

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Gefitinib Mylan 250 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene 250 mg di gefitinib.

### Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 161 mg di lattosio (come monoidrato). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo

6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film (compressa).

Compresse rivestite con film, marroni, rotonde biconvesse, delle dimensioni di circa 11,1 mm × 5,6 mm, con il numero "250" impresso su un lato e lisce sull'altro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Gefitinib Mylan è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazione attivante l'EGFR-TK (vedere paragrafo 4.4).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento con Gefitinib Mylan deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nell'uso di terapie antitumorali.

#### Posologia

La posologia raccomandata di Gefitinib Mylan è di una compressa da 250 mg una volta al giorno. Se viene dimenticata una dose, questa deve essere assunta non appena il paziente se ne ricorda. Se ciò avviene a meno di 12 ore dalla dose successiva, il paziente non deve assumere la dose dimenticata. Il paziente non deve assumere una dose doppia (due dosi allo stesso tempo) per recuperare la dose dimenticata.

#### Metabolizzatori lenti del CYP2D6

Nessun specifico aggiustamento della dose è raccomandato nei pazienti con genotipo noto di lento metabolizzatore del CYP2D6, tuttavia questi pazienti devono essere strettamente controllati per gli eventi avversi (vedere paragrafo 5.2).

#### Aggiustamento del dosaggio dovuto a tossicità

I pazienti con diarrea mal tollerata o reazioni avverse cutanee al farmaco possono essere gestiti con successo con una breve (fino a 14 giorni) interruzione della terapia seguita dalla reintroduzione della dose da 250 mg (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti che non tollerano il trattamento dopo un'interruzione della terapia, gefitinib deve essere interrotto e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo.

### Popolazioni speciali

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Gefitinib Mylan nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di gefitinib nella popolazione pediatrica per l'indicazione di NSCLC.

#### *Compromissione epatica*

I pazienti con compromissione epatica da moderata a grave dovuta a cirrosi (Child-Pugh B o C) presentano aumentate concentrazioni plasmatiche di gefitinib. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati per gli eventi avversi. Le concentrazioni plasmatiche non sono aumentate in pazienti con elevati livelli di aspartato aminotransferasi (AST), fosfatasi alcalina o bilirubina causati da metastasi epatiche (vedere paragrafo 5.2).

### *Compromissione renale*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale con clearance della creatinina  $>20$  mL/min. Sono disponibili solo dati limitati nei pazienti con clearance della creatinina  $\leq 20$  mL/min e si raccomanda cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

### *Anziani*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose sulla base dell'età del paziente (vedere paragrafo 5.2).

### Modo di somministrazione

Gefitinib Mylan è per uso orale. La compressa può essere assunta con o senza cibo, all'incirca alla stessa ora ogni giorno. La compressa può essere deglutita intera con un po' d'acqua o, se non è possibile assumere la compressa intera, le compresse possono essere somministrate come una dispersione in acqua (non gasata). Non deve essere utilizzato alcun altro liquido.

Senza frantumarla, la compressa può essere immersa in mezzo bicchiere d'acqua. Il bicchiere deve essere agitato di tanto in tanto, fino allo scioglimento della compressa (questo può richiedere fino a 20 minuti). La dispersione deve essere bevuta subito dopo che lo scioglimento è completato (cioè entro 60 minuti). Il bicchiere deve essere risciacquato con mezzo bicchiere di acqua, che deve anch'esso essere bevuto. La dispersione può anche essere somministrata attraverso un sondino nasogastrico o una gastrostomia.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.  
Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Quando si considera l'uso di Gefitinib Mylan per il trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico, è importante che la valutazione della mutazione dell'EGFR del tessuto tumorale sia effettuata per tutti i pazienti. Se un campione del tumore non è valutabile, allora può essere utilizzato il DNA tumorale circolante (ctDNA) ottenuto da un campione di sangue (plasma).

Devono essere usati solo test robusti, affidabili e sensibili con utilità dimostrata per la determinazione dello stato di mutazione dell'EGFR sul tessuto tumorale o ctDNA, questo al fine di evitare risultati falsi negativi o falsi positivi (vedere paragrafo 5.1).

### Malattia interstiziale polmonare (ILD)

Nell'1,3% dei pazienti trattati con gefitinib è stata osservata malattia interstiziale polmonare (ILD), che può insorgere in forma acuta e in alcuni casi risultare fatale (vedere paragrafo 4.8). Se i pazienti mostrano un peggioramento dei sintomi respiratori, come dispnea, tosse e febbre, il trattamento con Gefitinib Mylan deve essere interrotto e il paziente deve essere subito sottoposto ad accertamenti. Nel caso in cui la diagnosi di ILD sia confermata, il trattamento con Gefitinib Mylan deve essere interrotto e il paziente deve essere trattato in modo appropriato.

In uno studio giapponese caso-controllo di farmacoepidemiologia condotto su 3 159 pazienti con NSCLC trattati con gefitinib o chemioterapia con un follow-up di 12 settimane, sono stati identificati i

seguenti fattori di rischio per lo sviluppo di ILD (indipendentemente dal fatto che i pazienti avessero ricevuto Gefitinib Mylan o chemioterapia): fumo, performance status ridotto ( $PS \geq 2$ ), evidenza tomografica alla TC di riduzione del polmone normale ( $\leq 50\%$ ), diagnosi recente di NSCLC ( $< 6$  mesi), ILD pre-esistente, età avanzata ( $\geq 55$  anni) e malattia cardiaca concomitante. Un rischio aumentato di ILD con gefitinib rispetto alla chemioterapia è stato osservato prevalentemente durante le prime 4 settimane di trattamento (OR aggiustato 3,8; 95% IC da 1,9 a 7,7); quindi il rischio relativo era più basso (OR aggiustato 2,5; 95% IC da 1,1 a 5,8). Il rischio di mortalità nei pazienti che hanno sviluppato ILD con Gefitinib Mylan o chemioterapia è stato più alto nei pazienti con i seguenti fattori di rischio: fumo, evidenza tomografica alla TC di riduzione del polmone normale ( $\leq 50\%$ ), ILD pre-esistente, età avanzata ( $\geq 65$  anni) ed estese aderenze pleuriche ( $\geq 50\%$ ).

#### Epatotossicità e compromissione epatica

Sono state osservate alterazioni della funzionalità epatica (inclusi aumenti dell'alanina aminotransferasi, dell'aspartato aminotransferasi, della bilirubina), che si presentavano non comunemente come epatiti (vedere paragrafo 4.8).

Sono state riportate segnalazioni isolate di insufficienza epatica che in alcuni casi ha condotto ad esiti fatali.

Si raccomanda perciò di monitorare periodicamente la funzionalità epatica. Gefitinib deve essere utilizzato con cautela in presenza di alterazioni della funzionalità epatica da lievi a moderate. In caso di alterazioni gravi, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento.

È stato osservato che la compromissione della funzionalità epatica dovuta a cirrosi può indurre un aumento delle concentrazioni plasmatiche di gefitinib (vedere paragrafo 5.2).

#### Interazioni con altri medicinali

Gli induttori del CYP3A4 possono aumentare il metabolismo del gefitinib e diminuire le concentrazioni plasmatiche del gefitinib.

Pertanto, la somministrazione concomitante di induttori del CYP3A4 (ad es. fenitoina, carbamazepina, rifampicina, barbiturici o preparazioni medicinali contenenti l'erba di S. Giovanni/*Hypericum perforatum*) possono ridurre l'efficacia del trattamento e devono essere evitate (vedere paragrafo 4.5).

Nei singoli pazienti con genotipo CYP2D6 di lento metabolizzatore, il trattamento con un potente inibitore del CYP3A4 potrebbe portare ad un aumento dei livelli plasmatici di gefitinib. All'inizio del trattamento con un inibitore del CYP3A4, i pazienti devono essere strettamente monitorati per reazioni avverse a gefitinib (vedere paragrafo 4.5).

