeim sem voru eingöngu með stökkbreytingu í æxli.

Tafla 2 Samantekt yfir stöðu stökkbreytinga við upphaf rannsóknar fyrir æxlis- og ctDNA-sýni hjá öllum skimuðum sjúklingum sem hægt var að meta bæði sýnin hjá

Mæling	Skilgreining	IFUM-hlutfall % (CI)	IFUM N
Næmi	Hlutfall þeirra sem eru með stökkbreytingu í æxli af þeim sem eru með stökkbreytingu skv. ctDNA greiningu	65,7 (55,8; 74,7)	105
Sértækni	Hlutfall þeirra sem eru ekki með stökkbreytingu í æxli af þeim sem eru ekki með stökkbreytingu skv. ctDNA greiningu	99,8 (99,0; 100,0)	547

Þessi gögn eru í samræmi við fyrirframáætlaða greiningu japansks undirhóps í IPASS (Goto 2012). Í þeirri rannsókn var ctDNA, sem tekið var úr sermi en ekki plasma, notað til að greina EGFR-stökkbreytingar með hjálp EGFR-setts til prófunar á stökkbreytingum (EGFR Mutation Test Kit frá DxS) (N= 86). Í þeirri rannsókn var næmi 43,1% og sértækni 100%.

Klínísk verkun og öryggi

Fyrsti valkostur í meðferð

Slembiraðaður fasi III sem fyrsti valkostur IPASS rannsóknin var gerð á sjúklingum í Asíu¹ með langt gengið (stig IIIB eða IV) NSCLC með vefjagerð kirtilkrabbameins sem höfðu reykt lítið (hættu reykingum fyrir 15 árum síðan eða lengur og með 10 pakkaár (pack years) eða færri eða höfðu aldrei reykt. (sjá töflu 2).

¹ Kína, Hong Kong, Indónesía, Japan, Malasía, Filipseyjar, Singapore, Taiwan og Thailand.

Tafla 3 Virkni gefitinibs borin saman við virkni carboplatin/paclitaxel úr IPASS rannsókninni

Þýði	N	Hlutlæg sjúkdómssvörun og 95 % CI fyrir mun milli meðferða ^a	Aðalendapunktur Lifun án versnunar sjúkdóms ^{a, b}	Heildarlifun ^{ab}
Heildar	1217	43,0 % vs 32,2 % [5,3 %, 16,1 %]	HR 0,74 [0,65, 0,85] 5,7m vs 5,8m p<0,0001	HR 0,90 [0,79, 1,02] 18,8 m vs 17,4 m p=0,1087
Með EGFR stökkbreytingu	261	71,2 % vs 47,3 % [12,0 %, 34,9 %]	HR 0,48 [0,36, 0,64] 9,5m vs 6,3m p<0,0001	HR 1,00 [0,76, 1,33] 21,6 m vs 21,9 m
Ekki með EGFR stökk-breytingu	176	1,1 % vs 23,5 % [-32,5 %, -13,3 %]	HR 2,85 [2,05, 3,98] 1,5m vs 5,5m p<0,0001	HR 1,18 [0,86, 1,63] 11,2 m vs 12,7 m
EGFR stökkbreyting óþekkt	780	43,3 % vs 29,2 % [7,3 %, 20,6 %]	HR 0,68 [0,58 til 0,81] 6,6 m vs 5,8 m p<0,0001	HR 0,82 [0,70 til 0,96] 18,9 m vs 17,2 m

^a Gildin eru fyrir gefitinib samanborið við carboplatin/paclitaxel.

^b „m“ er miðgildi í mánuðum. Tölur í hornklofum eru 95 % öryggismörk fyrir HR

N Fjöldi slembiraðaðra sjúklinga.

HR Áhættuhlutfall (hazard ratio) (áhættuhlutfall <1 er gefitinibi í hag)

Lífsgæði voru í samræmi við EGFR stökkbreytingastatus. Hjá sjúklingum með EGFR stökkbreytingu, greindu marktækt fleiri gefitinib sjúklingar frá auknum lífsgæðum og minni einkennum lungnakrabbameinsins heldur en þeir sem fengu carboplatin/paclitaxel (sjá töflu 4).

