

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Gefitinib Mylan 250 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 250 mg gefitinibo (*gefitinibum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 161 mg laktozės (monohidrato pavidalo).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Rudos, apvalios, abipus išgaubtos plėvele dengtos tabletės, kurių dydis yra maždaug 11,1 mm × 5,6 mm ir vienoje pusėje pažymėtos „250“, kita pusė – lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusių pacientų lokaliai progresavusio arba metastazavusio nesmulkiaūstelinio plaučių vėžio, turinčio EAFR TK tirozinkinazę aktyvinančių mutacijų, monoterapija (žr. 4.4 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Gefitinib Mylan turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis gydymo vaistiniais preparatais nuo vėžio patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama Gefitinib Mylan dozė – viena 250 mg tabletė 1 kartą per parą. Užmirštą dozę pacientas turi išgerti iš karto prisiminęs. Vis dėlto jeigu iki laiko kitai dozei gerti liko mažiau kaip 12 val., praleistosios reikia nevartoti. Taip pat negalima gerti dvigubos dozės (t. y. dviejų dozių iš karto) norint kompensuoti praleistą dozę.

CYP2D6 lėtiems metabolizuotojams

Lėto CYP2D6 metabolizmo genotipo pacientams dozės specifiškai koreguoti nereikia, tačiau juos reikia atidžiai stebėti dėl galimų nepageidaujamų reiškinų (žr. 5.2 skyrių).

Dozės koregavimas dėl toksinio poveikio

Pacientams, kurie blogai toleruoja viduriavimą arba nepageidaujamas odos reakcijas, gali padėti trumpas (iki 14 dienų) šio vaistinio preparato vartojimo nutraukimas, po kurio vėl vartojama 250 mg dozė (žr. 4.8 skyrių). Jeigu ir po trumpo vartojimo nutraukimo pacientas negali toleruoti šio vaistinio preparato, reikia nutraukti gefitinibo vartojimą ir svarstyti kitokio gydymo galimybę.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

Gefitinib Mylan saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti. Vaikų populiacijai gefitinibo indikacija nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui gydyti yra neaktuali.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientų, sergančių vidutiniu ar sunkiu kepenų nepakankamumu (Child-Pugh B arba C) dėl cirozės, plazmoje susidaro didesnė gefitinibo koncentracija. Tokius pacientus reikia atidžiai stebėti dėl galimų nepageidaujamų reiškinių. Kai aspartato transaminazės (AST), šarminės fosfatazės ar bilirubino koncentracija buvo padidėjusi dėl metastazių kepenyse, vaistinio preparato koncentracija plazmoje nepadidėjo (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Kai kreatinino klirensas > 20 ml/min., inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie šio vaistinio preparato vartojimą, kai kreatinino klirensas ≤ 20 ml/min, yra mažai, todėl tokiems pacientams jo skiriama atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

Senyviems pacientams

Dėl paciento amžiaus dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

Gefitinib Mylan skirtas vartoti per burną. Tabletes galima gerti valgant arba ne valgant metu, kasdien maždaug tuo pačiu laiku.

Tabletę galima nuryti nepažeistą, užgeriant vandeniu. Jeigu visos tabletės pacientas nuryti negali, ją galima disperguoti negazuotame vandenyje (kitų skysčių tam naudoti negalima).

Reikia įmesti nesutraikytą tabletę į pusę stiklinės geriamojo vandens, paskui protarpiais pasukioti stiklinę, kol tabletė disperguosis (tai gali užtrukti iki 20 min.). Dispersiją reikia išgerti, kai tik tabletė baigs disperguotis (t. y. per 60 min.). Paskui stiklinę reikia praskalauti puse stiklinės vandens ir ją taip pat išgerti. Dispersiją taip pat galima vartoti per nosies-skrandžio arba gastrostomijos vamzdelį.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Žindymas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Svarstant Gefitinib Mylan vartojimo lokaliai progresavusiam ar metastazavusiam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui gydyti tikslingumą, visais atvejais svarbu pamėginti įvertinti navikinio audinio EAFR mutacijas. Jei naviko mėginys tam netinka, tai galima naudoti cirkuliuojančią navikinę DNR (cnDNR), gautą iš kraujo (plazmos) mėginio.

Būtina pasirinkti tinkamą, patikimą ir jautrų metodą ar metodus, kurio (kurių) nauda navikų ar cnDNR EAFR mutacijų būklei vertinti yra įrodyta, kad nebūtų gauti klaidingai neigiami ar klaidingai teigiami duomenys (žr. 5.1 skyrių).

Intersticinė plaučių liga

1,3% pacientų, vartojusių gefitinibą, pasireiškė intersticinė plaučių liga, kuri gali prasidėti ūmiai. Kai kuriais atvejais ši liga lėmė mirtį (žr. 4.8 skyrių). Pasunkėjus kvėpavimo sutrikimams (pvz., dusuliui, kosuliui ir karščiavimui), reikia nutraukti Gefitinib Mylan vartojimą ir nedelsiant ištirti pacientą. Jeigu intersticinės plaučių ligos diagnozė pasitvirtina, reikia visam laikui nutraukti Gefitinib Mylan vartojimą ir atitinkamai gydyti pacientą.

Japonijoje atliktas farmakoepidemiologinis atvejų kontrolės tyrimas. Į jį įtraukti 3159 nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sirgę pacientai, kuriems taikytas gydymas gefitinibu arba chemoterapija. Šiuos pacientus stebėjus iki 12 savaičių, identifikuoti tokie intersticinės plaučių ligos rizikos veiksniai (nepriklausomai nuo, ar pacientui taikytas gydymas gefitinibu, ar chemoterapija): rūkymas, pasunkėjusi kasdienė veikla ($PS \geq 2$), kompiuterinės tomografijos būdu nustatytas sumažėjęs normalus plautis ($\leq 50\%$), neseniai (mažiau kaip prieš 6 mėn.) diagnozuotas nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, iki gydymo buvusi intersticinė plaučių liga, vyresnis (≥ 55 metai) amžius ir gretutinė širdies liga. Intersticinės plaučių ligos rizikos padidėjimas vartojant gefitinibą (palyginus su chemoterapija) buvo ypač ryškus per pirmąsias 4 gydymo savaites (koreguotas šansų santykis – 3,8, 95% PI – 1,9–7,7), vėliau santykinė rizika buvo mažesnė (koreguotas šansų santykis – 2,5, 95% PI – 1,1–5,8). Intersticine

plaučių liga susirgusių pacientų mirties riziką gefitinibo ir chemoterapijos grupėse didino šie rizikos veiksniai: rūkymas, kompiuterinės tomografijos būdu nustatytas sumažėjęs normalus plautis ($\leq 50\%$), iki gydymo buvusi intersticinė plaučių liga, vyresnis (≥ 65 metai) amžius ir ekstensyvios sukibimo su pleura sritys ($\geq 50\%$).

Hepatotoksinis poveikis ir kepenų funkcijos sutrikimas

Stebėta kepenų funkcijos tyrimų anomalijų (alanino aminotransferazės, aspartato aminotransferazės ir bilirubino koncentracijos padidėjimas), kurios nedažnai atvejais pasireiškė hepatitu (žr. 4.8 skyrių). Gauta pavienių pranešimų apie kepenų nepakankamumą, kuris kai kuriais atvejais nulėmė mirtį. Dėl to rekomenduojama periodiškai tirti kepenų funkciją. Nustačius lengvo arba vidutinio laipsnio kepenų funkcijos sutrikimą, gefitinibo vartojama atsargiai. Jei šis padidėjimas sunkaus laipsnio, svarstytinas vaistinio preparato vartojimo nutraukimo tikslingumas.

Nustatyta, kad kai kepenų funkcija sutrikusi dėl cirozės, plazmoje susidaro didesnė gefitinibo koncentracija (žr. 5.2 skyrių).

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

CYP3A4 induktoriai gali pagreitinti gefitinibo metabolizmą ir sumažinti jo koncentraciją plazmoje. Vartojami kartu, jie (pvz., fenitoinas, karbamazepinas, rifampicinas, barbitūratai ar augaliniai preparatai, kurių sudėtyje yra jonažolės, *Hypericum perforatum*) gali sumažinti gefitinibo veiksmingumą, todėl kartu yra nevertotini (žr. 4.5 skyrių).

Pavieniams pacientams, turintiems lėto CYP2D6 metabolizavimo genotipą, stipriai CYP3A4 slopinantys vaistiniai preparatai gali sukelti gefitinibo koncentracijos plazmoje padidėjimą. Pacientą, pradedantį vartoti CYP3A4 inhibitorių, reikia atidžiai stebėti dėl galimų gefitinibo nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.5 skyrių).

Kai kuriems varfariną kartu su gefitinibu vartojusiems pacientams padidėjo tarptautinis normalizuotas santykis (TNS) ir (arba) nustatyta kraujavimo reiškinių (žr. 4.5 skyrių). Jei pacientas kartu vartoja varfariną ir gefitinibą, reikia reguliariai tirti, ar nepakito protrombino laikas (PL) arba TNS.

