

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Gefitinib Mylan 250 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 250 mg gefitiniba (*gefitinibum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 161 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Brūnas, apmēram 11,1 mm × 5,6 mm lielas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar marķējumu “250” vienā pusē un gludu otru pusi.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Gefitinib Mylan ir paredzēts kā monoterapija pieaugušu pacientu ar lokāli progresējošu vai metastātisku nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV) ar aktivizētām EGFR-TK mutācijām ārstēšanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Gefitinib Mylan jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi pretvēža zāļu lietošanā.

Devas

Ieteicamā Gefitinib Mylan deva ir viena 250 mg tablete vienu reizi dienā. Ja deva ir izlaista, tā jālieto, tiklīdz pacients atceras. Ja tas ir mazāk kā 12 stundas līdz nākamajai devai, pacientam nevajag lietot izlaisto devu. Pacienti nav jālieto dubulta deva (divas devas vienlaicīgi), lai kompensētu izlaisto devu.

Vājš CYP2D6 metabolisms

Pacienti ar zināmu vāju CYP2D6 metabolisma genotipu īpaša devas pielāgošana nav nepieciešama, bet šādi pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas nevēlamas blakusparādības (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Devas piemērošana toksicitātes gadījumā

Ja pacientiem ir slikta caurejas vai ādas nevēlamo blakusparādību panesamība, var veiksmīgi izmantot īsu (līdz 14 dienām) terapijas pārtraukumu, kam seko 250 mg devas lietošanas atsākšana (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuri nepanes terapijas atsākšanu pēc pārtraukuma, gefitiniba lietošana jāpārtrauc un jāapsver alternatīva ārstēšana.

Īpašas pacientu grupas

Pediātriskā populācija

Gefitinib Mylan drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Gefitinibs nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā NSSPV gadījumā.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar mēreniem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh B vai C*) cirozes dēļ ir palielināta gefitiniba koncentrācija plazmā. Šie pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas blakusparādības. Koncentrācija plazmā nebija palielināta pacientiem ar paaugstinātiem aspartāta transamināzes (AST), sārmainās fosfatāzes vai bilirubīna rādītājiem aknu metastāžu dēļ (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana nav nepieciešama pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ar kreatinīna klīrensu >20 ml/min. Dati par pacientiem ar kreatinīna klīrensu ≤20 ml/min ir ierobežoti, tāpēc šādiem pacientiem jāievēro piesardzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Gefitinib Mylan ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tableti var lietot neatkarīgi no ēdienreizes katru dienu apmēram vienā laikā.

Tableti var norīt veselu, uzdzert ūdeni. Ja veselu tableti norīt nevar, to var izšķīdināt negāzētā ūdenī un izdzert. Nedrīkst lietot citus šķidrumsus.

Nesasmalcinātu tableti jāieliek pusglāzē dzeramā ūdens. Glāzi ik pa brīdim jāpaskalina līdz tablete ir izšķīdusi (aptuveni 20 minūtes). Šķīdums jāizdzer uzreiz pēc sagatavošanas (t.i., 60 minūšu laikā). Glāze jāizskalo ar pusglāzi ūdens un arī jāizdzer. Šķīdumu var ievadīt arī caur deguna-kuņģa vai gastrostomas zondi.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Bērna barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Apsverot Gefitinib Mylan lietošanu lokāli progresējoša vai metastātiska NSSPV ārstēšanai, ir svarīgi visiem pacientiem novērtēt EGFR mutāciju audzēja audos. Ja iespējams, jāpaņem un jāpārbauda audzēja paraugs. Ja audzēja paraugu nav iespējams novērtēt, var izmantot cirkulējošo audzēja DNS (ctDNS), kas iegūta no asins (plazmas) parauga.

ctDNS vai audzēja EGFR mutācijas statusa noteikšanai drīkst izmantot tikai stabilu(-as), uzticamu(-as) un jutīgu(-as) pārbaudi(-es), lai izvairītos no viltus negatīviem vai viltus pozitīviem rezultātiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Intersticiāla plaušu slimība (IPS)

1,3 % pacientu, kuri saņēma gefitinibu, novērota IPS, kas var sākties akūti, un dažos gadījumos bijusi letāla (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacientiem pastiprinās elpošanas traucējumu simptomi, piemēram, aizdusa, klepus un drudzis, Gefitinib Mylan lietošana jāpārtrauc un pacients nekavējoties jāizmeklē. Ja apstiprinās IPS diagnoze, Gefitinib Mylan terapija jāpārtrauc, un pacients atbilstoši jāārstē. Japānas farmakoepidemioloģiskajā gadījumu kontroles pētījumā, kurā piedalījās 3159 pacienti ar NSSPV, kuri saņēma gefitinibu vai ķīmijterapiju un tika novēroti līdz pat 12 nedēļām, tika atklāti šādi IPS attīstības riska faktori (neatkarīgi no tā, vai pacients saņēma gefitinibu vai ķīmijterapiju): smēķēšana, slikts vispārējais veselības stāvoklis (VVS ≥ 2), DT skenēšanā noteikta audzēja neskartās plaušu daļas samazināšanās (≤ 50 %), nesena NSSPV diagnosticēšana (< 6 mēneši), iepriekš esoša IPS, vecums (≥ 55 gadi) un pastāvoša sirds slimība. Paaugstinātu IPS risku, lietojot gefitinibu,

salīdzinot ar ķīmijterapiju, novēroja galvenokārt pirmajās 4 terapijas nedēļās (koriģētais OR 3,8; 95 % TI 1,9 līdz 7,7); turpmāk relatīvais risks bija zemāks (koriģētais OR 2,5; 95 % TI 1,1 līdz 5,8). Mirstības risks pacientiem, kuriem gefitiniba lietošanas vai ķīmijterapijas laikā attīstījās IPS, bija augstāks šādu riska faktoru gadījumos: smēķēšana, DT skenēšanā noteikta audzēja neskartās plaušu daļas samazināšanās ($\leq 50\%$), iepriekš esoša IPS, vecums (≥ 65 gadi) un plaši apgabali, kas saistīti ar pleiru ($\geq 50\%$).