Tafla 4 Lífsgæði á gefitinibmeðferð borin saman við carboplatin/paclitaxel meðferð úr IPASS rannsókninni

Þýði	N	FACT-L QoL hlutfall þeirra sem fundu fyrir framförum % ^a	Hlutfall þeirra þar sem dró úr LCS einkennum % ^a
Heildar	1151	(48,0 % vs 40,8 %) p=0,0148	(51,5 % vs 48,5 %) p=0,3037
Með EGFR stökkbreytingu	259	(70,2 % vs 44,5 %) p<0,0001	(75,6 % vs 53,9 %) p=0,0003
Ekki með EGFR stökkbreytingu	169	(14,6 % vs 36,3 %) p=0,0021	(20,2 % vs 47,5 %) p=0,0002

^a Niðurstöður Trial outcome index studdu niðurstöður FACT-L og LCS
 Gildin eru fyrir gefitinib samanborið við carboplatin/paclitaxel.
 N Fjöldi sjúklinga þar sem hægt var að meta lífsgæði
 QoL Lífsgæði (quality of Life)
 FACT-L Mat á krabbameinsmeðferð-lungu (Functional assessment of cancer therapy-lung)
 LCS Undirskali lungnkrabbameins (Lung cancer subscale)

Í IPASS rannsókninni kom gefitinib betur út hvað varðar hlutlæga sjúkdómssvörun, lifun án versunar sjúkdóms, lífsgæði og minnkun einkenna og var ekki marktækur munur á heildarlifun samanborið við carboplatin/paclitaxel hjá sjúklingum sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður, og voru með lungnkrabbamein sem var ekki af smáfrumugerð (NSCLC) en var annaðhvort staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum, og æxlin innihéldu virkjunarstökkbreytingar EGFR týrósin kínasans.

Sjúklingar sem höfðu áður hlotið meðferð

Slembiraðaða fasa III INTEREST rannsóknin fór fram í sjúklingum með lungnkrabbamein, sem er ekki af smáfrumugerð (NSCLC) og er annaðhvort staðbundið langt gengið eða með meinvörpum og höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð á plátnum grunni. Ekki sást marktækur munur milli gefitinibs og docetaxel (75 mg/m²) hvað varðar heildarlifun (OS), lifun án versunar sjúkdóms (PFS) og hlutlæga sjúkdómssvörun (ORR) hjá heildarþýði (sjá töflu 5).

Tafla 5 Virkni gefitinibs borin saman við virkni docetaxel úr INTEREST rannsókninni

Þýði	N	Hlutlæg sjúkdómssvörun og 95 % CI fyrir mun milli meðferða ^a	Lifun án versunar sjúkdóms ^{ab}	Aðalendapunktur Heildarlifun ^{ab}
Heildar	1466	9,1 % vs 7,6 % [-1,5 %, 4,5 %]	HR 1,04 [0,93, 1,18] 2,2m vs 2,7m p=0,4658	HR 1,020 [0,905, 1,150] ^c 7,6m vs 8,0m p=0,7332
Með EGFR stökkbreytingu	44	42,1 % vs 21,1 % [-8,2 %, 46,0 %]	HR 0,16 [0,05, 0,49] 7,0m vs 4,1m p=0,0012	HR 0,83 [0,41, 1,67] 14,2m vs 16,6m p=0,6043
Ekki með EGFR stökkbreytingu	253	6,6 % vs 9,8 % [-10,5 %, 4,4 %]	HR 1,24 [0,94, 1,64] 1,7m vs 2,6m p=0,1353	HR 1,02 [0,78, 1,33] 6,4m vs 6,0m p=0,9131

Þýði	N	Hlutlæg sjúkdómssvörun og 95 % CI fyrir mun milli meðferða^a	Lifun án versnunar sjúkdóms^{ab}	Aðalendapunktur Heildarlifun^{ab}
Asíubúar ^c	323	19,7 % vs 8,7 % [3,1 %, 19,2 %]	HR 0,83 [0,64, 1,08] 2,9m vs 2,8m p=0,1746	HR 1,04 [0,80, 1,35] 10,4m vs 12,2m p=0,7711
Ekki frá Asíu	1143	6,2 % vs 7,3 % [-4,3 %, 2,0 %]	HR 1,12 [0,98, 1,28] 2,0m vs 2,7m p=0,1041	HR 1,01 [0,89, 1,14] 6,9m vs 6,9m p=0,9259

^a Gildin eru fyrir gefitinib samanborið við docetaxel.

^b „m“ er miðgildi í mánuðum. Tölur í hornklofum eru 96% öryggismörk fyrir heildarlifun hjá heildarþýði HR hjá heildarþýði, eða annars 95% öryggismörk fyrir HR

^c Öryggismörk algjörlega fyrir neðan jafngildismörk 1.154

N Fjöldi slembiraðaðra sjúklinga.