Vaistiniai preparatai, sukiantys reikšmingą ilgalaikį skrandžio pH padidėjimą (pvz., protonų siurblio inhibitoriai ir H_2 antagonistai), gali sumažinti gefitinibo biologinį prieinamumą bei koncentraciją plazmoje ir dėl to – jo veiksmingumą. Panašų poveikį gali sukelti ir antacidiniai vaistiniai preparatai, jeigu jie geriama reguliariai ir laiko tarpas nuo jų iki gefitinibo vartojimo yra trumpas (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

II fazės klinikinių tyrimų, kurių metu gefitinibas vartotas kartu su vinorelbinu, duomenimis, gefitinibas gali sustiprinti neutropeniją sukeltantį vinorelbino poveikį.

Laktozė

Gefitinib Mylan sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

Vienoje šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Kitos atsargumo priemonės

Pacientui reikia patarti nedelsiant kreiptis į gydytoją pasireiškus: stipriam ar nepraeinančiam viduriavimui, pykinimui, vėmimui arba anoreksijai (šie sutrikimai netiesiogiai gali sukelti dehidrataciją). Šiuos simptomus reikia koreguoti atsižvelgiant į klinikinę būtinybę (žr. 4.8 skyrių).

Pasireiškus keratitą galimai rodančių požymių ir simptomų (šių ūminių ar pasunkėjusių sutrikimų: akies uždegimas, ašarojimas, jautrumas šviesai, neryškus matymas, akies skausmas ir / ar akies paraudimas), pacientą reikia skubiai nukreipti oftalmologijos specialistui.

Patvirtinus opinio keratito diagnozę, reikia laikinai nutraukti gefitinibo vartojimą. Jeigu simptomai nepraeina arba atsinaujina pradėjus vėl vartoti gefitinibo, reikia apsvarstyti šio vaistinio preparato vartojimo nutraukimo visam laikui tikslingumą.

I/II fazės tyrimo metu gefitinibu ir spinduliais gydant 45 vaikus, kuriems naujai diagnozuota smegenų kamieno glioma arba ne visai išpjauta supratentorinė piktybinė glioma, užfiksuoti 4 kraujavimo centrinėje nervų sistemoje (CNS) atvejai, iš kurių vienas lėmė mirtį. Dar vienas kraujavimo CNS atvejis aprašytas ependimoma sirgusiam vaikui, vartojusiam tik gefitinibą. Didesnio kraujavimo į smegenis pavojaus gefitinibą vartojantiems nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems suaugusiems pacientams nenustatyta.

Gauta pranešimų apie vartojant gefitinibo įvykusią virškinimo trakto perforaciją. Dauguma atvejų ji pasireiškė esant kitų žinomų rizikos veiksnių (pvz., steroidų ar nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo vartojimas kartu, buvusi ar esama virškinimo trakto opa, amžius, rūkymas, metastazės žarnų perforacijos vietose).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Gefitinibą metabolizuoja citochromo P450 izofermentai CYP3A4 (daugiausia) ir CYP2D6.

Veikliosios medžiagos, kurios gali padidinti gefitinibo koncentraciją plazmoje

Tyrimų *in vitro* duomenimis, gefitinibas yra p-glikoproteino (Pgp) substratas. Turimi duomenys nerodo, kad ši *in vitro* nustatyta savybė turėtų klinikinės reikšmės.

Medžiagos, slopinančios CYP3A4, gali mažinti gefitinibo klirensą. Kartu vartojant vaistinius preparatus, kurie stipriai slopina CYP3A4 (pvz., ketokonazolą, pozakonazolą, vorikonazolą, proteazės inhibitorius, klaritromiciną, telitromiciną), gali padidėti gefitinibo koncentracija plazmoje. Šis padidėjimas gali būti kliniškai reikšmingas, kadangi gefitinibo nepageidaujamos reakcijos yra susijusios su jo doze ir ekspozicija. Atskiriems pacientams, turintiems CYP2D6 lėto metabolizavimo genotipą, šis padidėjimas gali būti ryškesnis. Prieš tai vartotas itrakonazolas, kuris stipriai slopina CYP3A4, sveikiems savanoriams sukėlė gefitinibo vidutinio AUC padidėjimą 80 %. Jeigu kartu tenka vartoti vaistinius preparatus, kurie stipriai slopina CYP3A4, pacientą reikia atidžiai stebėti dėl galimų gefitinibo nepageidaujamų reakcijų.

Duomenų apie CYP2D6 inhibitorių vartojimą kartu nėra, tačiau vaistiniai preparatai, kurie stipriai slopina šį fermentą, galėtų sukelti maždaug dvigubą gefitinibo koncentracijos ekstensyvių CYP2D6 metabolizuotojų plazmoje padidėjimą (žr. 5.2 skyrių). Pacientą, pradėjusį kartu vartoti stipriai CYP2D6 slopinantį vaistinį preparatą, reikia atidžiai stebėti dėl galimų nepageidaujamų reakcijų.

Veikliosios medžiagos, kurios gali sumažinti gefitinibo koncentraciją plazmoje

Medžiagos, didinančios CYP3A4 aktyvumą, gali pagreitinti gefitinibo metabolizmą, sumažinti jo koncentraciją plazmoje ir tokiu būdu sumažinti veiksmingumą. Stipriai CYP3A4 indukuojančių vaistinių preparatų (pvz., fenitoino, karbamazepino, rifampicino, barbituratų ir jonažolės, *Hypericum perforatum*) reikia kartu neskirti. Sveikiems savanoriams prieš tai vartojus rifampiciną, kuris stipriai indukuoja CYP3A4, gefitinibo vidutinis AUC sumažėjo 83 % (žr. 4.4 skyrių).

Medžiagos, kurios sukelia reikšmingą nuolatinį skrandžio pH padidėjimą, gali sumažinti gefitinibo koncentraciją plazmoje ir tokiu būdu sumažinti gefitinibo veiksmingumą. Didelės trumpai veikiančių antacidinių vaistinių preparatų dozės gali sukelti panašų poveikį, jeigu geriamos reguliariai ir laiko tarpas nuo jų iki gefitinibo vartojimo yra trumpas. Kartu vartojant ranitidino dozę, kuri sukėlė nuolatinį skrandžio pH padidėjimą iki 5 ar daugiau, gefitinibo vidutinis AUC sveikiems savanoriams sumažėjo 47% (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Veikliosios medžiagos, kurių koncentraciją plazmoje gali įtakoti gefitinibas

Tyrimai *in vitro* parodė, kad gefitinibo savybė slopinti CYP2D6 yra nedidelė. Klinikinių tyrimų metu pacientai vartojo gefitinibą kartu su CYP2D6 substratu metoprololiu. Tai lėmė nedidelį (35 %) metoprololio ekspozicijos padidėjimą. Tokio laipsnio padidėjimas galėtų būti reikšmingas tiems CYP2D6 substratams, kurių terapinė platuma siaura. Svarstant CYP2D6 substratų, kurių terapinė platuma siaura, vartojimo kartu su gefitinibu galimybę, reikia apsvarstyti CYP2D6 substrato dozės koregavimo tikslumą.

In vitro gefitinibas slopina pernešantį baltymą BCRP, tačiau šio slopinimo klinikinė reikšmė nežinoma.

Kita galima sąveika

Kai kuriems pacientams, kartu vartojusiems varfariną, stebėtas TNS padidėjimas ir (arba) kraujavimo reiškinių (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingoms moterims reikia patarti, kad gydymo laikotarpiu nepastotų.

Nėštumas

Gefitinibo vartojimo nėščioms moterims duomenų nėra. Tyrimai su gyvūnais parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmonėms nežinomas. Nėštumo laikotarpiu Gefitinib Mylan vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Žindymas

Ar gefitinibo išskiriama į moters pieną, nežinoma. Gefitinibo ir jo metabolitų kaupiasi žiurkių piene laktacijos metu (žr. 5.3 skyrių). Žindymo laikotarpiu gefitinibo vartoti negalima, todėl šio vaistinio preparato vartojimo laikotarpiui žindymą reikia nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vartojant gefitinibo, buvo astenijos atvejų. Jai pasireiškus, vairuoti ir valdyti mechanizmus būtina atsargiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

ISEL, INTEREST ir IPASS III fazės klinikinių tyrimų bendrais duomenimis (gefitinibą vartojo 2462 pacientai), dažniausios nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą (NRV), pasireiškusios daugiau kaip 20 % pacientų, buvo viduriavimas ir odos reakcijos (išbėrimas, spuogai, sausa oda ir niežulys). Dažniausiai NRV pasireiškia pirmąjį gydymo mėnesį ir būna laikinos. Maždaug 8% pacientų pasireiškė sunki NRV (3-4 laipsnio pagal bendruosius toksiškumo kriterijus, BTK).