In alcuni pazienti in trattamento con warfarin insieme a gefitinib, sono stati riportati un aumento del International Normalized Ratio (INR) e/o eventi emorragici (vedere paragrafo 4.5). I pazienti in trattamento concomitante con warfarin e gefitinib devono essere monitorati regolarmente allo scopo di verificare variazioni del tempo di protrombina (PT) o dell'INR.

I medicinali che provocano un significativo e prolungato aumento del pH gastrico, come gli inibitori di pompa protonica e gli  $H_2$ -antagonisti, possono ridurre la biodisponibilità e le concentrazioni plasmatiche del gefitinib e, pertanto, diminuirne l'efficacia. Gli antiacidi, se assunti regolarmente in vicinanza temporale con la somministrazione di gefitinib, possono avere un effetto simile (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

I dati di studi clinici di fase II, in cui gefitinib e vinorelbina sono stati usati in concomitanza, indicano che gefitinib può esacerbare l'effetto neutropenico della vinorelbina.

#### Lattosio

Gefitinib Mylan contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

## Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## Ulteriori precauzioni per l'uso

I pazienti devono essere avvisati di consultare immediatamente il medico nel caso si manifestino diarrea grave o persistente, nausea, vomito o anoressia, in quanto questi disturbi possono portare a disidratazione. Questi sintomi devono essere trattati come indicato clinicamente (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti che presentano segni e sintomi indicanti cheratite quali insorgenza acuta o peggioramento di: infiammazione oculare, lacrimazione, sensibilità alla luce, visione offuscata, dolore oculare e/o arrossamento dell'occhio, devono essere indirizzati immediatamente ad uno specialista di oftalmologia.

Se viene confermata una diagnosi di cheratite ulcerativa, il trattamento con gefitinib deve essere interrotto, e se i sintomi non si risolvono, o se i sintomi si ripresentano alla reintroduzione di gefitinib, deve essere considerata l'interruzione definitiva.

In uno studio di fase I/II sull'uso di gefitinib e delle radiazioni nei pazienti pediatrici, con nuova diagnosi di glioma del tronco encefalico o di glioma maligno sopratentoriale non completamente resecato, sono stati riportati 4 casi (1 fatale) di emorragie del Sistema Nervoso Centrale (SNC) tra i 45 pazienti arruolati. Un ulteriore caso di emorragia del SNC è stato riportato in un bambino con un ependimoma in uno studio condotto solo con gefitinib. Un rischio aumentato di emorragia cerebrale nei pazienti adulti con NSCLC che ricevono gefitinib non è stato stabilito.

Casi di perforazione gastrointestinale sono stati riportati in pazienti in trattamento con gefitinib. Nella maggior parte dei casi questo è associato ad altri fattori di rischio, che includono medicinali concomitanti quali steroidi o FANS, anamnesi positiva per ulcera gastrointestinale, età, fumo o metastasi intestinali nelle sedi di perforazione.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Il metabolismo di gefitinib avviene attraverso l'isoenzima CYP3A4 (prevalentemente) del citocromo P450 e del CYP2D6.

### Principi attivi che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di gefitinib

Gli studi *in vitro* hanno mostrato che gefitinib è un substrato della glicoproteina-p (Pgp). I dati disponibili non suggeriscono alcuna conseguenza clinica di questa evidenza *in vitro*.

Le sostanze che inibiscono il CYP3A4 possono diminuire la clearance di gefitinib. La somministrazione concomitante con potenti inibitori dell'attività del CYP3A4 (ad esempio ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, inibitori delle proteasi, claritromicina, telitromicina) possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di gefitinib. L'aumento può essere clinicamente rilevante dal momento che le reazioni avverse sono correlate alla dose ed all'esposizione. L'aumento può essere maggiore in singoli pazienti con genotipo metabolizzatore lento del CYP2D6. Il pretrattamento con itraconazolo (un potente inibitore del CYP3A4) ha portato nei volontari sani ad un aumento dell'80% della AUC media di gefitinib. In situazioni di trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP3A4, il paziente deve essere attentamente monitorato per le reazioni avverse a gefitinib.

Non ci sono dati sul trattamento concomitante con inibitori del CYP2D6, ma potenti inibitori di questo enzima potrebbero causare un aumento di circa 2 volte delle concentrazioni plasmatiche di gefitinib nei metabolizzatori rapidi del CYP2D6 (vedere paragrafo 5.2). Se viene iniziato un trattamento concomitante con un potente inibitore del CYP2D6, il paziente deve essere attentamente monitorato per le reazioni avverse.

#### Principi attivi che possono diminuire le concentrazioni plasmatiche di gefitinib

Le sostanze che sono degli induttori dell'attività del CYP3A4 possono aumentare il metabolismo e diminuire le concentrazioni plasmatiche di gefitinib e quindi ridurre l'efficacia di gefitinib. Farmaci concomitanti che inducono il CYP3A4 (ad esempio fenitoina, carbamazepina, rifampicina, barbiturici o erba di S. Giovanni, *Hypericum perforatum*) devono essere evitati. Il pretrattamento con rifampicina (un potente induttore del CYP3A4) nei volontari sani ha ridotto l'AUC media di gefitinib dell'83% (vedere paragrafo 4.4).

Le sostanze che causano un innalzamento significativo e prolungato del pH gastrico possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di gefitinib e quindi ridurre l'efficacia di gefitinib. Alte dosi di antiacidi a breve durata d'azione possono avere un effetto simile se assunti con regolarità vicini al momento della somministrazione di gefitinib. Nei volontari sani, la somministrazione concomitante di gefitinib con ranitidina ad una dose che ha causato innalzamento prolungato del pH gastrico  $\geq 5$  ha causato una riduzione dell'AUC media del 47% (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### Principi attivi la cui concentrazione plasmatica può essere alterata da gefitinib

Studi *in vitro* hanno mostrato che gefitinib ha un limitato potenziale di inibizione del CYP2D6. In uno studio clinico in pazienti, gefitinib è stato co-somministrato con metoprololo (un substrato del CYP2D6). Questo è risultato in un aumento del 35% nell'esposizione a metoprololo. Tale incremento potrebbe potenzialmente essere rilevante per i substrati del CYP2D6 con stretto indice terapeutico. Quando si considera l'uso di substrati del CYP2D6 in associazione con gefitinib, è necessario prendere in considerazione una modifica della dose del substrato del CYP2D6, specialmente per i prodotti con una finestra terapeutica ristretta.

*In vitro* gefitinib inibisce la proteina trasportatrice BCRP, ma la rilevanza clinica di questa evidenza non è nota.

#### Altre interazioni potenziali

Episodi di innalzamento dell'INR e/o casi di sanguinamento sono stati riportati in alcuni pazienti che assumevano in concomitanza warfarin (vedere paragrafo 4.4).

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Donne potenzialmente fertili:

Le donne in età fertile devono essere avvisate di non iniziare una gravidanza durante la terapia.

#### Gravidanza

I dati relativi all'uso di gefitinib in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. Gefitinib Mylan non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

#### Allattamento

Non è noto se gefitinib sia secreto nel latte materno. Gefitinib e i metaboliti di gefitinib si accumulano nel latte di ratti femmine in allattamento (vedere paragrafo 5.3). Gefitinib è controindicato durante l'allattamento e pertanto l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con gefitinib (vedere paragrafo 4.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Durante il trattamento con gefitinib è stata riportata astenia. Pertanto, i pazienti che riscontrano questo sintomo devono essere prudenti nella guida e nell'uso di macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Nell'insieme dei dati aggregati degli studi clinici di fase III ISEL, INTEREST e IPASS (2.462 pazienti trattati con gefitinib), le reazioni avverse da farmaci (ADRs) più frequentemente riportate, verificatesi

in più del 20% dei pazienti, sono diarrea e reazioni cutanee (compresi: rash, acne, pelle secca e prurito). Le ADRs si verificano di solito entro il primo mese di terapia e sono generalmente reversibili. Circa l'8% dei pazienti ha riportato una reazione avversa grave (Criteri Comuni di Tossicità, (CTC) grado 3 o 4).