Toksiska ietekme uz aknām un aknu bojājums

Tika novērotas izmaiņas aknu funkcionālo testu rādītājos (ieskaitot alanīna aminotransferāzes, aspartāta aminotransferāzes, bilirubīna līmeņa paaugstināšanos), tās retāk izpaudās kā hepatīts (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Atsevišķos gadījumos ziņots par aknu mazspēju, kas dažos gadījumos beidzās letāli.

Tādēļ ieteicamas periodiskas aknu darbības pārbaudes. Gadījumā, ja novēro vieglas vai vidēji smagas aknu darbības izmaiņas, gefitinibs jālieto piesardzīgi. Ja izmaiņas ir smagas, jāapsver terapijas pārtraukšana.

Ja aknu darbības traucējumi ir cirozes dēļ, paaugstinās gefitiniba koncentrācija plazmā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar citām zālēm

CYP3A4 induktori var palielināt gefitiniba metabolismu un samazināt tā koncentrāciju plazmā. Tādēļ vienlaicīga lietošana ar CYP3A4 induktoriem (piemēram, fenitoīnu, karbamazepīnu, rifampicīnu, barbiturātiem vai augu preparātiem, kas satur asinszāli/*Hypericum perforatum*), var samazināt ārstēšanas efektivitāti, un no tās ir jāizvairās (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Atsevišķiem pacientiem ar vāju CYP2D6 metabolisma genotipu, terapija ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru var izraisīt gefitiniba līmeņa paaugstināšanos asins plazmā. Uzsākot terapiju ar CYP3A4 inhibitoru, pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas gefitiniba blakusparādības (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ziņots par Starptautiskā standartizētā koeficienta (INR) palielināšanos un/vai asiņošanas gadījumiem dažiem pacientiem, kas lieto varfarīnu vienlaicīgi ar gefitinibu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto varfarīnu un gefitinibu, regulāri jākontrolē protrombīna laika (PL) vai INR izmaiņas.

Zāles, kas izraisa nozīmīgu, ilgstošu kuņģa pH līmeņa paaugstināšanos, piemēram, protona sūkņa inhibitori un H_2 antagonisti, var samazināt gefitiniba biopieejamību un koncentrāciju plazmā, līdz ar to samazinot tā efektivitāti. Antacīdiem, ja tos regulāri lieto tuvu gefitiniba lietošanas laikam, var būt līdzīgs efekts (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Dati no II fāzes klīniskajiem pētījumiem, kuros vienlaicīgi lietoja gefitinibu un vinorelbīnu, norāda, ka gefitinibs var palielināt vinorelbīna neitropēnisko iedarbību.

Laktoze

Gefitinib Mylan satur laktozi. Šīs zāles nedrīkst lietot pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, kopējo laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Papildus piesardzība lietošanā

Pacientiem jāiesaka nekavējoties vērsties pēc medicīniskās palīdzības, ja viņiem rodas smaga vai ilgstoša caureja, slikta dūša, vemšana vai anoreksija, kas netieši var izraisīt dehidratāciju. Šādi simptomi jāārstē atbilstoši klīniskai nepieciešamībai (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem ir par keratītu liecinošas pazīmes un simptomi, piemēram, akūts acs iekaisums, asarošana, jutīgums pret gaismu, neskaidra redze, sāpes acī un/vai sarkana acs vai šo traucējumu pastiprināšanās, nekavējoties jānosūta pie oftalmologa.

Ja tiek apstiprināta čūlainā keratīta diagnoze, ārstēšana ar gefitinibu jāpārtrauc, un, ja simptomi neizzūd vai rodas atkārtoti, atsākot gefitiniba lietošanu, jāapsver pilnīga šo zāļu lietošanas pārtraukšana.

I/II fāzes pētījumā par gefitiniba un staru terapijas izmantošanu pediatriem pacientiem ar pirmo reizi diagnosticētu smadzeņu stumbra gliomu vai nepilnīgi izoperētu supratentoriālu ļaundabīgu gliomu, kurā bija iesaistīti 45 pacienti, 4 gadījumos (1 bija letāls) ziņots par asiņošanu centrālajā nervu sistēmā (CNS). Papildus ziņots arī par CNS asiņošanu bērnam ar ependimomu pētījumā, kurā izmantoja tikai gefitinibu. Paaugstināts smadzeņu asiņošanas risks pieaugušiem pacientiem ar NSSPV, kuri saņem gefitinibu, nav pierādīts.

Pacientiem, kuri saņēma gefitinibu, ziņots par kuņģa-zarnu trakta perforāciju. Vairumā gadījumu tas ir saistīts ar citiem zināmiem riska faktoriem, tai skaitā ar tādu zāļu vienlaicīgu lietošanu kā steroidi vai NSPL, kuņģa-zarnu trakta čūlām anamnēzē, vecumu, smēķēšanu vai metastāzēm zarnās perforācijas vietās.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Gefitinibu metabolizē citohroma P450 izoenzīms CYP3A4 (galvenokārt) un CYP2D6.

Aktīvās vielas, kas var paaugstināt gefitiniba koncentrāciju plazmā

In vitro pētījumos atklāts, ka gefitinibs ir glikoproteīna (P-gp) substrāts. Pieejamie dati neliecina, ka šai *in vitro* atradnei ir klīniska nozīme.