HR Áhættuhlutfall (hazard ratio) (áhættuhlutfall <1 er gefitinib í hag)

Myndir 1 og 2 Virkni hjá undirhópum sjúklinga ekki af asískum uppruna í INTEREST rannsókninni (N fjöldi slembiraðaðra sjúklinga)

Error! Objects cannot be created from editing field codes.

Slembiraðaða fasa III ISEL rannsóknin fór fram í sjúklingum með langt gengið NSCLC sem höfðu áður gengist undir 1 eða 2 krabbameinslyfjameðferðir og höfðu ekki þá meðferð sem þeir höfðu síðast verið á eða hún virkaði ekki. Gefitinib ásamt bestu stuðningsmeðferð var borið saman við lyfleysu ásamt bestu stuðningsmeðferð. Gefitinib lengdi ekki lifun hjá heildarþýðinu. Lifun fór eftir reykingasögu sjúklings og kynþætti (sjá töflu 6).

Tafla 6 Virkni gefitinibs borin saman við lyfleysu í ISEL rannsókninni

Þýði	N	Hlutlægt sjúkdómssvörun og 95 % CI fyrir mun milli meðferða ^a	Tími fram að meðferðarbresti ^{ab}	Aðalendapunktur heildarlifun ^{abc}
Heildar	1692	8,0 % vs 1,3 % [4,7 %, 8,8 %]	HR 0,82 [0,73, 0,92] 3,0m vs 2,6m p=0,0006	HR 0,89 [0,77, 1,02] 5,6m vs 5,1m p=0,0871
Með EGFR stökkbreytingu	26	37,5 % vs 0 % [-1,51 %, 61,4 %]	HR 0,79 [0,20, 3,12] 10,8m vs 3,8m p=0,7382	HR NC NR vs 4,3m
Ekki með EGFR stökkbreytingu	189	2,6 % vs 0 % [-5,6 %, 7,3 %]	HR 1,10 [0,78, 1,56] 2,0m vs 2,6m p=0,5771	HR 1,16 [0,79, 1,72] 3,7m vs 5,9m p=0,4449
Sjúklingar sem höfðu aldrei reykt	375	18,1 % vs 0 % [12,3 %, 24,0 %]	HR 0,55 [0,42, 0,72] 5,6m vs 2,8m p<0,0001	HR 0,67 [0,49, 0,92] 8,9m vs 6,1m p=0,0124
Sjúklingar sem höfðu reykt	1317	5,3 % vs 1,6 % [1,4 %, 5,7 %]	HR 0,89 [0,78, 1,01] 2,7m vs 2,6m p=0,0707	HR 0,92 [0,79, 1,06] 5,0m vs 4,9m p=0,2420
Asíubúar ^d	342	12,4 % vs 2,1 % [4,0 %, 15,8 %]	HR 0,69 [0,52, 0,91] 4,4m vs 2,2m p=0,0084	HR 0,66 [0,48, 0,91] 9,5m vs 5,5m p=0,0100
Sjúklingar ekki af asískum uppruna	1350	6,8 % vs 1,0 % [3,5 %, 7,9 %]	HR 0,86 [0,76, 0,98] 2,9m vs 2,7m p=0,0197	HR 0,92 [0,80, 1,07] 5,2m vs 5,1m p=0,2942

- a Gildin eru fyrir gefitinib samanborið við lyfleysu.
b „m“ er miðgildi í mánuðum. Tölur í hornklofum eru 95 % öryggismörk fyrir HR
c Lagskipt (stratified) log-rank próf fyrir heildarþýði; annars cox proportional áhættulíkan
d Til asískis þjóðernis teljast ekki sjúklingar af indverskum uppruna, asískt þjóðerni vísar til kynþáttar sjúklings en ekki fæðingarstaðar
N Fjöldi slembiraðaðra sjúklinga.
NC Ekki reiknað (not calculated); fyrir heildarlífun HR þar sem fjöldi tilvika er of lágur
NR Náðist ekki (not reached)
HR Áhættuhlutfall (hazard ratio) (áhættuhlutfall <1 er gefitinibi í hag)

IFUM rannsóknin var einarma fjölsetra rannsókn sem tók til sjúklinga af hvítum kynstofni (n=106) með NSCLC sem var jákvætt fyrir EGFR virkjunarstökkbreytingu og var gerð til að staðfesta að virkni gefitinibs sé svipuð hjá hvítum og asískum sjúklingum. Samkvæmt rannsakendum var hlutlæg sjúkdómssvörun [ORR] 70% og miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms [PFS] 9,7 mánuðir. Upplýsingar úr rannsókninni voru svipaðar og fengust úr IPASS rannsókninni.