Maždaug 3% pacientų šio vaistinio preparato vartojimą nutraukė dėl NRV.

1,3% pacientų pasireiškė intersticinė plaučių liga. Dažnai ji būdavo sunki (3–4 BTK laipsnio), gauta pranešimų ir apie mirties atvejus.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

1 lentelėje pateikiami saugumo duomenys yra pagrįsti gefitinibo klinikinio kūrimo programa ir jį užregistravus sukaupta patirtimi. Nepageidaujamos reakcijos 1 lentelėje suskirstytos į dažnio kategorijas kiek įmanoma pagal panašių nepageidaujamų reiškinių pranešimų dažnį bendroje ISEL, INTEREST ir IPASS III fazės klinikinių tyrimų duomenų bazėje (gefitinibą vartojo 2462 pacientai).

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$), nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Nepageidaujamos reakcijos pagal organų sistemų klases ir dažni		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	anoreksija, lengva arba vidutinė (BTK 1 ar 2 laipsnio)
Akies sutrikimai	Dažnas	konjunktyvitas, blefaritas, sausa akis *, dažniausiai lengvi (BTK 1 laipsnio)
	Nedažnas	ragenos erozija (laikina, kartais susijusi su nenormaliu blakstienų augimu) keratitas (0,12%)
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas	kraujavimas: epistaksė ir hematurija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas	intersticinė plaučių liga (1,3%), dažnai sunki (BTK 3–4 laipsnio), gauta pranešimų ir apie mirties atvejus
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	viduriavimas, dažniausiai lengvas arba vidutinis (BTK 1 ar 2 laipsnio)
		vėmimas, dažniausiai lengvas arba vidutinis (BTK 1 ar 2 laipsnio)
		pykinimas, dažniausiai lengvas (BTK 1 laipsnio)
		stomatitas, dažniausiai lengvas (BTK 1 laipsnio)
	Dažnas	dehidracija dėl viduriavimo, pykinimo, vėmimo arba anoreksijos Burnos sausumas *, dažniausiai lengvas (BTK 1 laipsnio)
	Nedažnas	pankreatitas virškinimo trakto perforacija
Kepenų ir tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Labai dažnas	alanino aminotransferazės koncentracijos padidėjimas, dažniausiai lengvo arba vidutinio laipsnio
	Dažnas	aspartato aminotransferazės koncentracijos padidėjimas, dažniausiai lengvo arba vidutinio laipsnio
		bendro bilirubino koncentracijos padidėjimas, dažniausiai lengvo arba vidutinio laipsnio
Nedažnas	Hepatitis **	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	odos reakcijos, dažniausiai lengvos arba vidutinės (BTK 1 ar 2 laipsnio): išbėrimas pūlinėliais, kartais niežtinčiais, esant sausai odai, įskaitant odos plyšius, su eriteminiu pagrindu
	Dažnas	nagų sutrikimai alopecija
		alerginės reakcijos (1,1 %), įskaitant angioedemą ir dilgėlinę
	Nedažnas	plaštakų ir pėdų eritrodizestezijos sindromas
Retas	pūslinės būklės: toksinė epidermio nekrolizė, Stevens-Johnson sindromas ir daugiaformė eritema odos vaskulitas	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnas	nesimptominiis laboratorinis kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas
		proteinurija
		cistitas

	Retas	hemoraginis cistitas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	astenija, dažniausiai lengva (BTK 1 laipsnio)
	Dažnas	karščiavimas

Į apskaičiuotą su laboratorinėmis anomalijomis susijusių nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą dažnį įtraukti atvejai, kai atitinkami laboratoriniai rodikliai, palyginus su buvusiais iki gydymo, pablogėjo bent 2 BTK laipsniais.

* Ši nepageidaujama reakcija gali pasireikšti kartu su kitomis sausmės būklėmis (ypač odos reakcijomis), pastebėtomis vartojant gefitinibą.

** Įskaitant pavienius pranešimus apie kepenų nepakankamumą, kuris kai kuriais atvejais nulėmė mirtį.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Intersticinė plaučių liga

INTEREST tyrimo metu intersticinės plaučių ligos tipo reiškinį patyrė 1,4 % (10) gefitinibo grupės ir 1,1 % (8) docetakselio grupės pacientų. Vienu atveju intersticinės plaučių ligos tipo reiškinys baigėsi mirtimi (mirė gefitinibą vartojęs pacientas).

ISEL tyrimo metu intersticinės plaučių ligos tipo reiškinį dažnis bendroje populiacijoje buvo maždaug po 1 % abejuose gydymo grupėse. Dauguma atvejų intersticinės plaučių ligos tipo reiškinį užfiksuota Azijos rasės pacientams, jų dažnis Azijos rasės pacientams vartojant gefitinibą buvo 3 %, vartojant ir placebą – 4 %. Vienu atveju intersticinės plaučių ligos tipo reiškinys baigėsi mirtimi (mirė placebą vartojęs pacientas).

Japonijoje atlikto poregistracinio stebėjimo tyrimo, kuriame dalyvavo 3350 pacientai, metu gauta pranešimų apie 5,8% gefitinibą vartojusių pacientų pasireiškusius intersticinės plaučių ligos tipo reiškinius. 38,6% intersticinės plaučių ligos tipo reiškinį baigėsi mirtimi.

Azijoje atlikto III fazės atviro klinikinio tyrimo (IPASS) metu lyginant gefitinibo ir chemoterapijos dviem vaistiniais preparatais (karboplatinis ir paklitakselio deriniu) poveikį atrinktų 1217 pacientų, sergančių progresavusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, pirmo pasirinkimo gydymui, intersticinės plaučių ligos tipo reiškinį dažnis gefitinibo grupėje buvo 2,6 %, o karboplatinis ir paklitakselio derinio grupėje – 1,4 %.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specifinio gydymo perdozuotam gefitinibui nėra. Vis dėlto I fazės klinikinių tyrimų metu nedaugelis pacientų vartojo iki 1000 mg gefitinibo per parą. Kai kurios nepageidaujamos reakcijos (ypač viduriavimas ir odos išbėrimas) jiems buvo dažnesnės ir sunkesnės. Su perdozavimu susijusias nepageidaujamas reakcijas reikia koreguoti simptomiškai (ypač svarbu tinkamai, atsižvelgiant į klinikinę būtinybę, stabdyti sunkų viduriavimą). Vieno tyrimo metu nedaug pacientų vartojo po 1500-3500 mg kas savaitę. Šio tyrimo metu didinant dozę gefitinibo ekspozicija nedidėjo, o dauguma nepageidaujamų reiškinų buvo lengvo ar vidutinio sunkumo ir atitiko žinomą gefitinibo saugumo pobūdį.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai nuo vėžio, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EB01

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Nustatyta, kad epiderminis augimo faktorius (EAF) ir jo receptoriai (EAFR [HER1; ErbB1]) atlieka esminį vaidmenį vykstant normalių ir vėžinių ląstelių augimui ir proliferacijai. EAFR aktyvinanti mutacija vėžio ląstelėje yra svarbus veiksnys, skatinantis naviko ląstelių augimą, blokuojantis apoptozę, didinantis angiogeninių faktorių gamybą ir palengvinantis metastazavimo procesą.

Gefitinibas yra mažos molekulės selektyvus epiderminio augimo faktoriaus receptorių tirozinkinazės inhibitorius, veiksmingas gydyti pacientams, kurių navikai turi EAFR tirozinkinazės domeną aktyvinančių mutacijų, nepriklausomai nuo gydymo pasirinkimo (pirmojo ar antrojo). Klinikai reikšmingo poveikio EAFR mutacijų neturinčiais navikais sergantiems pacientams nenustatyta.

Turimi tvirti atsako duomenys, pagrindžiantys jautrumą gefitinibui, kai yra dažnų EAFR aktyvinančių mutacijų (egzono 19 delecija arba L858R), pvz., neprogresuojant ligai išgyvento laikotarpio HR (95 % PI), palyginus gefitinibo ir dvigubos chemoterapijos, grupes yra 0,489 (0,336, 0,710) (WJTOG3405). Pacientams, kurių navikai turi retesnių mutacijų, atsako į gefitinibą duomenų yra mažiau. Turimi duomenys rodo, kad G719X, L861Q ir S7681 mutacijos didina jautrumą, o vien T790M ar vien egzono 20 intarpai – lemia atsparumą.

Atsparumas

Dauguma atvejų nesmulkią ląstelinis plaučių vėžys, turintis jautrumą didinančių EAFR kinazės mutacijų, ilgai tampa atsparus gefitinibui. Laikotarpio iki ligos progresavimo mediana yra 1 metai. Maždaug 60 % atvejų atsparumas būna susijęs su antrine T790M mutacija, kurios turintiems navikams gydyti kitos eilės vaistinis preparatas turėtų būti T790M netaikytas EAFR tirozinkinazės inhibitorius. Kiti galimi atsparumo mechanizmai, užfiksuoti gydant EAFR signalą blokuojančiais vaistinėmis preparatais, yra signalo perdavimas kitais būdais, pvz., per HER2, MET geno amplifikacija ir PIK3CA mutacijos. Be to, 5–10 % atvejų plaučių vėžio fenotipas pasikeičia į smulkialąstelinį.