Vielas, kas inhibē CYP3A4 var samazināt gefitiniba klīrensu. Vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 aktivitātes inhibitoriem (piem., ketokonazols, posakonazols, proteāzes inhibitori, klaritromicīns, telitromicīns) var paaugstināt gefitiniba koncentrāciju plazmā. Paaugstināšanās var būt klīniski nozīmīga, jo nevēlamās blakusparādības ir saistītas ar devas lielumu un iedarbību. Paaugstināšanās var būt izteiktāka atsevišķiem pacientiem ar zināmu vāju CYP2D6 metabolisma genotipu. Iepriekšēja terapija ar itrakonazolu (spēcīgs CYP3A4 inhibitors) par 80 % palielināja gefitiniba vidējo AUC veselīgiem brīvprātīgajiem. Ja vienlaicīgi tiek lietoti spēcīgi CYP3A4 inhibitori, pacients rūpīgi jānovēro, vai nerodas gefitiniba nevēlamās blakusparādības.

Datu par vienlaicīgu lietošanu ar CYP2D6 inhibitoru nav, bet cilvēkiem ar plašu CYP2D6 metabolismu spēcīgi šī enzīma inhibitori var paaugstināt gefitiniba koncentrāciju plazmā apmēram 2 reizes (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ja tiek uzsākta vienlaicīga terapija ar spēcīgu CYP2D6 inhibitoru, pacients rūpīgi jānovēro, vai nerodas nevēlamās blakusparādības.

Aktīvās vielas, kas var samazināt gefitiniba koncentrāciju plazmā

Vielas, kas ir CYP3A4 aktivitātes induktori, var palielināt metabolismu un samazināt gefitiniba koncentrāciju plazmā, samazinot gefitiniba efektivitāti. Jāizvairās no zāļu vienlaicīgas lietošanas ar CYP3A4 induktoriem (piemēram, fenitoīnu, karbamazepīnu, rifampicīnu, barbiturātiem vai asinszāli/*Hypericum perforatum*). Iepriekšēja ārstēšana ar rifampicīnu (spēcīgs CYP3A4 induktors) veselīgiem brīvprātīgajiem samazināja vidējo gefitiniba AUC par 83 % (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vielas, kas izraisa nozīmīgu ilgstošu kuņģa pH paaugstināšanos, var samazināt gefitiniba koncentrāciju plazmā un tā samazināt gefitiniba efektivitāti. Īsas darbības antacīdiem lielās devās var būt līdzīga iedarbība, ja tos regulāri lieto tuvu gefitiniba lietošanas laikam. Vienlaicīga gefitiniba un ranitidīna lietošana devā, kas izraisa ilgstošu kuņģa pH līmeņa paaugstināšanos ≥ 5 , veselīgiem brīvprātīgajiem samazināja gefitiniba vidējo AUC par 47 % (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aktīvās vielas, kuru koncentrāciju plazmā gefitinibs var mainīt

In vitro pētījumos atklāts, ka gefitinibam piemīt ierobežotas spējas inhibēt CYP2D6. Klīniskajā pētījumā pacientiem gefitinibu nozīmēja vienlaicīgi ar metoprololu (CYP2D6 substrātu). Rezultātā metoprolola iedarbība palielinājās par 35 %. Šāda palielināšanās var būt potenciāli atbilstoša CYP2D6

substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu. Ja paredzēta vienlaicīga CYP2D6 substrāta un gefitiniba lietošana, jāapsver CYP2D6 substrāta devas pielāgošana, īpaši zālēm ar šauru terapeitisko indeksu.

Gefitinibs inhibē transporta proteīnu BCRP *in vitro*, bet šīs atradnes klīniskā nozīme nav zināma.

Citas iespējamās mijiedarbības

Ziņots par INR palielināšanos un/vai asiņošanas gadījumiem dažiem pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto varfarīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvajā vecumā jāiesaka izsargāties no grūtniecības terapijas laikā.

Grūtniecība

Dati par gefitiniba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms. Gefitinib Mylan grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien tas nav absolūti nepieciešams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai gefitinibs izdalās cilvēka pienā. Gefitinibs un gefitiniba metabolīti izdalās žurku pienā laktācijas laikā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Gefitinibs ir kontrindicēts bērna barošanas ar krūti laikā, tāpēc gefitiniba terapijas laikā bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Gefitiniba terapijas laikā ziņots par astēniju. Tādēļ pacientiem, kuriem rodas šis simptoms, ir jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Apvienojot datus no III fāzes klīniskajiem pētījumiem ISEL, INTEREST un IPASS (2462 ar gefitinibu ārstēti pacienti), visbiežāk ziņots par šādām nevēlamām zāļu blakusparādībām (NZB), kas radās vairāk nekā 20 % pacientu: caureja un ādas reakcijas (tai skaitā izsitumi, pinnes, sausa āda un nieze). NZB parasti rodas pirmajā terapijas mēnesī un pārsvarā ir atgriezeniskas.

Apmēram 8 % pacientu radās smagas NZB (vispārējie toksicitātes kritēriji (VTK), 3. vai 4. pakāpe). Apmēram 3 % pacientu pārtrauca terapiju NZB dēļ.