EGFR stökkbreytingastaða og klínísk einkenni

Sýnt hefur verið fram á að klínísk einkenni þeirra sem hafa aldrei reykt, eru með vefjagerð kirtilkrabbameins og eru konur eru sjálfstæðir forspárþættir um jákvætt EGFR stökkbreytingaástand í margþátta greiningu á 786 sjúklingum af hvítum kynstofni* (sjá töflu 7). Tíðni æxla með jákvætt EGFR stökkbreytingaástand er einnig hærri meðal asískra sjúklinga.

Tafla 7 Samantekt á margþátta aðhvarfsgreiningu til að bera kennsl á þætti sem á sjálfstæðan hátt spáðu fyrir um EGFR stökkbreytingu hjá 786 hvítum sjúklingum*

Þættir sem spáðu fyrir um EGFR stökkbreytingu	p-gildi	Líkur á EGFR stökkbreytingu	Jákvætt forspárgildi (9.5 % af heildarþýðinu eru með EGFR stökkbreytingu (M+))
Reykingasaga	<0,0001	6,5 sinnum meiri hjá þeim sem höfðu aldrei reykt en hjá þeim sem höfðu reykt	28/70 (40 %) af þeim sem höfðu aldrei reykt eru M+ 47/716 (7 %) af þeim sem höfðu reykt eru M+
Vefjagerð	<0,0001	4,4 sinnum meiri ef um kirtilkrabbamein er að ræða borið saman við ekki kirtilkrabbamein	63/396 (16 %) sjúklinga með vefjagerð kirtilkrabbameins eru M+ 12/390 (3 %) sjúklinga sem ekki eru með vefjagerð kirtilkrabbameins eru M+
Kyn	0,0397	1,7 sinnum meiri hjá konum en körlum	40/235 (17 %) kvenna eru M+ 35/551 (6 %) karla eru M+

*byggt á eftirfarandi rannsóknum: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir inntöku gefitinibs, er frásög frekar hægt og hámarksplasmaþétni gefitinib næst að jafnaði 3 – 7 klst. eftir gjöf. Meðal heildaraðgengi er 59% hjá krabbameinssjúklingum. Fæða hefur ekki marktæk áhrif á útsetningu fyrir gefitinib. Í rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum þar sem pH í maga var haldið yfir pH 5, minnkaði útsetning fyrir gefitinib um 47%, líklega vegna lélegrar upplausnar gefitinibs í maganum (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Dreifing

Meðal dreifingarrúmmál gefitinibs við jafnvægi er 1.400 l sem bendir til mikillar dreifingar í vefi. Próteinbinding í plasma er um 90%. Gefitinib binst albúminu í sermi og alfa-1-sýru glýkópróteini.

In vitro gögn benda til að gefitinib sé hvarfefni himnuflutningspróteinsins P-gp.

Umbrot

In vitro niðurstöður benda til þess að CYP3A4 og CYP2D6 séu ráðandi P450 ísóensímín sem eiga þátt í oxunarumbroti gefitinibs.

In vitro rannsóknir hafa sýnt að gefitinib hefur takmarkaða getu til að hamla CYP2D6. Gefitinib sýnir enga ensímörvandi verkun í dýrarrannsóknum og enga marktæka hömlun (*in vitro*) á neinu öðru cýtókróm P450 ensími.

Gefitinib umbrotnar mikið hjá mönnum. Fimm umbrotsefni hafa verið að fullu greind í úrgangsefnum og 8 umbrotsefni í plasma. Aðalumbrotsefnið sem var greint var O-desmetýl gefitinib, sem hefur 14-sinnnum minni virkni en gefitinib til að hindra EGFR örvaðan frumuvöxt og hefur engin hindrandi áhrif á vöxt æxlisfruma hjá músum. Það er talið ólíklegt að það hafi áhrif á klíniska virkni gefitinibs.