Cirkuliuojanti navikinė DNR (cnDNR)

IFUM tyrimo metu vertinta navikų ir plazmos cnDNR mėginių mutacijų būklė rinkiniu Therascreen EGFR RGQ PCR kit (Qiagen). 652 iš 1060 ištirtų pacientų pavyko įvertinti abu (cnDNR ir naviko) mėginius. Pacientams, kuriems nustatytos abi (naviko ir cnDNR) mutacijos, objektyvaus atsako dažnis (angl. *objective response rate*, ORR) buvo 77 % (95 % PI 66–86 %), o kuriems nustatyta tik naviko mutacija – 60 % (95 % PI – 44 % – 74 %).

2 lentelė. Visų ištirtų pacientų, kurių abu mėginius pavyko įvertinti, pradinės navikų ir cnDNR mutacijų būklės duomenų santrauka

Matas	Definicija	Dažnis IFUM duomenimis, % (PI)	IFUM N
Jautrumas	Navikų M+ dalis, kai cnDNR rodė M+	65,7 (55,8, 74,7)	105
Specifiškumas	Navikų M- dalis, kai cnDNR rodė M	99,8 (99,0, 100,0)	547

Šie duomenys atitinka gautus IPASS tyrimo metu atlikus iš anksto numatytą japonų pogrupio žvalgomąją analizę (Goto 2012). Jo metu rinkiniu *EGFR Mutation Test Kit* (DxS) ištyrus iš serumo (ne plazmos) gautos cnDNR EAFR mutacijas (N = 86), jautrumas buvo 43,1 %, o specifiškumas – 100 %.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Pirmojo pasirinkimo gydymas

Atsitiktinės atrankos III fazės pirmojo pasirinkimo gydymo IPASS tyrime dalyvavo pacientai Azijoje¹, sirgę progresavusiu (IIIB arba IV stadijos) adenokarcinomos histologinės struktūros nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu. Šie pacientai anksčiau rūkė nedaug (mažiau kaip 10 pakelių per metus, metė rūkyti prieš daugiau kaip 15 metų) arba nerūkė (žr. 3 lentelę).

¹Kinija, Honkongas, Indonezija, Japonija, Malaizija, Filipinai, Singapūras, Taivanas ir Tailandas.

3 lentelė. IPASS tyrimo metu nustatyti gefitinibo veiksmingumo rodikliai palyginus su karboplatinos ir paklitakselio deriniu

Populiacija	N	Objektyvaus atsako dažnis ir skirtumo tarp gydymo grupių 95 % PI ^a	Pagrindinis rodiklis - neprogresuojant ligai išgyvento laikotarpio trukmė ^{a,b}	Bendras išgyvenamumas ^{a, b}
Iš viso	1217	43,0% plg. 32,2% [5,3%, 16,1%]	HR 0,74 [0,65-0,85] 5,7 mėn. plg. 5,8 mėn. p < 0,0001	HR 0,90 [0,79-1,02] 18,8 mėn. plg. 17,4 mėn. p = 0,1087
EAFR mutacijoms teigiami	261	71,2% plg. 47,3% [12,0%, 34,9%]	HR 0,48 [0,36-0,64] 9,5 mėn. plg. 6,3 mėn. p < 0,0001	HR 1,00 [0,76-1,33] 21,6 plg. 21,9 mėn.
EAFR mutacijoms neigiami	176	1,1% plg. 23,5% [-32,5%, -13,3%]	HR 2,85 [2,05-3,98] 1,5 mėn. plg. 5,5 mėn. p < 0,0001	HR 1,18 [0,86-1,63] 11,2 mėn. plg. 12,7 mėn.
EAFR mutacijoms nežinomi	780	43,3% plg. 29,2% [7,3%, 20,6%]	HR 0,68 [0,58-0,81] 6,6 mėn. plg. 5,8 mėn. p < 0,0001	HR 0,82 [0,70-0,96] 18,9 mėn. plg. 17,2 mėn.

a pateikiami gefitinibo duomenys palyginus su karboplatinos ir paklitakselio deriniu

b „mėn.“ yra mediana mėnesiais. Skaičiai laužtiniuose skliaustuose – HR 95 % pasikliautiniai intervalai

N atsitiktinai parinktų pacientų skaičius

HR Rizikos santykis (HR < 1 rodo palankesnę gefitinibo poveikį)

Gyvenimo kokybės rodikliai priklausė nuo EAFR mutacijų būklės. Gyvenimo kokybė ir plaučių vėžio simptomai pagerėjo reikšmingai daugiau gefitinibą negu karboplatinos ir paklitakselio derinį vartojusių pacientų, kurių EAFR mutacijų tyrimo duomenys buvo teigiami (žr. 4 lentelę).

4 lentelė. IPASS tyrimo metu nustatyti gefitinibo poveikio gyvenimo kokybei (plg. su karboplatinos ir paklitakselio deriniu) rodikliai

Populiacija	N	FACT-L QoL pagerėjimo dažnis ^a %	LCS simptomų palengvėjimo dažnis ^a %
Iš viso	1151	(48,0% plg. 40,8%) p = 0,0148	(51,5% plg. 48,5%) p = 0,3037
EAFR mutacijoms teigiami	259	(70,2% plg. 44,5%) p < 0,0001	(75,6% plg. 53,9%) p = 0,0003
EAFR mutacijoms neigiami	169	(14,6% plg. 36,3%) p = 0,0021	(20,2% plg. 47,5%) P = 0,0002

Tyrimo rodiklių indekso duomenys atitiko FACT-L ir LCS duomenis
^a pateikiami gefitinibo duomenys palyginus su karboplatinis ir paklitakselio deriniu
N pacientų, kurių gyvenimo kokybės analizė buvo galima atlikti, skaičius
QoL gyvenimo kokybė
FACT L funkcinis (plaučių) vėžio gydymo vertinimas
LSC plaučių vėžio subskalė

IPASS tyrimas parodė palankesnę gefitinibo negu karboplatinis ir paklitakselio derinio poveikį anksčiau negydytų pacientų, sergančių lokaliai progresavusiu ar metastazavusiu nesmulkiaūsteliu plaučių vėžiu (NSPV), kurių navikas turi epitelinio augimo faktoriaus receptorių (EAFR) tirozino kinazę aktyvinančių mutacijų, neprogresuojant ligai išgyventam laikotarpiui (PFS), bendram atsako dažniui (ORR), gyvenimo kokybei (QoL) ir simptomų palengvėjimui, o reikšmingo bendro išgyvento laikotarpio skirtumo neparodė.

Ikli tol gydyti pacientai

Atsitiktinės atrankos III fazės INTEREST tyrime dalyvavo lokaliai progresavusiu arba metastazavusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sirgę pacientai po chemoterapijos, kurios pagrindinis vaistinis preparatas buvo platinos preparatas. Bendroje populiacijoje statistikai reikšmingo gefitinibo ir docetakselio (75 mg/m²) poveikio bendram išgyvenamumui, neprogresuojant ligai išgyvento laikotarpio trukmei ir jų sukkelto objektyvaus atsako dažnio skirtumo nenustatyta (žr. 5 lentelę).

5 lentelė. INTEREST tyrimo metu nustatyti gefitinibo veiksmingumo rodikliai plg. su docetakseliu

Populiacija	N	Objektyvaus atsako dažnis ir skirtumo tarp gydymo grupių 95 % PI ^a	Neprogresuojant ligai išgyvento laikotarpio trukmė ^{a, b}	Pagrindinis rodiklis - bendras išgyvenamumas ^{a, b}
Iš viso	1466	9,1% plg. 7,6% [-1,5%, 4,5%]	HR 1,04 [0,93-1,18] 2,2 mėn. plg. 2,7 mėn. P = 0,4658	HR 1,020 [0,905-1,150] ^c 7,6 mėn. plg. 8,0 mėn. p = 0,7332
EAFR mutacijoms teigiami	44	42,1% plg. 21,1% [-8,2%, 46,0%]	HR 0,16 [0,05-0,49] 7,0 mėn. plg. 4,1 mėn. p = 0,0012	HR 0,83 [0,41-1,67] 14,2 mėn. plg. 16,6 mėn. p = 0,6043
EAFR mutacijoms neigiami	253	6,6% plg. 9,8% [-10,5%, 4,4%]	HR 1,24 [0,94-1,64] 1,7 mėn. plg. 2,6 mėn. p = 0,1353	HR 1,02 [0,78-1,33] 6,4 mėn. plg. 6,0 mėn. p = 0,9131
Azijiečiai ^c	323	19,7% plg. 8,7% [3,1%, 19,2%]	HR 0,83 [0,64-1,08] 2,9 mėn. plg. 2,8 mėn. p = 0,1746	HR 1,04 [0,80-1,35] 10,4 mėn. plg. 12,2 mėn. p = 0,7711
Ne azijiečiai	1143	6,2% plg. 7,3% [-4,3%, 2,0%]	HR 1,12 [0,98-1,28] 2,0 mėn. plg. 2,7 mėn. p = 0,1041	HR 1,01 [0,89-1,14] 6,9 mėn. plg. 6,9 mėn. p = 0,9259