Intersticiālā plaušu slimību (IPS) attīstījās 1,3 % pacientu, turklāt bieži tā bija smaga (VTK 3., 4. pakāpe). Ziņots par letāliem gadījumiem.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

1. tabulā norādītais drošuma profils pamatojas uz gefitiniba klīniskās izpētes programmas un pēcreģistrācijas uzraudzības pieredzes datiem. Nevēlamās blakusparādības sagrupētas 1. tabulā pēc to biežuma, kur vien iespējams, pamatojoties uz salīdzināmiem blakusparādību gadījumu ziņojumiem, kas iegūti no ISEL, INTEREST un IPASS III fāzes klīnisko pētījumu apvienotās datubāzes (2462 pacienti, kuri ārstēti ar gefitinibu).

Nevēlamo blakusparādību biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamās blakusparādības atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Anoreksija, viegla vai vidēji smaga (VTK 1. vai 2. pakāpe)
Acu bojājumi	Bieži	Konjunktivīts, blefarīts un sausās acs sindroms*, galvenokārt viegls (VTK 1. pakāpe)
	Retāk	Radzenes erozija, atgriezeniska un dažkārt saistīta ar patoloģisku skropstu augšanu Keratīts (0,12 %)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Asiņošana, piemēram, deguna asiņošana un hematūrija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Intersticiāla plaušu slimība (1,3 %), bieži smaga (VTK 3., 4. pakāpe). Ziņots par letāliem gadījumiem
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja, galvenokārt viegla vai vidēji smaga (VTK 1. vai 2. pakāpe)
		Vemšana, galvenokārt viegla vai vidēji smaga (VTK 1. vai 2. pakāpe)
		Slikta dūša, galvenokārt viegla (VTK 1. pakāpe)
		Stomatīts, pārsvarā viegls (VTK 1. pakāpe)
	Bieži	Dehidratācija, kas ir sekundāra caurejai, sliktai dūšai, vemšanai vai anoreksijai Sausa mute*, pārsvarā viegla (VTK 1. pakāpe)
	Retāk	Pankreatīts Kuņģa-zarnu trakta perforācija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Alanīna aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās, galvenokārt viegla vai vidēji smaga
	Bieži	Aspartātaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās, galvenokārt viegla vai vidēji smaga Kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās, galvenokārt viegla vai vidēji smaga
	Retāk	Hepatīts**
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Ādas reakcijas, galvenokārt viegli vai vidēji smagi (VTK 1. vai 2. pakāpe) pustulozi izsitumi, dažkārt niezoši ar sausu ādu, tai skaitā ādas plaisāšana uz apsārtuma fona
	Bieži	Nagu bojājumi Alopēcija
		Alerģiskas reakcijas (1,1 %), tai skaitā angioneirotiska tūska un nātrene
	Retāk	Palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms
	Reti	Bullozi stāvokļi, tai skaitā toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms un <i>erythema multiforme</i> Ādas vaskulīts
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Asimptomātiska laboratoriski noteikta kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs Proteinūrija
		Cistīts
	Reti	Hemorāģiskais cistīts
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Astēnija, pārsvarā viegla (VTK 1. pakāpe)
	Bieži	Paaugstināta temperatūra

Nevēlamo blakusparādību biežums, kas saistīts ar patoloģiskām laboratoriskajām vērtībām, pamatojas uz pacientu datiem, kuriem sākotnējie rādītāji izmainīti par 2 vai vairāk VTK pakāpēm.

*Šī nevēlamā blakusparādība var rasties saistībā ar citām sausuma izpausmēm (galvenokārt ādas reakcijām), kas novērotas, lietojot gefitinību.

**Tai skaitā atsevišķi ziņojumi par aknu mazspēju, kas dažos gadījumos beidzās letāli.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Intersticiāla plaušu slimība (IPS)

INTEREST pētījumā IPS veida traucējumu sastopamība gefitinība grupā bija 1,4 % (10) pacientu, salīdzinot ar 1,1 % (8) pacientu docetaksela grupā. Viens IPS veida gadījums bija letāls pacientam, kurš saņēma gefitinību.

ISEL pētījumā IPS veida traucējumu sastopamība kopējā populācijā bija apmēram 1 % abās terapijas grupās. Lielākā daļa ziņojumu par IPS veida traucējumiem tika saņemti no aziātu izcelsmes pacientiem. IPS sastopamība aziātu izcelsmes pacientu vidū, kuri saņēma gefitinība terapiju un placebo, bija attiecīgi aptuveni 3 % un 4 %. Viens IPS veida gadījums bija letāls, un tas radās pacientam, kas saņēma placebo.

Pēcreģistrācijas uzraudzības pētījumā Japānā (3350 pacienti) ziņoto IPS veida traucējumu rādītājs pacientiem, kuri saņēma gefitinību, bija 5,8 %. Letālu IPS veida traucējumu īpatsvars bija 38,6 %.

III fāzes atklātā klīniskā pētījumā (IPASS) 1217 pacientiem, salīdzinot gefitinību ar karboplatīna/paklitaksela dubultu ķīmijterapiju kā pirmās izvēles terapiju atsevišķiem pacientiem ar progresējošu NSSPV Āzijā, IPS veida traucējumu sastopamība bija 2,6 % gefitinība grupā, salīdzinot ar 1,4 % karboplatīna/paklitaksela grupā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Gefitinība pārdozēšanas gadījumā specifiska ārstēšana nav pieejama. Tomēr I fāzes klīniskajos pētījumos ierobežots skaits pacientu tika ārstēti ar dienas devām līdz 1000 mg. Tika novērota dažu blakusparādību biežuma un smaguma pakāpes palielināšanās, galvenokārt caureja un ādas izsitumi. Nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar pārdozēšanu, jāārstē simptomātiski. Īpaša uzmanība jāpievērš smagai caurejai, ārstējot to, kā klīniski indicēts. Vienā pētījumā ierobežots skaits pacientu katru nedēļu tika ārstēti ar devām no 1500 mg līdz 3500 mg. Šajā pētījumā gefitinība iedarbība nepalielinājās, palielinoties devai, nevēlamās blakusparādības galvenokārt bija vieglas vai vidēji smagas un tās atbilda zināmajam gefitinība drošuma profilam.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori; ATĶ kods: L01EB01

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Epidermālais augšanas faktors (*epidermal growth factor* — EGF) un tā receptors (EGFR [HER1; ErbB1]) ir identificēti kā galvenie šūnu augšanas procesa un normālu un vēža šūnu proliferācijas virzītāji. EGFR aktivētas mutācijas vēža šūnā var būt nozīmīgs faktors audzēja šūnu augšanas veicināšanā, apoptozes bloķēšanā, angiogēno faktoru veidošanas pastiprināšanā un metastāžu procesa veicināšanā.