Sýnt hefur verið fram á, *in vitro*, að myndun O-desmetýl gefitinib er af völdum CYP2D6. Hlutverk CYP2D6 í umbrotsferli gefitinibs hefur verið metið í klínískri rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, þar sem arfgerð CYP2D6 hefur verið greind. Hjá einstaklingum með hægt umbrot mynduðust engin mælanleg gildi O-desmetýl gefitinibs. Gildi útsetningar fyrir gefitinibi, bæði hjá hópum einstaklinga með hratt og hægt umbrot voru víð og sköruðust, en meðaltal útsetningar fyrir gefitinibi var tvisvar sinnum hærra í hópnum með hæg umbrot. Hærra útsetning sem náðist hjá einstaklingum með enga CYP2D6 virkni getur skipt máli klínískt þar sem aukaverkanir eru tengdar skammti og útsetningu.

Brotthvarf

Gefitinib er aðallega skilið út sem umbrotsefni með hægðum, þar sem útskilnaður gefitinibs og umbrotsefna um nýru telur minna en 4% af gefnum skammti.

Hjá krabbameinssjúklingum er heildarplasmaúthreinsun gefitinibs um 500 ml/mín. og meðal lokahelmingunartími er 41 klst. Við gjöf gefitinibs einu sinni á sólarhring kemur fram 2- til 8-föld uppsöfnun og útsetning við jafnvægi næst eftir 7– 10 skammta. Við jafnvægi er plasmaþéttni í blóðrás venjulega innan 2- til 3-falds bils yfir 24 klst. tímabil.

Sérstakir hópar

Við greiningu á lyfjahvarfagögnum krabbameinssjúklinga voru engin tengsl staðfest á milli spáðrar þéttni þegar jafnvægi er náð og aldurs sjúklings, líkamsþyngdar, kyns, kynþáttar eða kreatínín úthreinsunar (yfir 20 ml/mín.).

Skert lifrarstarfsemi

Í fasa I opinni (open-label) rannsókn með stökum 250 mg skammti af gefitinib hjá sjúklingum með væga, í meðallagi eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi vegna skorpulifrar (samkvæmt Child-Pugh flokkun), var aukning á útsetningu hjá öllum hópum samanborið við heilbrigða einstaklinga. Í ljós kom að meðaltali 3,1-föld aukning á útsetningu fyrir gefitinib hjá sjúklingum með í meðallagi og alvarlega lifrabilun. Enginn sjúklinganna var með krabbamein, allir voru með skorpulifur og sumir voru með lifrabólgu. Þessi aukning á útsetningu getur skipt máli klínískt þar sem aukaverkanir eru tengdar skammti og útsetningu fyrir gefitinib.

Gefitinib hefur verið metið í klínískri rannsókn sem gerð var á 41 sjúklingi með þétt æxli og eðlilega, miðlungsskerta eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi (flokkað eftir grunnlínu Common Toxicity Criteria gildum fyrir AST, alkalínskt fosfat og bilirubin) vegna meinvarpa í lifur. Sýnt var fram á að eftir daglega gjöf 250 mg af gefitinibi var tími að jafnvægi, heildar plasmaúthreinsun (C_{maxSS}) og útsetning við jafnvægi (AUC_{24SS}) svipuð fyrir hópana með eðlilega og miðlungsskerta lifrarstarfsemi. Niðurstöður hjá 4 sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi vegna meinvarpa í lifur, gaf til kynna að útsetning við jafnvægi hjá þessum sjúklingum er einnig svipuð og hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknum en sáust hjá dýrum við skömmtnun sem er svipuð meðferðarskömmtnun og skipta hugsanlega máli við klíníska notkun, voru sem hér segir:

- Visnun hornhimnuþekju og gagnsæ hornhimna
- Nýrnavörtudrep (renal papillary necrosis)
- Lifrarfrumudrep og eosínsækin íferð stórátfruma í stökkæð (eosinophilic sinusoidal macrophage infiltration).

Niðurstöður úr öðrum rannsóknum en klínískum (*in vitro*) gefa til kynna að gefitinib geti hindrað endurskautunarferli boðspennu hjarta (t.d. QT bil). Klínísk reynsla hefur ekki sýnt fram á orsakasamband milli QT lengingar og gefitinibs.

Minnkun á frjósemi kom fram hjá kvenrottum við skammta 20 mg/kg/dag.