^a pateikiami gefitinibo duomenys palyginus su docetakseliu

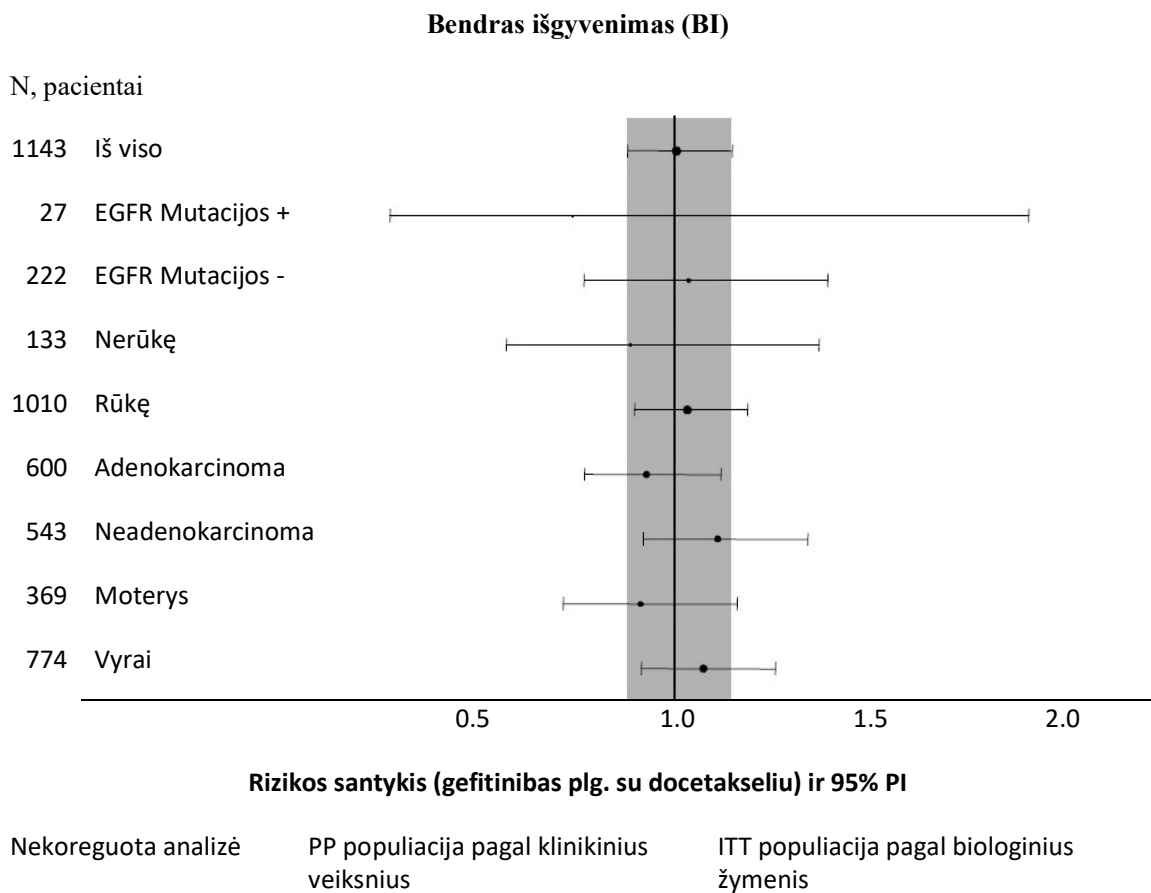
^b „mėn.“ yra mediana mėnesiai. Skaičiai laužtiniuose skliaustuose – bendro išgyvenamumo bendroje populiacijoje HR 96% pasikliautinieji intervalai ir HR 95% pasikliautinieji intervalai kitais atvejais

^c visas pasikliautinis intervalas – žemiau 1,154 ne blogesnio poveikio ribos

N atsitiktinai parinktų pacientų skaičius

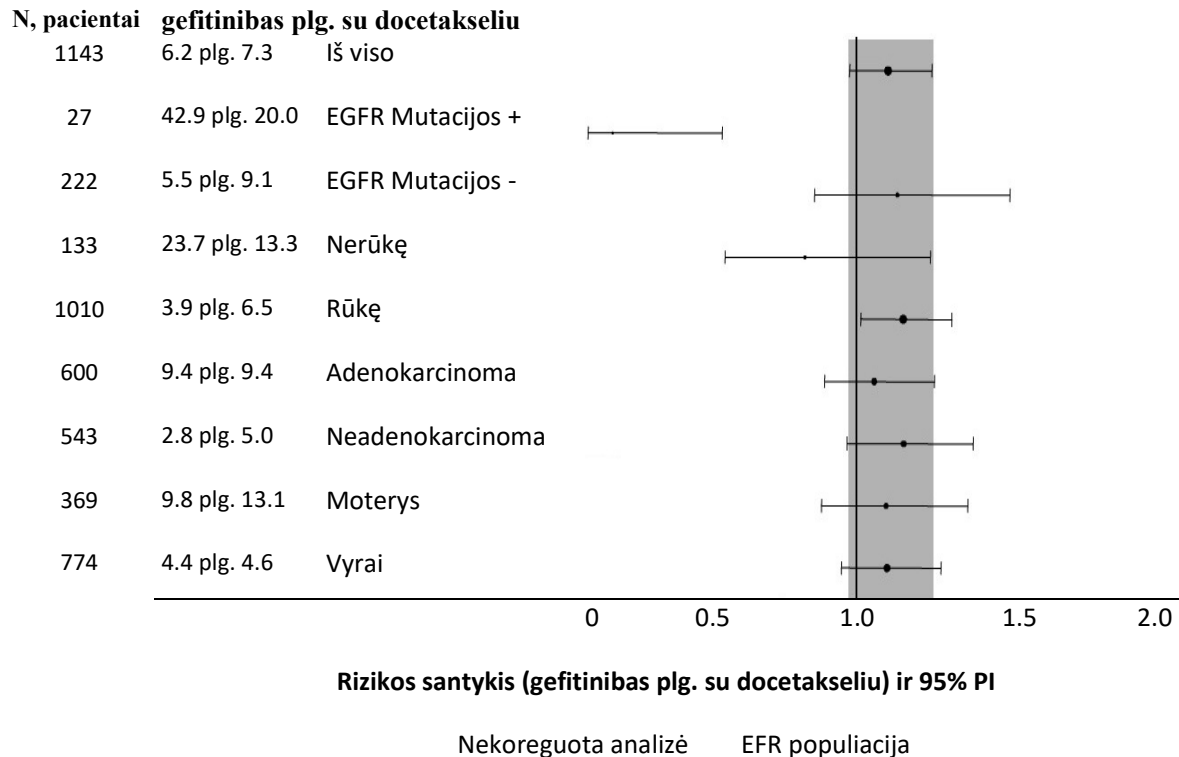
HR Rizikos santykis (HR < 1 rodo palankesnę gefitinibo poveikį)

1 ir 2 pieš. Veiksmingumo rodikliai ne Azijos rasės pacientų pogrupiuose INTEREST tyrimo metu (N – atsitiktinai parinktų pacientų skaičius)



Išgyvenimas neprogresuojant ligai

ORR (%)



Atsitiktinės atrankos III fazės ISEL tyrime dalyvavo progresavusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantys pacientai, kuriems iki tol taikyta chemoterapija viena arba dviem schemomis, iš kurių paskutinei buvo refraktoriški arba jos netoleravo. Gefitinibo ir geriausio palaikomojo gydymo poveikis buvo lyginamas su placebo ir geriausio palaikomojo gydymo poveikiu. Bendros populiacijos išgyvenimo pailgėjimo gefitinibas nesukėlė. Išgyvenimo rodikliai skyrėsi priklausomai nuo to, ar pacientai buvo rūkę, ir rasės (žr. 6 lentelę).