Gefitinibs ir mazmolekulārs, selektīvs epidermālā augšanas faktora receptora tirozīnkināzes inhibitors un ir efektīvs pacientiem, kuriem ir audzēji ar aktivizētiem EGFR tirozīnkināzes daļas mutāciju marķieriem neatkarīgi no terapijas izvēles. Pacientiem ar pierādītu EGFR mutācijas negatīvu audzēju nav konstatēta klīniski nozīmīga iedarbība.

Kopējām EGFR aktivējošām mutācijām (eksona 19 delēcija; L858R) ir uzticami atbildes reakcijas dati, kas apliecina jutību pret gefitinibu; piemēram, dzīvildzes bez slimības progresēšanas RA (95% TI) 0,489 (0,336; 0,710) gefitinibam salīdzinājumā ar dubulto ķīmijterapiju [WJTOG3405]. Gefitiniba atbildes reakcija ir vājāka pacientiem, kuru audzēji satur mazāk mutāciju; pieejamie dati liecina, ka G719X, L861Q un S7681 ir jutīgas mutācijas; rezistences mehānismi ir T790M atsevišķi vai eksona 20 insercijas atsevišķi.

Rezistence

Vairumā gadījumā NSŠPV audzēji ar jutīgām EGFR kināzes mutācijām ar laiku izveido rezistenci pret gefitiniba terapiju ar laiku līdz slimības progresēšanai mediānu 1 gads. Aptuveni 60% gadījumu rezistence ir saistīta ar sekundāru T790M mutāciju, kuras gadījumā ir jāapsver uz T790M mērķēta nākamās izvēles terapija ar EGFR TKI. Citi potenciāli rezistences mehānismi, par kuriem tika ziņots ārstēšanas laikā ar EGFR signālus bloķējošiem līdzekļiem, ietver: apiešanas signālus, piemēram, HER2 un MET gēna amplifikāciju un PIK3CA mutācijas. 5–10 % gadījumu tika ziņots arī par fenotipisko maiņu uz sīkšūnu plaušu vēzi.

Cirkulējošā audzēja DNS (ctDNA)

IFUM pētījumā mutāciju statusu vērtēja audzēja un ctDNA paraugos, kas iegūti no plazmas, izmantojot Therascreen EGFR RGQ PCR komplektu (Qiagen). Gan ctDNA, gan audzēja paraugi tika izvērtēti 652 pacientiem no 1060. Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (ORR) pacientiem, kuriem bija pozitīva audzēja un ctDNA mutācija, bija 77 % (95 % TI: 66–86 %), un pacientiem, kuriem bija pozitīva tikai audzēja mutācija, 60 % (95 % TI: 44–74 %).

2. tabula. Kopsavilkums par sākotnējo mutāciju statusu audzēja un ctDNA paraugos visiem atlasītajiem pacientiem, kuriem varēja novērtēt abus paraugus

Rādītājs	Definīcija	IFUM rādītājs % (TI)	IFUM N
Jutīgums	Audzēja M+ īpatsvars, kas ir M+ ar ctDNA	65,7 (55,8; 74,7)	105
Specifiskums	Audzēja M īpatsvars, kas ir M ar ctDNA	99,8 (99,0; 100,0)	547

Šie dati atbilst iepriekš plānotai pētnieciskai japāņu apakšgrupas analīzei IPASS pētījumā (Goto 2012). Šajā pētījumā EGFR mutācijas analīzei ar EGFR mutāciju pārbaudes komplektu (DxS) (N=86) izmantoja no seruma, nevis plazmas iegūtu ctDNA. Šajā pētījumā jutīgums — 43,1 %, specifiskums — 100 %.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pirmās izvēles terapija

Randomizēts, III fāzes pirmās izvēles terapijas IPASS pētījums notika Āzijā¹ pacientiem ar progresējošu (IIIB vai IV stadija) NSŠPV ar adenokarcinomas histoloģiju, kuri iepriekš bija viegli smēķētāji (atmeta smēķēšanu pirms ≥ 15 gadiem un smēķēja ≤ 10 paku gadus) vai nekad nesmēķēja (skatīt 3. tabulu).

¹Ķīna, Honkonga, Indonēzija, Japāna, Malaizija, Filipīnas, Singapūra, Taivāna un Taizeme.