Útgefnar rannsóknir hafa sýnt fram á að erfðabreyttar mýs, sem ekki tjá EGFR, sýni þroskagalla, sem tengjast vanþroska í þekju ýmissa líffæra, þar með talið húð, meltingarfæra og lungna. Þegar gefitinib var gefið rottum á meðan á líffæramyndun stóð, komu ekki fram áhrif á þroska fósturs við hæstu skammta (30 mg/kg/dag). Hins vegar kom fram minnkuð fæðingarþyngd hjá kaninum við 20 mg/kg/dag og stærri skammta. Engin efnatengd vansköpun kom fram hjá hvorugri tegundinni. Þegar lyfið var gefið rottum við getnað og fæðingu, kom fram minnkun á lifun afkvæma við skammta sem námu 20 mg/kg/dag.

Eftir inntöku C-14 merktis gefitinibs hjá mjólkandi rottum í 14 daga eftir fæðingu, var styrkur geislavirkni í mjólk 11 – 19 falt hærri en í blóði.

Gefitinib sýndi enga eiturverkun á erfðaeefni.

Tveggja ára rannsókn á krabbameinsmyndun hjá rottum leiddi til lítillar en tölfræðilega marktækrar aukningar á tíðni lifrarfrumukirtilæxla hjá bæði karlkyns og kvenkyns rottum og hengiseitlaæðarsarkmeina (mesenteric lymph node haemangiosarcomas) hjá kvenkyns rottum, aðeins við stærsta skammt (10 mg/kg/dag). Lifrarfrumukirtilæxli sáust einnig í tveggja ára rannsókn á krabbameinsmyndun hjá músum, rannsóknin sýndi litla aukningu þessara tilvika hjá karlkyns músum við meðalskammt, og hjá bæði karlkyns og kvenkyns músum við hæsta skammt. Áhrifin voru tölfræðilega marktæk fyrir kvenkyns mýs, en ekki fyrir karlkyns mýs. Við gildi þar sem engin áhrif komu fram hjá bæði músum og rottum, voru engin mörk hvað varðar klíníska útsetningu. Klínískt gildi þessara niðurstaðna er óljóst.

Niðurstöður *in vitro* rannsóknar á eituráhrifum vegna áhrifa ljóss (phototoxicity) sýndi að gefitinib getur haft slík áhrif.

6. Lyfjagerðarfræðilegar upplýsingar

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Mjólkursykureinhýdrat
Örkristallaður sellulósi (101)
Crospovidón (gerð A)
Povidon (K30)
Natríumlárylsúlfat
Magnesíumsterat

Töfluhúð

Pólvínýlalkóhól (E1203)
Makrógól 4000 (E1521)

Talkúm (E553b)
Títandíoxíð (E171)
Rautt járnoxíð (E172)
Gult járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við

6.3 Geymslupól

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PVDC/álþynnur í öskjum sem innihalda 30 filmuhúðaðar töflur.
Rífagataðar stakskammtaþynnur úr PVC/PVDC/áli í öskjum sem innihalda 30 x 1 filmuhúðaðar töflur.

Þynnunum kann að vera pakkað í álpoka.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. september 2018
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.+

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGIÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Gefitinib Mylan 250 mg filmuhúðaðar töflur
gefitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 250 mg af gefitinibi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur
30×1 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

gefitinib mylan 250 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

POKI

1. HEITI LYFS

Gefitinib Mylan 250 mg filmuhúðaðar töflur
gefitinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Gefitinib Mylan 250 mg filmuhúðaðar töflur
gefitinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
RIFGÖTUÐ STAKSKAMMTAÐYNNA**

1. HEITI LYFS

Gefitinib Mylan 250 mg töflur
gefitinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Gefitinib Mylan 250 mg filmuhúðaðar töflur gefitinib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Gefitinib Mylan og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Gefitinib Mylan
3. Hvernig nota á Gefitinib Mylan
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Gefitinib Mylan
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Gefitinib Mylan og við hverju það er notað

Gefitinib Mylan inniheldur virka efnið gefitinib sem hindrar prótein sem kallast viðtaki húðþekjuvaxtarþáttar (epidermal growth factor receptor [EGFR]). Þetta prótein tekur þátt í vexti og útbreiðslu krabameinsfruma.

Gefitinib Mylan er notað til meðferðar hjá fullorðnum við lungnakrabbameini sem er ekki af smáfrumugerð. Þetta krabbamein er sjúkdómur þar sem illkynja (krabameins) frumur myndast í lungnavef.

2. Áður en byrjað er að nota Gefitinib Mylan

Ekki má nota Gefitinib Mylan

- ef um er að ræða ófnæmi fyrir gefitinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með barn á brjósti.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en Gefitinib Mylan er notað

- ef þú hefur einhvern tímann verið með aðra lungnasjúkdóma. Sumir lungnasjúkdómar geta versnað meðan á meðferð með Gefitinib Mylan stendur.
- ef þú hefur einhvern tímann verið með lifrarkvilla.
- ef þú hefur einhvern tíma verið með magakvilla (rof í meltingarvegi).

Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú finnur fyrir uppþornun eða augnkvillum á meðan þú tekur þetta lyf (sjá kafla 4).

Börn og unglingar

Ekki má nota Gefitinib Mylan handa börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Gefitinib Mylan

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Segðu læknum eða lyfjafræðingi sérstaklega frá því ef þú tekur einhver eftirtalinna lyfja þar sem þau geta haft áhrif á verkun gefitinibs:

- Fenýtóín eða karbamazepín (við flogaveiki)
- Rífampicín (við berklum)
- Ítrakónazól (við sveppasýkingum)
- Barbitúröt (ákveðin gerð lyfja sem notuð er við svefnvandamálum)
- Náttúrulyf með jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum* eða St John's wort, notað við þunglyndi og kvíða).
- Prótónupumpuhamla, H₂-blokka og sýrubindandi lyf (við magasári, meltingartruflunum, brjóstsvíða og til að draga úr sýru í maga).
- Warfarín (svokallað segavarnarlyf til inntöku, til að koma í veg fyrir blóðtappa). Ef þú tekur lyf með þessu virka efni getur verið að lækinn þurfi að taka blóðprufur oftár.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig, eða þú ert ekki viss, skaltu ræða við lækinn þinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Gefitinib Mylan.

Meðganga og brjóstgjöf

Talaðu við lækinn þinn áður en þú tekur þetta lyf ef þú ert þunguð, getur orðið þunguð eða ert með barn á brjósti.

Mælt er með að þú gætir þess að verða ekki þunguð meðan á meðferð með lyfinu stendur þar sem Gefitinib Mylan getur skaðað barnið þitt.

Ekki nota Gefitinib Mylan ef þú ert með barn á brjósti. Þetta er af öryggisástæðum fyrir barnið.

Akstur og notkun véla

Þú gætir fundið fyrir máttleysi meðan þú tekur þetta lyf. Ekki aka eða nota vélar ef þú finnur fyrir máttleysi.

Gefitinib Mylan inniheldur laktósa

Ef lækinn hefur sagt þér að þú sért með óþol fyrir sumum sykurtegundum, skaltu tala við lækinn áður en þú tekur þetta lyf.

Gefitinib Mylan inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Gefitinib Mylan

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

- Ráðlagður skammtur er ein 250 mg tafla á dag.
- Töfluna á að taka á svipuðum tíma á hverjum degi.
- Töfluna á að gleypa með vatni, með eða án fæðu.
- Ekki taka sýrubindandi lyf (til að minnka sýrumagn í maga) 2 klst. fyrir eða 1 klst. eftir töku Gefitinib Mylan.

Ef þú átt í erfiðleikum með að gleypa töfluna, skaltu leysa hana upp í hálfu glasi af vatni (ekki kolsýrðu vatni). Ekki nota aðra vökva. Ekki mylja töfluna. Hrærðu í vatninu þar til taflan er uppleyst. Þetta getur tekið allt að 20 mínútur. Drekkðu vökvann strax.

Til að tryggja að þú hafir drukkið allt lyfið skaltu hreinsa glasið mjög vel með hálfu glasi af vatni og drekka.

Ef tekinn er stærri skammtur af Gefitinib Mylan en mælt er fyrir um

Ef þú hefur tekið fleiri töflur en þú átt að gera, skaltu tala við lækni eða lyfjafræðing tafarlaust.

Ef gleymist að taka Gefitinib Mylan

Ef þú gleymir að taka töflu skiptir máli hversu langur tími er að næsta skammti varðandi hvað þú átt að gera.

- Ef 12 tímar eða meira eiga að líða þar til þú tekur næsta skammt: taktu töflu eins fljótt og þú manst eftir því. Taktu síðan næsta skammt eins og venjulega.
- Ef minna en 12 tímar eiga að líða þar til þú tekur næsta skammt: slepptu töflunni sem þú gleymdir. Taktu síðan næstu töflu á venjulegum tíma.