Circa il 3% dei pazienti ha interrotto la terapia a causa di una ADR.

La malattia interstiziale polmonare (ILD) si è verificata nell'1,3% dei pazienti, spesso in forma grave (grado CTC 3 – 4). Sono stati riportati casi con esito fatale.

#### Tabella delle reazioni avverse

Il profilo di sicurezza presentato in Tabella 1 si basa sul programma di sviluppo clinico e sull'esperienza derivante dalla commercializzazione di gefitinib. Nella tabella 1, le reazioni avverse sono state assegnate alle classi di frequenza sulla base, ove possibile, dell'incidenza delle segnalazioni di eventi avversi comparabili in un insieme di dati aggregati provenienti dagli studi clinici di fase III ISEL, INTEREST e IPASS (2.462 pazienti trattati con gefitinib).

Le frequenze dell'occorrenza degli effetti indesiderati sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 1 – Reazioni avverse**

<b>Reazioni avverse in base alla classificazione per organi, sistemi e frequenza</b>		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Anoressia, lieve o moderata (CT grado 1 o 2).
Patologie dell'occhio	Comune	Congiuntivite, blefarite e secchezza oculare*, principalmente lieve (grado CTC 1).
	Non comune	Erosione corneale, reversibile e talvolta associata a crescita aberrante delle ciglia.
		Cheratite (0,12%)
Patologie vascolari	Comune	Emorragia, come epistassi ed ematuria.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Malattia interstiziale polmonare (1,3%), spesso grave (grado CTC 3 4). Sono stati riportati casi con esito fatale.
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea, principalmente lieve o moderata (grado CTC 1 o 2).
		Vomito, principalmente lieve o moderato (grado CTC 1 o 2).
		Nausea, principalmente lieve (grado CTC 1).
		Stomatite, prevalentemente lieve (grado CTC 1).
	Comune	Disidratazione, secondaria a diarrea, nausea, vomito o anoressia.
		Bocca secca*, prevalentemente lieve (grado CTC 1).
	Non comune	Pancreatite
Perforazione gastrointestinale.		
Patologie epatobiliari	Molto comune	Innalzamento dell'alanina aminotrasferasi, principalmente da lieve a moderato.
	Comune	Innalzamento dell'aspartato aminotransferasi, principalmente da lieve a moderato.
		Innalzamento della bilirubina totale, principalmente da lieve a moderato.
	Non comune	Epatite**



Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Reazioni cutanee, principalmente un rash pustoloso lieve o moderato (grado CTC 1 o 2), talvolta pruriginoso con pelle secca, comprese fissurazioni cutanee, su una base eritematosa.
	Comune	Patologia delle unghie
		Alopecia
		Reazioni allergiche (1,1%), inclusi angioedema e orticaria.
	Non comune	Eritrodisestesia palmo-plantare
Raro	Patologie di natura bollosa inclusi necrosi epidermica tossica, sindrome di Stevens Johnson ed eritema multiforme.	
	Vasculite cutanea	
Patologie renali e urinarie	Comune	Aumenti asintomatici dei valori ematici della creatinina.
		Proteinuria
		Cistite
	Raro	Cistite emorragica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Astenia, prevalentemente lieve (grado CTC 1).
	Comune	Piressia

La frequenza delle reazioni avverse da farmaco correlate a valori di laboratorio fuori norma si basa su pazienti con un cambiamento rispetto al valore basale di 2 o più gradi di CTC nei relativi parametri di laboratorio.

\*Questa reazione avversa può verificarsi in associazione ad altre condizioni di secchezza (principalmente reazioni cutanee) osservate con gefitinib.

\*\*Questa reazione comprende segnalazioni isolate di insufficienza epatica che in alcuni casi ha avuto esito fatale.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### Malattia interstiziale polmonare (ILD)

Nello studio INTEREST, l'incidenza degli eventi di tipo ILD è stata l'1,4% (10) nei pazienti nel gruppo gefitinib verso l'1,1% (8) nei pazienti nel gruppo docetaxel. Un evento tipo ILD ha avuto esito fatale, e questo si è verificato in un paziente che riceveva gefitinib.

Nello studio ISEL, l'incidenza degli eventi di tipo ILD nella popolazione complessiva è stata approssimativamente dell'1% in entrambi i bracci di trattamento. La maggior parte degli eventi di tipo ILD riportati si era verificata in pazienti di etnia asiatica e l'incidenza della ILD fra i pazienti asiatici in trattamento con gefitinib e quelli che assumevano placebo è stata pari a circa il 3% ed il 4% rispettivamente. Un evento di tipo ILD ha avuto esito fatale e questo si è verificato in un paziente trattato con placebo.

In uno studio di sorveglianza post-marketing condotto in Giappone (3.350 pazienti), il tasso di eventi di tipo ILD riportato nei pazienti trattati con gefitinib è stato del 5,8%. La proporzione degli eventi tipo ILD con esito fatale è stata del 38,6%.

In uno studio clinico di fase III in aperto (IPASS) di confronto tra gefitinib e la doppietta chemioterapica carboplatino/paclitaxel come trattamento di prima linea in 1.217 pazienti condotto in Asia in pazienti selezionati con NSCLC avanzato, l'incidenza degli eventi di tipo ILD è stata del 2,6% nel braccio di trattamento con gefitinib e dell'1,4% nel braccio di trattamento con carboplatino/paclitaxel.

##### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

#### 4.9 Sovradosaggio

Non esiste un trattamento specifico in caso di sovradosaggio di gefitinib. Tuttavia, negli studi clinici di fase I, un numero limitato di pazienti è stato trattato con dosi giornaliere fino a 1000 mg. È stato notato un aumento della frequenza e della gravità di alcune reazioni avverse, principalmente diarrea e rash cutaneo. Le reazioni avverse associate a sovradosaggio dovrebbero essere trattate in base ai sintomi; in particolare, la diarrea grave deve essere trattata come indicato clinicamente. In uno studio, un numero limitato di pazienti è stato trattato settimanalmente con dosi comprese tra 1500 mg e 3500 mg. In questo studio l'esposizione ad gefitinib non è aumentata con l'incremento della dose, gli eventi avversi sono stati prevalentemente di intensità da moderata a grave e in linea con il noto profilo di sicurezza di gefitinib.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori della proteinchinasi, codice ATC: L01EB01

##### Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Il fattore di crescita dell'epidermide (EGF) ed il suo recettore (EGFR HER1; ErbB1) sono stati identificati come fattori chiave nel processo di crescita cellulare e di proliferazione per cellule normali e cancerose. La mutazione attivante l'EGFR all'interno di una cellula cancerosa è un fattore importante nel promuovere la crescita tumorale, bloccando l'apoptosi, aumentando la produzione di fattori angiogenetici e facilitando i processi di metastatizzazione.

Gefitinib è una piccola molecola che inibisce selettivamente la tirosin chinasi del fattore di crescita dell'epidermide ed è un trattamento efficace nei pazienti con tumori che esprimono mutazioni attivanti il dominio della tirosin chinasi dell'EGFR indipendentemente dalla linea di terapia. Nei pazienti con tumori negativi per la mutazione dell'EGFR non è stata osservata nessuna attività clinicamente rilevante.