3. tabula. Efektivitātes rezultāti IPASS pētījumā, salīdzinot gefitinibu ar karboplatīnu/paklitakselu

Populācija	N	Objektīvās atbildes reakcijas rādītāji un terapijas atšķirību 95 % TI ^a	Primārais mērķa kritērijs Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) ^{a,b}	Kopējā dzīvildze ^{a,b}
Kopā	1217	43,0 % vs 32,2 % [5,3 %; 16,1 %]	RA 0,74 [0,65; 0,85] 5,7 m. vs 5,8 m. P < 0,0001	RA 0,90 [0,79; 1,02] 18,8 m. vs 17,4 m. P = 0,1087
EGFR mutācija pozitīva	261	71,2 % vs 47,3 % [12,0 %; 34,9 %]	RA 0,48 [0,36; 0,64] 9,5 m. vs 6,3 m. P < 0,0001	RA 1,00 [0,76; 1,33] 21,6 m. vs 21,9 m.
EGFR mutācija negatīva	176	1,1 % vs 23,5 % [-32,5 %; -13,3 %]	RA 2,85 [2,05; 3,98] 1,5 m. vs 5,5 m. P < 0,0001	RA 1,18 [0,86; 1,63] 11,2 m. vs 12,7 m.
EGFR mutācija nav zināma	780	43,3 % vs 29,2 % [7,3 %; 20,6 %]	RA 0,68 [0,58–0,81] 6,6 m. vs 5,8 m. P < 0,0001	RA 0,82 [0,70–0,96] 18,9 m. vs 17,2 m.

a Norādītās vērtības attiecas uz gefitinibu, salīdzinot ar karboplatīnu/paklitakselu.

b “m.” ir mediānas mēnešos. Skaitļi kvadrātikavās ir RA (*Hazard ratio* – riska attiecība) 95 % ticamības intervāls.

N Randomizēto pacientu skaits.

RA Riska attiecība (*Hazard Ratio*) (riska attiecība <1 par labu gefitinibam).

Dzīves kvalitātes rādītāji atšķirās atkarībā no EGFR mutācijas stāvokļa. Pacientu grupā ar pozitīvu EGFR mutāciju ievērojami lielākam ar gefitinibu ārstēto pacientu skaitam uzlabojās dzīves kvalitāte un mazinājās plaušu vēža simptomi, salīdzinot ar karboplatīna/paklitaksela grupu (skatīt 4. tabulu).

4. tabula. Dzīves kvalitātes rādītāji IPASS pētījumā, salīdzinot gefitinibu ar karboplatīnu/paklitakselu

Populācija	N	FACT L QoL uzlabošanās rādītājs ^a %	LCS simptomu uzlabošanās rādītājs ^a %
Kopā	1151	(48,0 % vs 40,8 %) P = 0,0148	(51,5 % vs 48,5 %) P = 0,3037
EGFR mutācija pozitīva	259	(70,2 % vs 44,5 %) P < 0,0001	(75,6 % vs 53,9 %) P = 0,0003
EGFR mutācija negatīva	169	(14,6 % vs 36,3 %) P = 0,0021	(20,2 % vs 47,5 %) P = 0,0002

Pētījuma iznākuma indeksa rezultāti apstiprināja FACT L un LCS rezultātus.

a Norādītie rezultāti attiecas uz gefitinibu, salīdzinot ar karboplatīnu/paklitakselu.

N Pacientu skaits, kuriem novērtēja dzīves kvalitāti.

QoL *Quality of life* (Dzīves kvalitāte).

FACT-L *Functional assessment of cancer therapy-lung* (plaušu audzēja terapijas funkcionālais novērtējums).

LSC *LCS — Lung cancer subscale* (plaušu vēža apakšskala).

IPASS pētījumā iepriekš neārstētiem pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV, kuriem bija audzēji ar aktivizētām EGFR tirozīnkināzes mutācijām, gefitiniba grupā pierādīja labāku dzīvildzi bez slimības progresēšanas (PFS), objektīvās atbildes reakcijas rādītājus (ORR), dzīves

kvalitāti (QoL) un simptomu kontroli bez statistiski nozīmīgas atšķirības kopējās dzīvildzes rādītājos, salīdzinot ar karboplatīna/paklitaksela grupu.

Iepriekš ārstēti pacienti

Randomizētā III fāzes INTEREST pētījumā piedalījās pacienti ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSSPV, kuri iepriekš bija saņēmuši platīnu saturošu ķīmijterapiju. Kopējā populācijā nekonstatēja statistiski nozīmīgas atšķirības kopējās dzīvildzes, dzīvildzes bez slimības progresēšanas un objektīvās atbildes reakcijas rādītājos gefitinībam, salīdzinot ar docetakselu (75 mg/m²) (skatīt 5. tabulu).

5. tabula. Efektivitātes rezultāti INTEREST pētījumā, salīdzinot gefitinību ar docetakselu

Populācija	N	Objektīvās atbildes reakcijas rādītāji un terapijas atšķirību 95 % TI ^a	Dzīvildze bez slimības progresēšanas ^{a,b}	Primārais mērķa kritērijs Kopējā dzīvildzes ^{a,b}
Kopā	1466	9,1 % vs 7,6 % [-1,5 %; 4,5 %]	RA 1,04 [0,93; 1,18] 2,2 m. vs 2,7 m. P = 0,4658	RA 1,020 [0,905; 1,150] 7,6 m. vs 8,0 m. P = 0,7332
EGFR mutācija pozitīva	44	42,1 % vs 21,1 % [-8,2 %; 46,0 %]	RA 0,16 [0,05; 0,49] 7,0 m. vs 4,1 m. p = 0,0012	RA 0,83 [0,41; 1,67] 14,2 m. vs 16,6 m. p = 0,6043
EGFR mutācija negatīva	253	6,6 % vs 9,8 % [-10,5 %; 4,4 %]	RA 1,24 [0,94; 1,64] 1,7 m. vs 2,6 m. p = 0,1353	RA 1,02 [0,78; 1,33] 6,4 m. vs 6,0 m. p = 0,9131
Aziāti ^c	323	19,7 % vs 8,7 % [3,1 %; 19,2 %]	RA 0,83 [0,64; 1,08] 2,9 m. vs 2,8 m. p = 0,1746	RA 1,04 [0,80; 1,35] 10,4 m. vs 12,2 m. p = 0,7711
Nav aziāti	1143	6,2 % vs 7,3 % [-4,3 %; 2,0 %]	RA 1,12 [0,98; 1,28] 2,0 m. vs 2,7 m. p = 0,1041	RA 1,01 [0,89; 1,14] 6,9 m. vs 6,9 m. p = 0,9259

a Norādītie rezultāti attiecas uz gefitinību, salīdzinot ar docetakselu.

b "m." ir mediānas mēnešos. Skaitļi kvadrātiņos ir kopējās dzīvildzes RA kopējā populācijā 96 % ticamības intervāls vai RA 95 % ticamības intervāls.