6 lentelė ISEL tyrimo metu nustatyti gefitinibo veiksmingumo rodikliai plg. su placebo

Populiacija	N	Objektyvaus atsako dažnis ir skirtumo tarp gydymo grupių 95 % PI ^a	Laikotarpio, per kurį gydymas pasidarė neveiksmingas, trukmė ^{a, b}	Pagrindinis rodiklis – bendras išgyvenimas ^{a, b, c}
Iš viso	1 692	8,0 % plg. 1,3 % [4,7%, 8,8 %]	HR 0,82 [0,73-0,92] 3,0 mėn. plg. 2,6 mėn. p = 0,0006	HR 0,89 [0,77-1,02] 5,6 mėn. plg. 5,1 mėn. p = 0,0871
EAFR mutacijoms teigiami	26	37,5 % plg. 0 % [-15,1 %, 61,4 %]	HR 0,79 [0,20-3,12] 10,8 mėn. plg. 3,8 mėn. p = 0,7382	HR NC NR plg. 4,3 mėn.

EAFR mutacijoms neigiami	189	2,6 % plg. 0 % [-5,6 %, 7,3 %]	HR 1,10 [0,78-1,56] 2,0 mėn. plg. 2,6 mėn. p = 0,5771	HR 1,16 [0,79-1,72] 3,7 mėn. plg. 5,9 mėn. p = 0,4449
Nerūkę	375	18,1 % plg. 0 % [12,3 %, 24,0 %]	HR 0,55 [0,42-0,72] 5,6 mėn. plg. 2,8 mėn. p < 0,0001	HR 0,67 [0,49-0,92] 8,9 mėn. plg. 6,1 mėn. p = 0,0124
Rūkę	1 317	5,3 % plg. 1,6 % 1,4 %, 5,7 %	HR 0,89 [0,78-1,01] 2,7 mėn. plg. 2,6 mėn. p = 0,0707	HR 0,92 [0,79-1,06] 5,0 mėn. plg. 4,9 mėn. p = 0,2420
Azijiečiai ^c	342	12,4 % plg. 2,1 % [4,0 %, 15,8 %]	HR 0,69 [0,52-0,91] 4,4 mėn. plg. 2,2 mėn. p = 0,0084	HR 0,66 [0,48-0,91] 9,5 mėn. plg. 5,5 mėn. p = 0,0100
Ne azijiečiai	1 350	6,8 % plg. 1,0 % [3,5 %, 7,9 %]	HR 0,86 [0,76-0,98] 2,9 mėn. plg. 2,7 mėn. p = 0,0197	HR 0,92 [0,80-1,07] 5,2 mėn. plg. 5,1 mėn. p = 0,2942

- ^a pateikiami gefitinibo duomenys palyginus su placebo
^b „mėn.“ yra mediana mėnesiais. Skaičiai laužtiniuose skliaustuose – HR 95 % pasikliautinieji intervalai
^c stratifikuotas log-rank testas bendram išgyvenimui, kitais atvejais – cox proporcinės rizikos modelis
^d į azijiečių rasės pacientų grupę neįtraukti kilę iš Indijos; buvo įtraukiami pagal pacientų rasę nepriklausomai nuo gimimo vietos.
N atsitiktinai parinktų pacientų skaičius
NC neapskaičiuota (bendro išgyvenamumo HR skaičiavimui reiškinų skaičius buvo per mažas)
NR nepasiektas
HR Rizikos santykis (HR < 1 rodo palankesnę gefitinibo poveikį).

Daugelyje centrų atliktas vienos grupės IFUM tyrimas siekiant patvirtinti panašų gefitinibo poveikį europidų (baltaodžių) ir azijiečių rasės pacientams. Šiame tyrime dalyvavo 106 europidų rasės pacientai, kurie sirgo nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, turėjusiu EAFR aktyvinančių ar įjautrinančių mutacijų. Tyrėjo vertinimu, bendras atsako dažnis (ORR) buvo 70 %, o neprogresuojant ligai išgyvento laikotarpio (PFS) mediana - 9,7 mėn. Šie duomenys yra panašūs į gautus IPASS tyrimo metu.

EAFR mutacijų būklė ir klinikinės ypatybės

Gefitinibo tyrimuose dalyvavusių 786 europidų rasės pacientų duomenų multivariacinė analizė parodė, kad tam tikros klinikinės ypatybės (nerūkymas, adenokarcinomos histologinė struktūra ir moteriška lytis) yra nepriklausomi veiksniai, leidžiantys prognozuoti teigiamą EAFR mutacijų būklę (žr. 7 lentelę). Azijos rasės pacientų navikų mutacijų būklė taip pat dažniau buvo EAFR teigiama.

7 lentelė. Multivariacinė logistinės regresijos analizės santrauka veiksniams, kurie leistų nepriklausomai prognozuoti EAFR mutacijų buvimą 786 europidų rasės pacientams, identifikuoti*

EAFR mutacijos buvimo numatymo veiksnys	p vertė	EAFR mutacijų šansų reikšmės	Teigiama prognoztinė reikšmė (9,5 % bendros populiacijos yra EAFR mutacijoms teigiami, M+)
Ar pacientas rūko	< 0,0001	6,5 karto dažniau nerūkiusiems negu rūkiusiems	28/70 (40 %) nerūkusiųjų yra M+ 47/716 (7 %) rūkusiųjų yra M+

Histologinė struktūra	< 0,0001	4,4 karto dažniau esant adenokarcinomai negu ne adenokarcinomai	63/396 (16 %) pacientų, kuriems nustatyta adenokarcinomos histologinė struktūra, yra M+ 12/390 (3%) pacientų, kuriems nustatyta ne adenokarcinomos histologinė struktūra, yra M+
Lytis	0,0397	1,7 karto dažniau moterims negu vyrams	40/235 (17 %) moterų yra M +. 35/551 (6 %) vyrų yra M +.

* INTEREST, ISEL, INTACT 1 ir 2, IDEAL 1 ir 2 bei INVITE tyrimų duomenimis

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgertas gefitinibas rezorbuojamas vidutiniškai lėtai, didžiausia jo koncentracija plazmoje paprastai susidaro po 3–7 val. Vidutinis absoliutus biologinis prieinamumas vėžiu sergantiems pacientams yra 59%. Maistas neturi reikšmingos įtakos gefitinibo ekspozicijai. Tyrimo su sveikais savanoriais metu palaikant skrandžio pH didesnę kaip 5, gefitinibo ekspozicija sumažėjo 47 %, tikriausiai dėl pablogėjusio gefitinibo tirpumo skrandyje (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Pasiskirstymas

Vidutinis pusiausvyrinis gefitinibo pasiskirstymo tūris yra 1400 litrų (tai rodo didelio vaistinio preparato kiekio pasiskirstymą audiniuose). Maždaug 90% gefitinibo būna prisijungusio prie plazmos baltymų. Gefitinibas jungiasi prie serumo albumino ir α 1 rūgščiojo glikoproteino.

Tyrimų *in vitro* duomenimis, gefitinibas yra membraninės pernašos baltymo P-gp substratas.

Biotransformacija

Tyrimų *in vitro* duomenimis, pagrindiniai gefitinibo oksidacinio metabolizmo P450 izofermentai yra CYP3A4 ir CYP2D6.

Tyrimais *in vitro* nustatyta gefitinibo savybė šiek tiek slopinti CYP2D6. Tyrimai su gyvūnais gefitinibo sukeliama fermentų aktyvumo padidėjimo neparodė. Reikšmingo šio vaistinio preparato sukeliama kitų citochromo P450 fermentų slopinimo *in vitro* nenustatyta.

Gefitinibas ekstensyviai metabolizuojamas žmogaus organizme. Išskyrose pilnai identifiukuoti 5 metabolitai, plazmoje – 8. Pagrindinis identifiukuotas metabolitas yra O-desmetilgefitinibas, kuris 14 kartų silpniau už gefitinibą slopina EAFR stimuliuojamą ląstelių augimą, o navikinių ląstelių augimo pelių organizme neslopina. Dėl to manoma, kad šio metabolito įtakos gefitinibo klinikiniam aktyvumui nereikėtų tikėtis.

Nustatyta, kad *in vitro* O-desmetilgefitinibo susidarymą katalizuoja CYP2D6. CYP2D6 įtaka gefitinibo metaboliniam klirensui buvo tirta atliekant klinikinį tyrimą su sveikais savanoriais, prieš tai ištyrus jų CYP2D6 genotipo būklę. „Lėtų“ metabolizuotojų organizme išmatuojama O-desmetilgefitinibo koncentracija nesusidarė. Gefitinibo ekspozicija „lėtų“ ir „ekstensyvių“ metabolizuotojų grupėse įvairavo plačiose ribose, kurios viena persidengė su kita, tačiau „lėtų“ metabolizuotojų grupės asmenims vidutinė gefitinibo ekspozicija buvo 2 kartus didesnė. Didesnė vidutinė ekspozicija, galinti susidaryti aktyvaus CYP2D6 neturintiems asmenims, gali būti kliniškai reikšminga, kadangi šio vaistinio preparato nepageidajami poveikiai yra susiję su jo doze ir ekspozicija.

Eliminacija

Daugiausia gefitinibo pašalinama su išmatomis metabolitų pavidalo. Per inkstus pašalinamas vaistinis preparatas ir jo metabolitų kiekis atitinka mažiau kaip 4% pavartotos dozės.