Per le mutazioni attivanti dell'EGFR comuni (delezioni dell'Esone 19; L858R) ci sono dati robusti di risposta a sostegno della sensibilità al gefitinib; per esempio, un hazard ratio (HR) (IC 95%) di sopravvivenza libera da progressione di malattia di 0,489 (0,336; 0,710) per gefitinib vs. doppietta chemioterapica [WJTOG3405]. I dati di risposta al gefitinib sono più scarsi nei pazienti i cui tumori contengono le mutazioni meno comuni; i dati disponibili indicano che G719X, L861Q e S7681 sono mutazioni sensibilizzanti; e T790M da sola o inserzioni all'esone 20 da sole sono meccanismi di resistenza.

##### Resistenza

Gran parte dei tumori NSCLC con mutazioni sensibilizzanti dell'EGFR prima o poi sviluppano resistenza al trattamento con gefitinib, con un tempo mediano alla progressione di malattia di 1 anno. In circa il 60% dei casi, la resistenza è associata ad una mutazione T790M secondaria, per la quale gli EGFR TKI che hanno come bersaglio la T790M possono essere considerati una opzione nella successiva linea di trattamento. Altri potenziali meccanismi di resistenza che sono stati riportati a seguito del trattamento con agenti bloccanti il segnale dell'EGFR includono: meccanismi di elusione del segnale come amplificazione dei geni HER2 e MET e mutazioni di PIK3CA. Il passaggio fenotipico a carcinoma polmonare a piccole cellule è stato riportato nel 5 – 10% dei casi.

##### DNA tumorale circolante (ctDNA)

Nello studio IFUM, lo stato mutazionale è stato valutato nel tessuto tumorale e nei campioni di ctDNA derivati dal plasma, utilizzando il kit Therascreen EGFR RGQ PCR (Qiagen). Sia il ctDNA che i

campioni di tessuto tumorale sono stati valutati in 652 pazienti dei 1 060 sottoposti a screening. Il tasso di risposta obiettiva (ORR, objective response rate) in quei pazienti che erano positivi per la mutazione sia nel tessuto tumorale che nel ctDNA è stato del 77% (95% IC: 66% a 86%); in quelli che erano positivi per la mutazione soltanto nel tessuto tumorale è stato del 60% (IC 95%: 44% a 74%).

**Tabella 2 - Riassunto dello stato mutazionale basale nei campioni di tessuto tumorale e di ctDNA in tutti i pazienti sottoposti a screening valutabili per entrambi i campioni**

Misura	Definizione	IFUM Percentuale % (IC)	IFUM N
Sensibilità	Percentuale di tumori M+ che risultano M+ con il ctDNA	65,7 (55,8, 74,7)	105
Specificità	Percentuale di tumori M- che risultano M- con il ctDNA	99,8 (99,0, 100,0)	547

Questi dati sono in linea con quelli dell'analisi esplorativa pre-pianificata del sottogruppo giapponese nell'IPASS (Goto 2012). In tale studio è stato utilizzato il ctDNA derivato dal siero, non dal plasma, per l'analisi della mutazione dell'EGFR, usando l'EGFR Mutation Test Kit (DxS) (N=86). Nello studio, la sensibilità è stata del 43,1%, la specificità del 100%.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### *Trattamento di prima linea*

Lo studio clinico randomizzato di fase III in prima linea IPASS è stato condotto in Asia<sup>1</sup> in pazienti con NSCLC avanzato (stadio IIIB o IV) con istologia di adenocarcinoma che erano ex fumatori lievi (non più fumatori da  $\geq 15$  anni e fumatori di  $\leq 10$  pacchetti/anno) o che non avevano mai fumato (vedere Tabella 3).

<sup>1</sup>Cina, Hong Kong, Indonesia, Giappone, Malesia, Filippine, Singapore, Taiwan e Thailandia.

**Tabella 3 - Risultati di efficacia di gefitinib verso carboplatino/paclitaxel nello studio IPASS**

Popolazione	N	Tasso di risposte obiettive e IC al 95% per differenza tra i trattamenti <sup>a</sup>	Endpoint primario Sopravvivenza libera da progressione (PFS) <sup>a,b</sup>	Sopravvivenza globale <sup>a,b</sup>
Totale	1 217	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
Mutazione dell'EGFR positiva	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
Mutazione dell'EGFR negativa	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
Mutazione dell'EGFR non nota	780	43,3% vs 29,2% [7,3%, 20,6%]	HR 0,68 [0,58 a 0,81] 6,6 m vs 5,8 m p<0,0001	HR 0,82 [0,70 a 0,96] 18,9 m vs. 17,2 m

a I valori presentati sono per gefitinib verso carboplatino/paclitaxel.

b "m" corrisponde alle mediane in mesi. I numeri tra le parentesi quadre sono l'intervallo di confidenza al 95% per HR

N Numero di pazienti randomizzati.

HR Hazard ratio (hazard ratios <1 a favore di gefitinib)

I risultati della qualità di vita differivano in base allo stato di mutazione dell'EGFR. Nei pazienti con mutazione positiva dell'EGFR, un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con gefitinib ha avuto un miglioramento della qualità di vita e dei sintomi del tumore polmonare rispetto a carboplatino/paclitaxel (vedere Tabella 4).

**Tabella 4 - Risultati di qualità della vita per gefitinib verso carboplatino/paclitaxel nello studio IPASS**

Popolazione	N	Tasso di miglioramento alla scala FACT-L di QoL <sup>a</sup> %	Tasso di miglioramento alla scala dei sintomi <sup>a</sup> %
Totale	1 151	(48,0% vs 40,8%) p=0,0148	(51,5% vs 48,5%) p=0,3037
Mutazione dell'EGFR positiva	259	(70,2% vs 44,5%) p<0,0001	(75,6% vs 53,9%) p=0,0003
Mutazione dell'EGFR negativa	169	(14,6% vs 36,3%) p=0,0021	(20,2% vs 47,5%) p=0,0002

I risultati di esito indice dello studio supportavano i risultati di qualità di vita misurata con le scale FACT-L e LCS

- a I valori presentati sono per gefitinib verso carboplatino/paclitaxel.  
 N Numero di pazienti valutabili per le analisi sulla qualità di vita.  
 QoL *Quality of life* (Qualità di vita).  
 FACT L *Functional assessment of cancer therapy-lung*.  
 LCS *Lung cancer subscale*.

Nello studio IPASS, gefitinib si è dimostrato superiore in termini di PFS, ORR, QoL e attenuazione dei sintomi, senza alcuna differenza significativa nella sopravvivenza globale rispetto al carboplatino/paclitaxel in pazienti precedentemente non trattati, con NSCLC localmente avanzato o metastatico, con mutazione attivante dell'EGFR-tirosin chinasi.

#### Pazienti pretrattati

Lo studio randomizzato di fase III INTEREST è stato condotto nei pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico, precedentemente trattati con chemioterapia a base di platino. Nella popolazione totale non è stata osservata nessuna differenza statisticamente significativa tra gefitinib e docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) nella sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da progressione e tasso di risposte obiettive (vedere Tabella 5).

**Tabella 5 - Risultati di efficacia per gefitinib verso docetaxel nello studio INTEREST**

Popolazione	N	Tasso di risposte obiettive e IC al 95% per differenza tra i trattamenti <sup>a</sup>	Sopravvivenza libera da progressione <sup>a,b</sup>	Endpoint primario sopravvivenza globale <sup>a,b</sup>
Totale	1 466	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
Mutazione dell'EGFR positiva	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
Mutazione dell'EGFR negativa	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

Asiatici	323	19,7% vs 8,7% [3,1%, 19,2%]	HR 0,83 [0,64, 1,08] 2,9 m vs 2,8 m	HR 1,04 [0,80, 1,35] 10,4 m vs 12,2 m
			p=0,1746	p=0,7711
Non-Asiatici	1 143	6,2% vs 7,3% [-4,3%, 2,0%]	HR 1,12 [0,98, 1,28] 2,0 m vs 2,7 m	HR 1,01 [0,89, 1,14] 6,9 m vs 6,9 m
			p=0,1041	p=0,9259

a I valori presentati sono per gefitinib verso docetaxel.