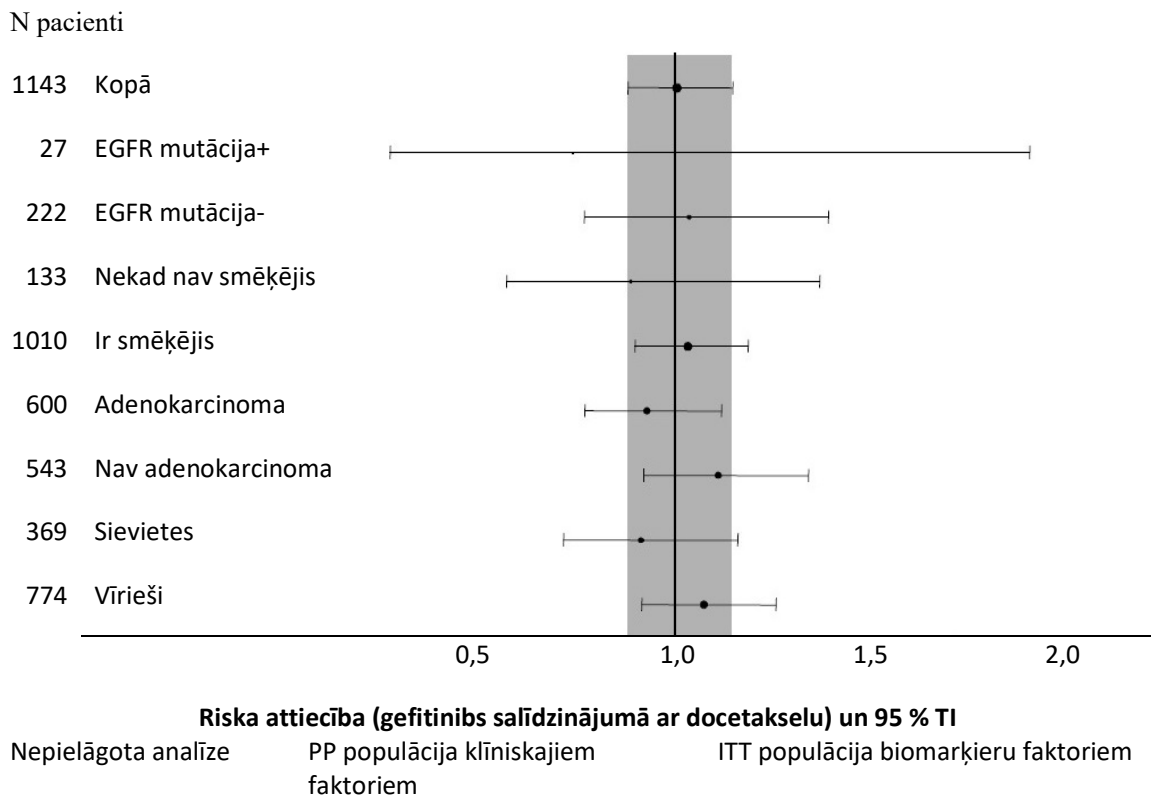
c Ticamības intervāls pilnīgi zem līdztvērtības robežas 1,154.

N Randomizēto pacientu skaits.

RA Riska attiecība (*Hazard Ratio*) (riska attiecība < 1 par labu gefitinībam).

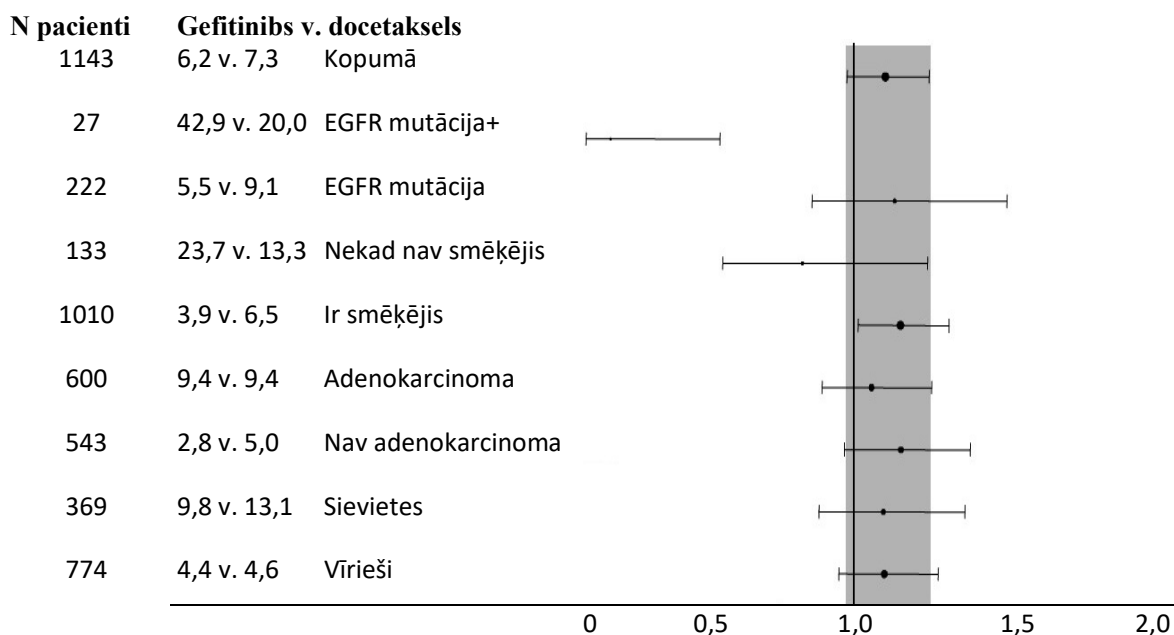
1. un 2. attēls. Efektivitātes rezultāti INTEREST pētījuma neaziātu pacientu apakšgrupās (N pacienti = randomizēto pacientu skaits)