Ekki á að tvöfalda skammt (tvær töflur á sama tíma) til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu strax samband við lækinn ef vart verður við einhver eftirtalin einkenni þar sem þú gætir þurft á áriðandi lækni meðferð að halda:

- Ofnæmisviðbrögð (algengt), sérstaklega ef einkenni eins og bólga í andliti, vörum, tungu eða hálsi koma fram, erfiðleikar við að kyngja, ofsakláði og öndunarerfiðleikar.
- Alvarlegir öndunarerfiðleikar, eða skyndileg versnun öndunarerfiðleika, hugsanlega með hósta eða sóthithita. Þetta getur bent til þess að þú sért með bólgu í lungunum sem kallast millivefslungnasjúkdómur. Þetta getur komið fyrir hjá um það bil 1 af hverjum 100 sjúklingum sem taka gefitinib og getur verið lífshættulegt.
- Alvarlegar húðbreytingar (mjög sjaldgæft) á stóru svæði líkamans. Einkennin geta m.a. verið roði, verkur, sár, blóður og húðin flagnar. Getur einnig komið fram á vörum, í nefi, augum og á kynfærum.
- Uppþornun (algengt) af völdum langúma eða alvarlegs niðurgangs, uppkasta, ógleði eða lystarleysis.
- Augnkvilla (sjaldgæft), eins og verk, roða, vot augu, ljósnæmi, sjónbreytingar eða inngróin augnhár. Þetta getur gefið til kynna að þú sért með sár á yfirborði augans (hornhimnu).

Segðu læknum eins fljótt og mögulegt er ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna aukaverkana:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Niðurgangur.
- Uppköst.
- Ógleði.
- Húðbreytingar eins og bólulík útbrot, sem stundum fylgir kláði og þurr húð og/eða rifur í húð.
- Lystarleysi.
- Máttleysi.
- Rauður eða sár munnur.
- Aukning lifrarensímsins alanín amínótransferasa í blóðprufum; lækinn gæti sagt þér að hætta töku lyfsins ef það mælist of hátt.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Munnþurrkur.
- Þurrkur, roði eða kláði í augum.
- Rauð og sár augnlok.
- Kvillar í nögglum.
- Hárlas.
- Hiti.

- Blæðing (eins og t.d. blóðnasir eða blóð í þvagi).
- Prótein í þvagi (kemur fram í þvagprufu).
- Aukning bilirubins og annars lifrarensíms sem kallast aspartat amínótransferasi í blóðprufum; læknirinn gæti sagt þér að hætta töku lyfsins ef þau mælast of há.
- Aukning kreatínílda í blóðprufu (tengt nýrnastarfsemi).
- Blöðrubólga (sviði við þvaglát og tíð og aðkallandi þvaglát).

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Brisbólga. Einkennin eru meðal annars mjög mikill verkur í efri hluta magasvæðisins og mikil ógleði og uppköst.
- Lifrabólga. Einkenni geta m.a. verið almenn vanlíðan, með eða án hugsanlegrar gulu (gulnun húðar og augna). Þessi aukaverkun er sjaldgæf; hins vegar hafa sjúklingar látist af þessum völdum.
- Sármyndun í meltingarvegi.
- Húðviðbrögð í lófum og á iljum, þ.m.t. náladofi, dofi, verkur, bólga eða roði (kallast handa- og fótahelkenni).

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Bólga í æðum í húð. Þetta getur litið út eins og marblettir eða litaðir (ekki hvítir) húðblettir með útbrotum.
- Blöðrubólga með blæðingum (sviði við þvaglát og tíð og aðkallandi þvaglát, með blóði í þvagi).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Gefitinib Mylan

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni eða pokaum á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Gefitinib Mylan inniheldur

- Virka innihaldsefnið er gefitinib. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 250 mg af gefitinibi.
- Önnur innihaldsefni eru laktósa einhýdrat, örkristallaður sellulósi (101), krosópóvídón (gerð A), póvídón (K30), natríumlaurilsúlfat, magnesíumsterat í töflukjarnanum. Töfluhúðin inniheldur pólyvínýlalkóhól (E1203), makrógól 4000 (E1521), talkúm (E553b), títantvíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Gefitinib Mylan og pakkningastærðir

Gefitinib Mylan töflur eru brúnar, kringlóttar, um það bil 11,1 mm × 5,6 mm, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur merktar með „250“ á annarri hliðinni og sléttar á hinni hliðinni.

Þær koma í PVC/PVDC/álþynnupakkningum í pakkningum með 30 filmuhúðuðum töflum eða í PVC/PVDC/ál rifgötuðum stakskammtaþynnunum í pakkningum með 30×1 filmuhúðuðum töflum. Þynnunum kann að vera pakkað í álpoka.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

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

France

Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: + +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.