Gefitinibo suminis plazminis klirensas yra apie 500 ml/min., jo vidutinis pusinis terminalinis laikas vėžiu sergančių pacientų organizme – 41 val. Vartojant gefitinibą vieną kartą per parą, jo akumuliacija

būna 2–8 kartų, o pusiausvyrinė ekspozicija susidaro po 7–10 dozių. Esant pusiausvyrinei būklei, vaistinio preparato koncentracija plazmoje per 24 val. vartojimo intervalą paprastai svyruoja 2–3 kartų ribose.

Ypatingos populiacijos

Vėžiu sergančių pacientų populiacinės farmakokinetinės analizės duomenimis, prognozuojamos minimalios pusiausvyrinės koncentracijos ryšio su paciento amžiumi, kūno svoriu, lytimi, rase ar kreatinino klirensu (kai jis didesnis kaip 20 ml/min) nenustatyta.

Sutrikusi kepenų funkcija

I fazės atviro tyrimo metu pacientai, sergantys lengvo, vidutinio ar sunkaus laipsnio kepenų nepakankamumu dėl cirozės (pagal Child Pugh klasifikaciją), vartojo po vieną 250 mg gefitinibo dozę. Visų grupių pacientams vaistinio preparato ekspozicija buvo didesnė negu sveikiems kontrolinės grupės asmenims (sergantiems vidutinio ir sunkaus laipsnio kepenų nepakankamumu – vidutiniškai 3,1 karto). Nė vienas iš šių pacientų nesirgo vėžiu, tačiau visi jie sirgo ciroze ir kai kurie – hepatitu. Toks ekspozicijos padidėjimas gali būti kliniškai reikšmingas, kadangi gefitinibo nepageidaujami reiškiniai yra susiję su jo doze ir ekspozicija.

Kitame gefitinibo klinikiniam tyrimo dalyvavo 41 solidiniais navikais sirgęs pacientas, kurio kepenų funkcija buvo normali, vidutiniškai sutrikusi arba sunkiai sutrikusi (klasifikuota pagal iki gydymo nustatytus Bendrųjų toksiškumo kriterijų laipsnius atsižvelgiant į AST, šarminės fosfatazės ir bilirubino koncentraciją) dėl vėžio metastazių kepenyse. Nustatyta, kad geriant 250 mg gefitinibo per parą, pusiausvyrinės koncentracijos susidarymo laikas, suminis plazminis klirensas ir pusiausvyrinė ekspozicija (paros AUC esant pusiausvyrinei koncentracijai) buvo panašūs grupėse pacientų, kurių kepenų funkcija normali ir vidutiniškai sutrikusi. Keturių pacientų, sirgusių vėžio metastazių kepenyse sukeltu sunkiu kepenų nepakankamumu, tyrimų duomenys leidžia manyti, kad pusiausvyrinė ekspozicija jiems yra panaši kaip turintiems normalią kepenų funkciją.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Klinikinių tyrimų metu nepastebėtos nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė gyvūnams esant panašiai į klinikinę ekspoziciją ir gali turėti klinikinės reikšmės, yra:

- ragenos epitelio atrofija ir ragenos pusiau skaidrumas;
- inkstų spenelių nekrozė;
- kepenų ląstelių nekrozė ir sinusoidų infiltracija eozinofilais bei makrofagais.

Ikiklinikinių (*in vitro*) tyrimų duomenimis, gefitinibas gali slopinti širdies veikimo potencialo repolarizacijos fazę (pvz., paveikti QT intervalą). Vis dėlto klinikinė patirtis nerodo priežastinio ryšio tarp gefitinibo vartojimo ir QT pailgėjimo.

Nustatytas 20 mg/kg paros dozės grupės žiurkių patelių vaisingumo sumažėjimas.

Publikuotų tyrimų duomenimis, genetiškai modifikuotoms pelėms, neturinčioms išreikšto EAFR, pasireiškia vystymosi defektų, susijusių su įvairių organų (odos, virškinimo trakto ir plaučių) epitelio nesubrendimu. Duodant gefitinibo organogenezės laikotarpiu, didžiausios (30 mg/kg per parą) dozės poveikio žiurkių embriono ar vaisiaus vystymuisi nenustatyta. Vis dėlto 20 mg/kg per parą ir didesnės dozės grupių triušų vaisių svoris buvo mažesnis. Gefitinibo sukeltų sklaidos defektų šių abiejų rūšių gyvūnams nenustatyta. Duodant gefitinibo žiurkėms vaikingumo laikotarpiu ir atsivedimo metu, 20 mg/kg paros dozės grupės gyvūnų palikuonių išgyveno mažiau.

Duodant C-14 žymėto gefitinibo žiurkėms laktacijos laikotarpiu per burną 14 dienų po palikuonių atsivedimo, radioaktyvumo koncentracija jų piene buvo 11-19 kartų didesnė negu kraujyje.

Gefitinibo galimo genotoksinio poveikio nenustatyta.

2 metų trukmės kancerogeninio poveikio tyrimas parodė nedidelį, bet statistikai reikšmingą kepenų ląstelių adenomų padažnėjimą žiurkių patinams ir patelėms. Be to, didžiausios (10 mg/kg per parą)

dozės grupės žiurkių patelėms dažniau nustatyta mezenterinių limfmazgių hemangiosarkomų. Kepenų ląstelių adenomų taip pat rasta atliekant 2 metų trukmės kancerogeninio poveikio pelėms tyrimą, kurio metu šis navikas nežymiai padažnėjo vidutinės dozės grupės pelių patinams bei didelės dozės grupės patelėms ir patinams. Šis poveikis buvo statistikai reikšmingas tik pelių patelėms (patinams ne). Esant poveikio nesukeliančioms koncentracijoms pelėms ir žiurkėms, ribos klinicinei ekspozicijai nebuvo. Šių duomenų klinikinė reikšmė nežinoma.

Fototoksinio poveikio tyrimo *in vitro* duomenimis, yra galimas gefitinibo fototoksinis poveikis.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdyje

Laktozė monohidratas

Mikrokristalinė celiuliozė (101)

Krospovidonas (A tipo)

Povidonas (K30)

Natrio laurilsulfatas

Magnio stearatas

Tabletės plėvelėje

Polivinilo alkoholis (E1203)

Makrogolis 4000 (E1521)

Talkas (E553b)

Titano dioksidas (E171)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys

PVC/PVDC ir aliuminio lizdinė plokštelė kartoninėje dėžutėje, kurioje yra 30 plėvele dengtų tablečių.
PVC/PVDC ir aliuminio perforuota dalomoji lizdinė plokštelė kartoninėje dėžutėje, kurioje yra 30 x 1 plėvele dengtų tablečių.

Lizdinės plokštelės gali būti pakuojamos į aliuminio maišiuokus.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2018 m. rugsėjo 27 d.
Paskutinio perregistravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Gefitinib Mylan 250 mg plėvele dengtos tabletės
gefitinibum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 250 mg gefitinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato. Norėdami gauti daugiau informacijos, žiūrėkite pakuotės lapelį.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių
30 × 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

gefitinib mylan 250 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

MAIŠIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Gefitinib Mylan 250 mg plėvele dengtos tabletės
gefitinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Gefitinib Mylan 250 mg plėvele dengtos tabletės
gefitinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

PERFORUOTA DALOMOJI LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Gefitinib Mylan 250 mg tabletės
gefitinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Gefitinib Mylan 250 mg plėvele dengtos tabletės gefitinibas (*gefitinibum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Gefitinib Mylan ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Gefitinib Mylan
3. Kaip vartoti Gefitinib Mylan
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Gefitinib Mylan
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Gefitinib Mylan ir kam jis vartojamas

Gefitinib Mylan sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos gefitinibu. Gefitinibas blokuoja baltymą, vadinamą epiderminio augimo faktoriaus receptoriumi (EAFR). Šis baltymas yra svarbus vėžio ląstelių augimui ir sklidimui organizme.

Gefitinib Mylan vartojamas suaugusių pacientų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui gydyti. Šis vėžys – tai liga, kuria sergant plaučio audiniuose susiformuoja piktybinių (vėžinių) ląstelių.

2. Kas žinotina prieš vartojant Gefitinib Mylan

Gefitinib Mylan vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija gefitinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- žindančioms moterims.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradėdami vartoti Gefitinib Mylan, pasakykite gydytojui arba vaistininkui:

- jeigu kada nors buvo pasireiškę kitokių plaučių sutrikimų (kai kurie plaučių sutrikimai gali pasunkėti vartojant Gefitinib Mylan);
- jeigu kada nors buvo sutrikusi Jūsų kepenų veikla;
- jeigu kada nors Jums buvo pilvo problemų (virškinimo trakto prakiurimas).
- Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei vartojant šį vaistą atsiranda dehidracija arba akių problemų (žr. 4 skyrių).

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir paaugliams iki 18 metų Gefitinib Mylan neskiriama.