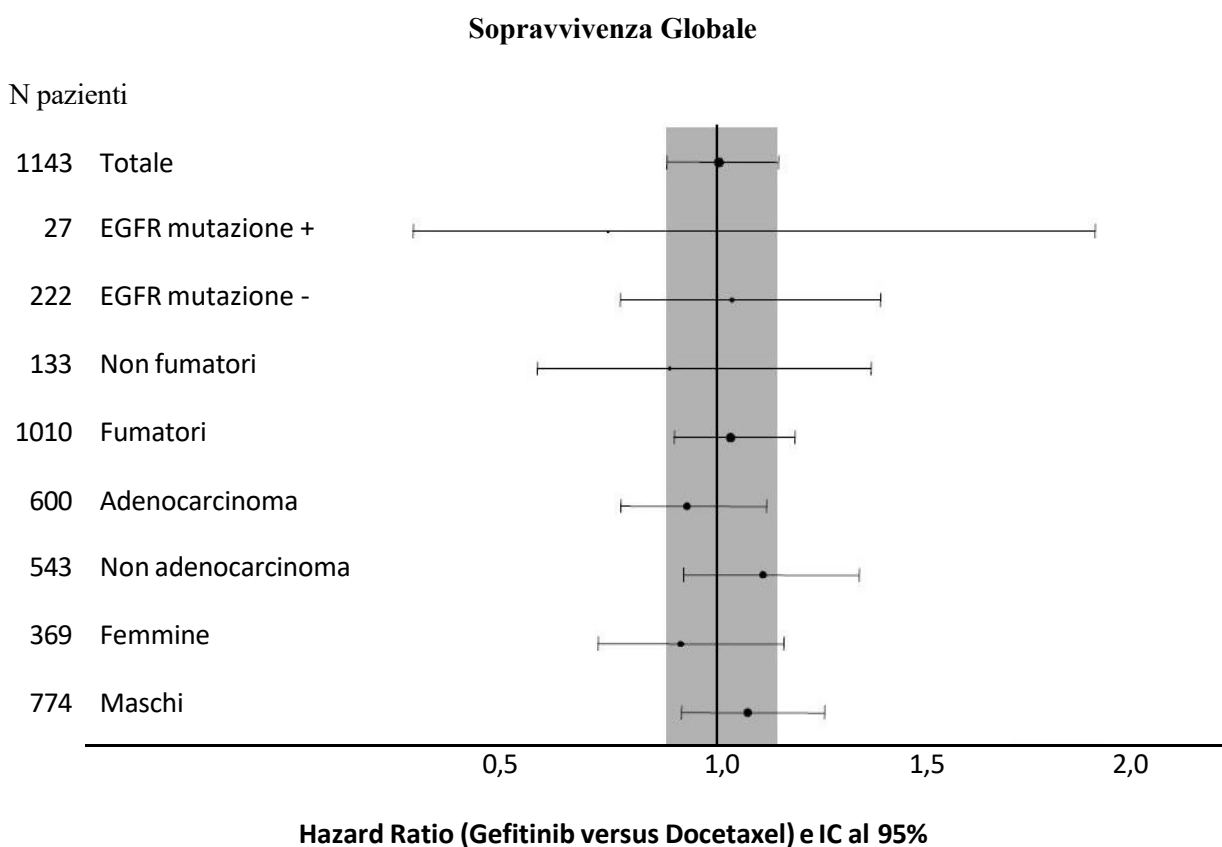
b "m" corrisponde alle mediane in mesi. I numeri tra le parentesi quadre sono l'intervallo di confidenza al 96% per l'HR della sopravvivenza globale nella popolazione totale, mentre i restanti valori rappresentano l'intervallo di confidenza al 95% per l'HR

c Intervallo di confidenza interamente al di sotto del margine di non inferiorità di 1,154

N Numero di pazienti randomizzati.

HR Hazard ratio (hazard ratios <1 a favore di gefitinib)

**Figure 1 e 2 – Risultati di efficacia nei sottogruppi di pazienti non asiatici nello studio INTEREST (N pazienti = numero di pazienti randomizzati)**

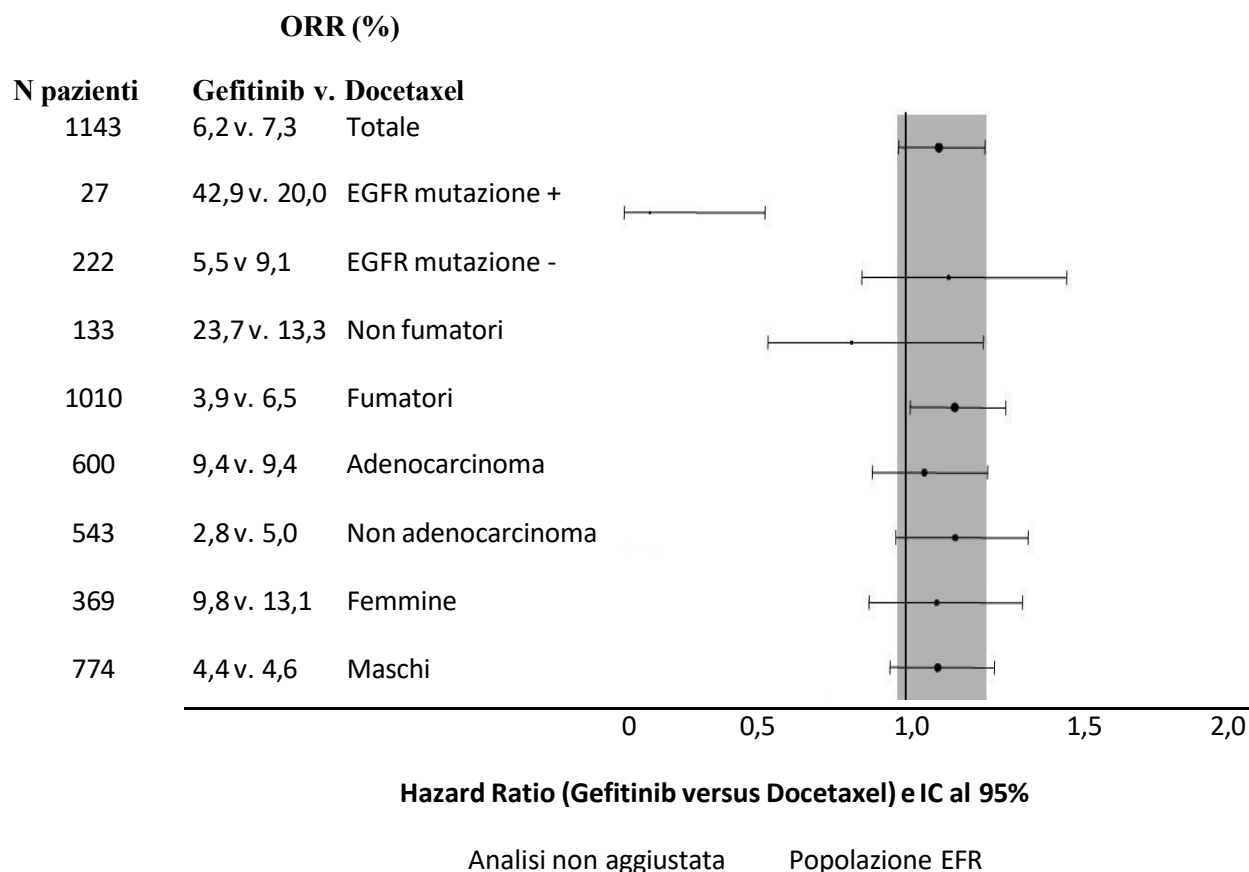


Analisi non aggiustata

Popolazione PP per fattori clinici

Popolazione ITT per biomarcatori

## Sopravvivenza libera da progressione



Lo studio randomizzato di fase III ISEL è stato condotto in pazienti con NSCLC avanzato che avevano ricevuto precedentemente uno o due trattamenti chemioterapici e che erano refrattari o intolleranti al trattamento più recente. Gefitinib associato alla migliore terapia di supporto è stato confrontato con placebo associato alla miglior terapia di supporto. Gefitinib non ha prolungato la sopravvivenza nella popolazione globale. I risultati di sopravvivenza sono risultati essere diversi in base allo status di fumatore e all'etnia (vedere Tabella 6).

**Tabella 6 - Risultati di efficacia per gefitinib verso docetaxel nello studio ISEL**

Popolazione	N	Tasso di risposte obiettive e IC al 95% per differenza tra i trattamenti <sup>a</sup>	Tempo al fallimento del trattamento <sup>a,b</sup>	EndPoint primario sopravvivenza globale <sup>a,b,c</sup>
Totale	1 692	8,0% vs 1,3% [4,7%, 8,8%]	HR 0,82 [0,73, 0,92] 3,0 m vs 2,6 m p=0,0006	HR 0,89 [0,77, 1,02] 5,6 m vs 5,1 m p=0,0871
Mutazione dell'EGFR positiva	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
Mutazione dell'EGFR negativa	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

Non fumatori	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
Fumatori	1 317	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
Asiaticid	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
Non-Asiatici	1 350	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 I valori presentati sono per gefitinib verso placebo.

b "m" corrisponde alle mediane in mesi. I numeri tra le parentesi quadre sono l'intervallo di confidenza al 95% per HR.

c Test log-rank stratificato per la popolazione totale; altrimenti modello dei rischi proporzionali di cox.

d L'etnia Asiatica esclude i pazienti di origine Indiana e si riferisce all'origine razziale di un gruppo di pazienti e non necessariamente al loro luogo di nascita.

N Numero di pazienti randomizzati.

NC Non calcolato per l'HR della sopravvivenza globale poiché il numero di eventi è troppo piccolo.

NR Non raggiunto.

HR Hazard ratio (hazard ratios <1 a favore di gefitinib).

Lo studio IFUM era uno studio a singolo braccio, multicentrico condotto in pazienti Caucasic (n=106) con NSCLC positivo alla mutazione attivante e sensibilizzante dell'EGFR per confermare che l'attività di gefitinib è simile in popolazioni Caucasiche e Asiatiche. L'ORR secondo la valutazione degli sperimentatori è stato del 70% e il valore mediano della PFS è stato di 9,7 mesi. Questi dati sono simili a quelli riportati nello studio IPASS.

#### Stato mutazionale dell'EGFR e caratteristiche cliniche

Le caratteristiche cliniche non fumatore, istologia di adenocarcinoma, e sesso femminile sono state osservate essere predittori indipendenti dello stato di mutazione dell'EGFR positiva in un'analisi multivariata di 786 pazienti caucasic dagli studi con gefitinib\* (vedere Tabella 7). Anche i pazienti asiatici hanno un'incidenza più alta di tumori con mutazione positiva dell'EGFR.

**Tabella 7 – Riassunto delle analisi multivariate di regressione logistica per identificare i fattori indipendentemente predittivi della presenza della mutazione EGFR in 786 pazienti caucasic\***

Fattori predittivi della presenza della mutazione dell'EGFR	valore p	Odds della mutazione dell'EGFR	Valore predittivo positivo (il 9,5% della popolazione globale è positivo alla mutazione dell'EGFR (M+))
Stato di fumatore	<0,0001	6,5 volte più alto nei non fumatori rispetto ai fumatori	28/70 (40%) dei non fumatori sono M+. 47/716 (7%) dei fumatori sono M+.
Istologia	<0,0001	4,4 volte più alto nell'adenocarcinoma che nel non-adenocarcinoma	63/396 (16%) dei pazienti con istologia di adenocarcinoma sono M+. 12/390 (3%) dei pazienti con istologia di non-adenocarcinoma sono M+.

Sesso	0,0397	1,7 volte più alto nelle femmine che nei maschi	40/235 (17%) delle femmine sono M+. 35/551 (6%) dei maschi sono M+.
-------	--------	---	--

\*dai seguenti studi: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale di gefitinib, l'assorbimento è moderatamente lento e il picco di concentrazione plasmatica di gefitinib si ottiene tipicamente da 3 a 7 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta media è del 59% nei pazienti affetti da tumore. L'esposizione a gefitinib non risulta alterata in modo significativo dal cibo. In una sperimentazione in volontari sani, in cui il pH gastrico è stato mantenuto sopra a 5, l'esposizione a gefitinib è risultata ridotta del 47%, probabilmente dovuta ad una insufficiente solubilità del gefitinib nello stomaco (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### Distribuzione

Gefitinib ha un valore medio di distribuzione allo stato stazionario di 1 400 L che indica un'estesa distribuzione nei tessuti. Il legame alle proteine plasmatiche è pari a circa al 90%. Gefitinib si lega all'albumina sierica e all'alfa-1 glicoproteina acida.

I dati *in vitro* indicano che gefitinib è un substrato per la proteina di trasporto della membrana P-gp.

### Biotrasformazione

I dati *in vitro* indicano che il CYP3A4 e CYP2D6 sono i principali isoenzimi del P450 coinvolti nel metabolismo ossidativo di gefitinib.

Studi *in vitro* hanno mostrato che gefitinib ha un limitato potenziale di inibizione del CYP2D6. Gefitinib non mostra effetti di induzione enzimatica negli studi su animali né inibizione significativa (*in vitro*) di qualunque altro enzima del citocromo P450.

Gefitinib è metabolizzato estensivamente nell'uomo. Sono stati completamente identificati cinque metaboliti nelle escrezioni e 8 metaboliti nel plasma. Il principale metabolita identificato è l'O-desmetil gefitinib, che è 14 volte meno potente del gefitinib nell'inibire la crescita cellulare stimolata dall'EGFR e non ha effetti inibitori sulla crescita tumorale nei topi. Si ritiene pertanto improbabile che contribuisca all'attività clinica di gefitinib.

È stato dimostrato *in vitro* che la formazione di O-desmetil gefitinib avviene via CYP2D6. Il ruolo del CYP2D6 nella clearance metabolica di gefitinib è stato valutato in uno studio clinico in volontari sani genotipizzati per lo stato di CYP2D6. Nei metabolizzatori lenti non sono stati prodotti livelli misurabili di O-desmetil gefitinib. I livelli di esposizione a gefitinib, raggiunti sia nel gruppo dei metabolizzatori rapidi sia in quello dei lenti, sono stati ampi e sovrapponibili, ma l'esposizione media a gefitinib è stata 2 volte maggiore nel gruppo dei metabolizzatori lenti. Le esposizioni medie più elevate che potrebbero essere raggiunte da individui con CYP2D6 inattivo potrebbero essere clinicamente rilevanti, in quanto gli effetti avversi sono correlati alla dose e all'esposizione.

### Eliminazione

Gefitinib è escreto principalmente come metabolita per via fecale, con l'eliminazione renale di gefitinib e metaboliti che riguarda meno del 4% della dose somministrata.

La clearance plasmatica totale di gefitinib è di circa 500 mL/min e l'emivita terminale media è di 41 ore nei pazienti affetti da tumore. La somministrazione di gefitinib una volta al giorno risulta in un accumulo da 2 a 8 volte con esposizioni allo stato stazionario raggiunte dopo 7 – 10 dosi. Allo stato stazionario, le concentrazioni di plasma circolanti sono tipicamente mantenute entro un intervallo da 2 a 3 volte superiore a quelle dell'intervallo posologico di 24 ore.