Kiti vaistai ir Gefitinib Mylan

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Gydytojui arba vaistininkui ypač svarbu pasakyti, jeigu vartojate toliau išvardytų vaistų, nes jie gali turėti įtakos gefitinibo veikimui:

- fenitoiną arba karbamazepiną (nuo epilepsijos);
- rifampiciną (nuo tuberkuliozės);
- itrakonazolą (nuo grybelių infekcijos);
- barbitūratų (vaistus nuo miego sutrikimų);
- žolinių preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*, kuri vartojama nuo depresijos ir nerimo);
- protonų siurblių slopinančius vaistus, H₂ antagonistus ar skrandžio rūgštį neutralizuojančius vaistus (nuo opos, nevirškinimo, rėmens, taip pat rūgšties kiekiui skrandyje sumažinti);
- Taip pat svarbu pasakyti, jeigu vartojate varfariną (jis vadinamas geriamuoju antikoaguliantu ir vartojamas norint išvengti kraujo krešulių susidarymo). Jeigu vartojate vaistą, kurio sudėtyje yra šios veikliosios medžiagos, gydytojui gali reikėti dažniau tirti kraują.

Jeigu Jus liečia kas nors iš to, kas nurodyta aukščiau, arba jeigu dėl to abejojate, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui prieš pradėdami vartoti Gefitinib Mylan.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu moteris yra nėščia, gali pastoti arba žindo kūdikį, apie tai ji turi pasakyti gydytojui, prieš pradėdama vartoti šį vaistą.

Vartojant Gefitinib Mylan, rekomenduojama saugotis pastojimo, kadangi šis vaistas gali pakenkti kūdikiui.

Žindymo laikotarpiu Gefitinib Mylan vartoti negalima. Tai apsaugos Jūsų kūdikį.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartodami šį vaistą galite jausti silpnumą. Jeigu taip atsitiktų, tai nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Gefitinib Mylan sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Gefitinib Mylan sudėtyje yra natrio

Vienoje šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Gefitinib Mylan

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

- Rekomenduojama dozė – viena 250 mg tabletė per parą.
- Gerkite tabletę kasdien maždaug tuo pačiu laiku.
- Tabletes reikia nuryti užsigeriant vandeniu, valgant arba kitu laiku.
- Negerkite skrandžio rūgštį neutralizuojančių vaistų (jie skirti rūgšties kiekiui skrandyje sumažinti) 2 val. iki Gefitinib Mylan vartojimo ir 1 val. po jo.

Jeigu sunku nuryti tabletę, ištirpinkite ją pusėje stiklinės negazuoto (neputojančio) vandens. Kitų skysčių naudoti negalima. Tabletės negalima traiškyti. Pasukiokite stiklinę su vandeniu, kol tabletė ištirps (tai gali trukti iki 20 min.) ir tuoj pat išgerkite.

Kad būtų suvartotas visas vaistas, paskui įpilkite dar pusę stiklinės vandens, gerai ją praskalaukite ir vėl išgerkite.

Pavartojus per didelę Gefitinib Mylan dozę

Išgėrus per daug tablečių, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Gefitinib Mylan

Ką daryti užmiršus išgerti tabletę, priklauso nuo to, kiek liko laiko iki kitos dozės.

- Jei iki laiko kitai dozei vartoti liko 12 val. arba daugiau, tai užmirštą tabletę išgerkite iš karto prisiminę, o kitą dozę vartokite įprastu laiku.
- Jei iki laiko kitai dozei vartoti liko mažiau kaip 12 val., tai užmirštą tabletę praleiskite, o kitą gerkite įprastu laiku.

Negalima vartoti dvigubos dozės (iš karto dviejų tablečių) norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, pastebėję bet kurį iš šių šalutinių poveikių (gali reikėti skubaus gydymo):

- alerginę reakciją (ji pasireiškia dažnai), ypač jeigu tinsta veidas, lūpos, liežuvis arba gerklos, atsiranda dilgėlinė, išbėrimas ruplėmis, pasunkėja rijimas ar kvėpavimas;
- sunkų arba staigą pasunkėjusį dusulį (kartu gali būti kosulys ar karščiavimas) – šie sutrikimai gali rodyti plaučių uždegimą, vadinamą „intersticine plaučių liga“ (jis gali pasireikšti maždaug vienam iš 100 gefitinibą vartojančių pacientų ir kelti pavojų gyvybei);
- sunkių odos reakcijų (jų būna retai), pažeidžiančių dideles kūno paviršiaus sritis (jų požymiai gali būti paraudimas, skausmas, opos, pūslės ir odos pleiskanojimas; šios reakcijos taip pat gali pažeisti lūpas, nosį, akis ir lytinius organus);
- skysčių netekimą (jis pasireiškia dažnai) dėl ilgalaikio ar stipraus viduriavimo, vėmimo, pykinimo arba apetito stokos;
- akių sutrikimų (jų būna nedažnai), pvz., skausmą, paraudimą, ašarojimą, jautrumą šviesai, pakitusią regą arba blakstienų įaugimą. Jų priežastis gali būti akies paviršiuje (ragenoje) atsiradusi opa.

Kiek įmanoma greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote kurį nors iš žemiau išvardytų šalutinių poveikių:

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- viduriavimas;
- vėmimas;
- pykinimas;
- odos reakcijos, pvz., panašus į spuogus išbėrimas (kartais kartu būna niežulys, sausa oda ir / arba odos plyšių);
- apetito stoka;
- silpnumas;
- burnos ertmės paraudimas ar perštėjimas;
- padidėjęs kepenų fermento, vadinamo alanino aminotransferaze, kiekis (nustatomas tiriant kraują; jeigu jis per didelis, gydytojas gali nurodyti nutraukti šio vaisto vartojimą).

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- burnos džiūvimas;
- akių sausumas, paraudimas ar niežulys;
- vokų paraudimas ir perštėjimas;
- nagų sutrikimai;
- plaukų slinkimas;
- karščiavimas;
- kraujavimas (pvz., kraujavimas iš nosies, kraujas šlapime);
- baltymas šlapime (nustatomas tiriant šlapimą);

- padidėjęs bilirubino ir kepenų fermento, vadinamo aspartato aminotransferaze, kiekis (nustatomas tiriant kraują; jeigu jis per didelis, gydytojas gali nurodyti nutraukti šio vaisto vartojimą);
- padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje (susiję su inkstų funkcija);
- cistitas (jis pasireiškia deginimo pojūčiu šlapinantis ir dažnu, staiga atsirandančiu noru šlapintis).

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- kasos uždegimas (jo simptomai yra labai stiprus skausmas viršutinėje skrandžio srityje, stiprus pykinimas ir vėmimas);
- kepenų uždegimas, kurio simptomai gali būti bendras negalavimas su gelta (pageltusi oda ir akys) ar be jos. Šis šalutinis poveikis pasireiškia nedažnai, tačiau dėl jo yra buvę mirties atvejų;
- virškinimo trakto prakiurimas;
- plaštakų ir pėdų odos reakcija, kuri pasireiškia dilgčiojimu, nejautra, skausmu, patinimu ar paraudinimu (vadinama plaštakų ir pėdų eritrodizestezijos sindromu arba plaštakų ir pėdų sindromu).

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų)

- odos kraujagyslių uždegimas (dėl jo gali susidaryti kraujosruvų ar paspaudus neblunkančio išbėrimo dėmių odoje);
- hemoraginis cistitas (jis pasireiškia deginimo pojūčiu šlapinantis ir dažnu, staiga atsirandančiu noru šlapintis, o šlapime pastebima kraujas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai **naudodamiesi V priede** nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Gefitinib Mylan

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės, dėžutės arba maišiuoko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Gefitinib Mylan sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra gefitinibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 250 mg gefitinibo.
- Pagalbinės medžiagos tabletės šerdyje yra laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė (101), krospovidonas (A tipo), povidonas (K30), natrio laurilsulfatas, magnio stearatas. Tabletės plėvelėje yra: polivinilo alkoholis (E1203), makrogolis 4000 (E1521), talkas (E553b), titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172) ir geltonasis geležies oksidas (E172).

Gefitinib Mylan išvaizda ir kiekis pakuotėje

Gefitinib Mylan tabletės yra rudos, apvalios, abipus išgaubtos plėvele dengtos tabletės, kurių dydis yra maždaug 11,1 mm × 5,6 mm, jų vienoje pusėje pažymėta „250“, o kita – lygi.

Jis tiekiamas PVC / PVDC / aliuminio lizdinių plokštelių pakuotėse, kuriose yra 30 plėvele dengtų tablečių arba PVC / PVDC / aliuminio perforuotų dalomųjų lizdinių plokštelių pakuotėse, kuriose yra 30 x 1 plėvele dengtų tablečių. Lizdinės plokštelės gali būti pakuojamos į aliuminio maišukus.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

France

Viartis 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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viartis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.