### Popolazioni speciali

Da analisi di dati farmacocinetici di popolazione in pazienti affetti da tumore non sono state identificate correlazioni tra il valore minimo previsto di concentrazione allo stato stazionario e l'età, il peso corporeo, il sesso, l'etnia o la clearance della creatinina del paziente (oltre 20 mL/min).

### Compromissione epatica

In uno studio di fase I in aperto che prevedeva la somministrazione di una dose singola di 250 mg in pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o grave dovuta a cirrosi (secondo la classificazione di Child-Pugh), si è manifestato un aumento dell'esposizione in tutti i gruppi rispetto al gruppo di controllo dei sani. È stato osservato un incremento medio di 3,1 volte dell'esposizione a gefitinib nei pazienti con compromissione epatica moderata e grave. Nessuno dei pazienti era affetto da tumore, tutti erano affetti da cirrosi ed alcuni da epatite. Questo aumento nell'esposizione può essere di rilevanza clinica, in quanto gli effetti indesiderati sono correlati alla dose e all'esposizione a gefitinib.

Gefitinib è stato valutato in una sperimentazione clinica condotta in 41 pazienti con tumori solidi e funzionalità epatica normale o compromissione epatica moderata o grave (classificata in base ai valori basali dei gradi del Common Toxicity Criteria per AST, fosfatasi alcalina e bilirubina) dovuta a metastasi epatiche. È stato dimostrato che dopo una somministrazione giornaliera di 250 mg di gefitinib, il tempo per raggiungere lo stato stazionario, la clearance plasmatica totale ( $C_{\max SS}$ ) e l'esposizione allo stato stazionario ( $AUC_{24SS}$ ) sono risultati simili per i gruppi con funzione epatica normale e moderatamente compromessa. I dati relativi a 4 pazienti con disfunzione epatica grave dovuta a metastasi epatiche hanno suggerito che le esposizioni allo stato stazionario anche in questi pazienti sono simili a quelle nei pazienti con normale funzionalità epatica.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica, sono state le seguenti:

- Atrofia dell'epitelio corneale e translucenza corneale
- Necrosi renale papillare
- Necrosi epatocellulare e infiltrazione sinusoidale di macrofagi eosinofili.

I dati degli studi non-clinici (*in vitro*) indicano che gefitinib potrebbe inibire il processo di ripolarizzazione del potenziale d'azione cardiaco (ad es. intervallo QT). L'esperienza clinica non ha mostrato un'associazione causale fra prolungamento dell'intervallo QT e gefitinib.

Una riduzione della fertilità femminile è stata osservata nel ratto alla dose di 20 mg/kg/die.

Gli studi pubblicati hanno mostrato che topi geneticamente modificati, privi dell'espressione di EGFR, mostrano difetti di sviluppo, correlati all'immaturità dell'epitelio in una varietà di organi compresa la pelle, il tratto gastrointestinale ed il polmone. Quando gefitinib era somministrato ai ratti durante l'organogenesi, non vi erano effetti sullo sviluppo embrionofetale alla dose più alta (30 mg/kg/die), tuttavia nel coniglio sono state osservate riduzioni di peso fetale a 20 mg/kg/die e oltre. In ambedue le specie non vi erano malformazioni indotte dal medicinale. Quando somministrato ai ratti durante la gestazione ed il parto, vi era una riduzione della sopravvivenza dei cuccioli alla dose di 20 mg/kg/die.

A seguito di somministrazione orale di gefitinib marcato con C-14 a ratti allattati 14 giorni dopo il parto, le concentrazioni di radioattività nel latte erano 11 – 19 volte più alte che nel sangue.

Gefitinib non ha mostrato potenziale genotossico.

Uno studio di carcinogenesi a 2 anni nei ratti, solo alla dose più elevata (10 mg/kg/die), ha mostrato un aumento piccolo, ma statisticamente significativo, dell'incidenza di adenomi epatocellulari sia nei ratti maschi sia nei ratti femmina ed emangiosarcomi dei linfonodi mesenterici nei ratti femmina. Gli adenomi epatocellulari sono stati rilevati anche in uno studio di carcinogenesi a 2 anni nei topi, che ha dimostrato un piccolo aumento dell'incidenza di questo effetto nei topi maschi a metà dose, e sia nei

topi maschi che femmine alla dose più alta. Gli effetti hanno raggiunto significatività statistica nei topi femmina, ma non nei maschi.

Ai livelli senza effetto, sia nei topi che nei ratti non c'era nessun margine nell'esposizione clinica. La rilevanza clinica di questi risultati non è nota.

I risultati di uno studio di fototossicità *in vitro* hanno dimostrato che gefitinib può avere potenziale fototossicità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina (101)

Crospovidone (Tipo A)

Povidone (K30)

Sodio lauril solfato

Magnesio stearato

#### Rivestimento della compressa

Alcool polivinilico (E1203)

Macrogol 4000 (E1521)

Talco (E553b)

Titanio diossido (E171)

Ossido di ferro rosso (E172)

Ossido di ferro giallo (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/PVDC/Alluminio in astucci contenenti 30 compresse rivestite con film.

Blister monodose perforato in PVC/PVDC/Alluminio in astucci contenenti 30 x 1 compresse rivestite con film.

I blister possono essere avvolti in sacchetti di alluminio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 27 settembre 2018  
Data del rinnovo più recente:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA DI CARTONE**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Gefitinib Mylan 250 mg compresse rivestite con film  
gefitinib

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 250 mg di gefitinib.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio monoidrato. Per maggiori informazioni leggere il foglio illustrativo.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

30 compresse rivestite con film  
30×1 compresse rivestite con film

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.



**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

gefitinib mylan 250 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN



**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**ASTUCCIO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Gefitinib Mylan 250 mg compresse rivestite con film  
gefitinib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Gefitinib Mylan 250 mg compresse rivestite con film  
gefitinib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER MONODOSE PERFORATO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Gefitinib Mylan compresse da 250 mg  
gefitinib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**

### **Gefitinib Mylan 250 mg compresse rivestite con film** gefitinib

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perchè contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Gefitinib Mylan e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Gefitinib Mylan
3. Come prendere Gefitinib Mylan
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Gefitinib Mylan
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Gefitinib Mylan e a cosa serve**

Gefitinib Mylan contiene il principio attivo gefitinib che blocca una proteina chiamata “recettore del fattore di crescita epidermoidale” (EGFR). Questa proteina è coinvolta nella crescita e nella diffusione delle cellule tumorali.

Gefitinib Mylan è utilizzato per il trattamento degli adulti con cancro polmonare non a piccole cellule. Questo cancro è una malattia nella quale si formano cellule maligne (cancro) nel tessuto del polmone.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Gefitinib Mylan**

##### **Non prenda Gefitinib Mylan:**

- se è allergico a gefitinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se sta allattando con latte materno.

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Gefitinib Mylan

- se ha mai avuto qualche altro problema polmonare. Alcuni problemi polmonari possono peggiorare durante il trattamento con Gefitinib Mylan.
- se ha mai avuto problemi di fegato.
- Se ha mai avuto problemi allo stomaco (perforazione gastrointestinale).

Informi immediatamente il medico se avverte disidratazione o problemi agli occhi durante l'assunzione di questo medicinale (vedere paragrafo 4).

##### **Bambini e adolescenti**

Gefitinib Mylan non è indicato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni.

##### **Altri medicinali e Gefitinib Mylan**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno dei seguenti medicinali poiché

possono avere un effetto sul modo di funzionare di gefitinib:

- Fenitoina o carbamazepina (per l'epilessia).
- Rifampicina (per la tubercolosi).
- Itraconazolo (per infezioni da funghi).



- Barbiturici (un tipo di medicina utilizzata per problemi del sonno).
- Rimedi di erboristeria contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*, utilizzata per la depressione e l'ansia).
- Inibitori di pompa protonica, antagonisti H<sub>2</sub> e antiacidi (per ulcere, indigestioni, bruciori e per ridurre l'acidità nello stomaco).
- Warfarin (un anticoagulante orale così chiamato per la prevenzione dei coaguli del sangue). Se sta usando un farmaco contenente questo principio attivo, il medico potrà avere bisogno di sottoporla ad esami del sangue più spesso.

Se una delle predette condizioni riguarda il suo caso, o se ha dei dubbi, consulti il medico o il farmacista prima di prendere Gefitinib Mylan.

### **Gravidanza e allattamento**

Consulti il medico se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno.

Si raccomanda di evitare di iniziare una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale perché potrebbe nuocere al bambino.

Non assuma Gefitinib Mylan se sta allattando con latte materno. Questo è per la sicurezza del bambino.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Può sentirsi debole durante il trattamento con questo medicinale. Se questo accade, non deve guidare veicoli né utilizzare strumenti o macchinari.

### **Gefitinib Mylan contiene lattosio**

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

### **Gefitinib Mylan contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## **3. Come prendere Gefitinib Mylan**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

- La dose raccomandata è una compressa da 250 mg al giorno.
- Prenda la compressa circa alla stessa ora ogni giorno.
- La compressa deve essere deglutita con dell'acqua, con o senza cibo.
- Non prenda antiacidi (per ridurre i livelli di acidità del suo stomaco) 2 ore prima o 1 ora dopo aver preso Gefitinib Mylan.

Se ha difficoltà ad inghiottire la compressa, la sciolga in mezzo bicchiere di acqua naturale (non frizzante). Non usi altri liquidi. Non frantumi la compressa. Ruoti il bicchiere con l'acqua fino a quando la compressa si sarà sciolta. Questo può richiedere fino a 20 minuti. Beva subito il liquido. Per assicurarsi di aver bevuto tutto il medicinale, sciacqui il bicchiere molto bene con mezzo bicchiere d'acqua e beva tutto.

### **Se prende più Gefitinib Mylan di quanto deve**

Se ha preso più compresse di quanto deve, si rivolga immediatamente ad un medico o a un farmacista.

### **Se dimentica di prendere Gefitinib Mylan**

Che cosa fare se dimentica di prendere una compressa, dipende da quanto manca alla prossima dose.

- Se mancano 12 ore o più prima della prossima dose: prenda la compressa dimenticata non appena se ne ricorda. Poi prenda la dose successiva come al solito.
- Se mancano meno di 12 ore prima della prossima dose: salti la compressa dimenticata. Poi prenda la prossima compressa alla solita ora.

Non prenda una dose doppia (due compresse contemporaneamente) per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Informi immediatamente il medico se nota la comparsa di uno dei seguenti effetti indesiderati – potrebbe avere bisogno di cure mediche urgenti:**

- Reazioni allergiche (comune), particolarmente se i sintomi includono gonfiore della faccia, delle labbra, della lingua o della gola, difficoltà a deglutire, orticaria e respirazione difficoltosa.
- Grave mancanza di respiro o improvviso peggioramento della mancanza di respiro, con possibile tosse o febbre. Ciò potrebbe significare che ha un'infezione dei polmoni chiamata "malattia interstiziale polmonare". Questa può verificarsi in 1 paziente su 100 circa che assume gefitinib e può essere pericolosa per la vita.
- Gravi reazioni cutanee (raro) che interessano ampie aree del corpo. I sintomi possono includere rossore, dolore, ulcere, vesciche e desquamazione della pelle. Possono essere interessati anche labbra, naso, occhi e genitali.
- Disidratazione (comune) causata da diarrea persistente o grave, vomito (malessere), nausea (sensazione di malessere) o perdita dell'appetito.
- Problemi agli occhi (non comune), come dolore, rossore, lacrimazione, sensibilità alla luce, alterazioni della vista o crescita delle ciglia verso l'interno. Ciò potrebbe significare la presenza di un'ulcera sulla superficie dell'occhio (cornea).

**Informi il medico appena possibile se nota la comparsa di uno dei seguenti effetti indesiderati:**

**Molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Diarrea.
- Vomito.
- Nausea.
- Reazioni cutanee come rash acneiforme, talvolta con prurito e pelle secca e/o screpolata.
- Perdita di appetito.
- Debolezza.
- Bocca arrossata o dolorante.
- Aumento di un enzima epatico noto come alanina aminotransferasi negli esami del sangue; se troppo alto, il medico potrebbe dirle di interrompere il trattamento con questo medicinale.

**Comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Bocca secca.
- Occhi secchi, rossi o che prudono.
- Palpebre rosse e doloranti.
- Problemi alle unghie.
- Perdita di capelli.
- Febbre.
- Sanguinamenti (come sangue dal naso o sangue nelle urine).
- Presenza di proteine nelle urine (evidenziata dall'esame delle urine).
- Aumento della bilirubina e di un altro enzima del fegato noto come aspartato aminotransferasi negli esami del sangue; se troppo elevati, il medico potrebbe dirle di interrompere il trattamento con questo medicinale.

- Aumento dei livelli di creatinina negli esami del sangue (correlati alla funzione renale).
- Cistite (sensazione di bruciore durante l'emissione di urina e bisogno frequente ed urgente di urinare).

**Non comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Infiammazione del pancreas. I segni comprendono dolore molto intenso nella parte superiore dell'area dello stomaco e forte nausea e vomito.
- Infiammazione del fegato. I sintomi possono comprendere una sensazione generale di malessere, con o senza ittero (ingiallimento della pelle e degli occhi). Questo è un effetto indesiderato non comune; tuttavia, alcuni pazienti sono deceduti a causa di questo evento.
- Perforazione gastrointestinale.
- Reazione della pelle sui palmi delle mani e sulle piante dei piedi che include formicolio, intorpidimento, dolore, gonfiore o arrossamento (nota come eritrodisestesia palmo-plantare o sindrome della mano e del piede).

**Rari** (possono interessare fino a 1 persona su 1 000)

- Infiammazione dei vasi sanguigni della pelle. Ciò può provocare l'insorgenza di lividi o chiazze di eritema che non scompaiono alla pressione sulla pelle.
- Cistite emorragica (sensazione di bruciore durante l'emissione di urina e bisogno frequente ed urgente di urinare con presenza di sangue nelle urine).

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Gefitinib Mylan**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola o sull'astuccio dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Gefitinib Mylan**

- Il principio attivo è gefitinib. Ogni compressa rivestita con film contiene 250 mg di gefitinib.
- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina (101), crospovidone (tipo A), povidone (K30), sodio laurilsolfato, magnesio stearato nel nucleo delle compresse. Il rivestimento della compressa contiene alcool polivinilico (E1203), macrogol 4000 (E1521), talco (E553b), titanio diossido (E171), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro giallo (E172).

### **Descrizione dell'aspetto di Gefitinib Mylan e contenuto della confezione**

Le compresse di Gefitinib Mylan sono compresse rivestite con film, marroni, rotonde biconvesse, delle dimensioni di circa 11,1 mm × 5,6 mm, con il numero "250" impresso su un lato e lisce sull'altro.

Vengono commercializzate in blister di PVC/PVDC/Alluminio, in confezioni da 30 compresse rivestite con film o in blister monodose perforato, in confezioni da 30×1 compresse rivestite con film. I blister possono essere avvolti in sacchetti di alluminio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

**Produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**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

**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.  
Simi: +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

**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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.