Kopējā dzīvildze



Dzīvildze bez slimības progresēšanas

ORR (%)



Riska attiecība (gefitinibs salīdzinājumā ar docetakselu) un 95 % TI

Nepielāgota analīze EFR populācija

Randomizētā, III fāzes ISEL pētījumā tika iekļauti pacienti ar progresējošu NSSPV, kuri iepriekš saņēmuši 1 vai 2 ķīmijterapijas shēmas un kuriem bija nepanesība vai nebija atbildes reakcijas pēc pēdējās shēmas. Salīdzināja kombināciju gefitinibs un labākā atbalsta terapija ar placebo un labāko atbalsta terapiju. Gefitinibs nepagarināja dzīvildzi kopējā populācijā. Dzīvildzes rādītāji atšķīrās pēc smēķēšanas statusa un etniskās piederības (skatīt 6. tabulu).

6. tabula. Efektivitātes rezultāti ISEL pētījumā, salīdzinot gefitinibu ar placebo

Populācija	N	Objektīvās atbildes reakcijas rādītāji un terapiju atšķirības 95 % TI ^a	Laiks līdz terapijas neveiksmei ^{a,b}	Primārais mērķa kritērijs kopējā dzīvildzes ^{a,b,c}
Kopā	1692	8,0 % vs 1,3 % [4,7 %; 8,8 %]	RA 0,82 [0,73; 0,92] 3,0 m. vs 2,6 m. p = 0,0006	RA 0,89 [0,77; 1,02] 5,6 m. vs 5,1 m. p = 0,0871
EGFR mutācija pozitīva	26	37,5 % vs 0 % [-15,1 %; 61,4 %]	RA 0,79 [0,20; 3,12] 10,8 m. vs 3,8 m. p = 0,7382	RA NC NR vs 4,3 m.
EGFR mutācija negatīva	189	2,6 % vs 0 % [-5,6 %; 7,3 %]	RA 1,10 [0,78; 1,56] 2,0 m. vs 2,6 m. p = 0,5771	RA 1,16 [0,79; 1,72] 3,7 m. vs 5,9 m. p = 0,4449
Nekad nav smēķējis	375	18,1 % vs 0 % [12,3 %; 24,0 %]	RA 0,55 [0,42; 0,72] 5,6 m. vs 2,8 m. p < 0,0001	RA 0,67 [0,49; 0,92] 8,9 m. vs 6,1 m. p = 0,0124

Ir smēķējis	1317	5,3 % vs 1,6 % [1,4 %; 5,7 %]	RA 0,89 [0,78; 1,01] 2,7 m. vs 2,6 m. p = 0,0707	RA 0,92 [0,79; 1,06] 5,0 m. vs 4,9 m. p = 0,2420
Aziāti ^d	342	12,4 % vs 2,1 % [4,0 %; 15,8 %]	RA 0,69 [0,52; 0,91] 4,4 m. vs 2,2 m. p = 0,0084	RA 0,66 [0,48; 0,91] 9,5 m. vs 5,5 m. p = 0,0100
Nav aziāti	1350	6,8 % vs 1,0 % [3,5 %; 7,9 %]	RA 0,86 [0,76; 0,98] 2,9 m. vs 2,7 m. p = 0,0197	RA 0,92 [0,80; 1,07] 5,2 m. vs 5,1 m. p = 0,2942

- a Norādītie rezultāti attiecas uz gefitiniba un placebo salīdzinājumu.
b “m.” ir mediānas mēnešos. Skaitļi kvadrātikavās norāda HR 95 % ticamības intervālu.
c Stratificēts *log rank* tests kopējai vērtībai; citos gadījumos *cox* proporcionālā riska modelis.
d Āzijas etniskajā piederībā nav ietverti Indijas izcelsmes pacienti, un tā attiecas uz pacientu grupas rasi, nevis dzimšanas vietu.
N Randomizēto pacientu skaits.
NC Kopējās dzīvildzes RA nav aprēķināta, jo pārāk maz gadījumu.
NR Nav sasniegts.
RA Riska attiecība (*Hazard Ratio*) (riska attiecība < 1 par labu gefitinibam).

IFUM pētījums bija vienas grupas, daudzcentru pētījums, kurā iesaistīja baltās rases pacientus (n=106) ar aktivizētu, jutīgu pozitīvas EGFR mutācijas NSŠPV, lai pierādītu, ka gefitiniba aktivitāte ir līdzīga baltās rases un aziātu populācijās. Pamatojoties uz pētnieka pārskatu, objektīvās atbildes reakcijas rādītāji (ORR) bija 70 % un vidējā dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) 9,7 mēneši. Šie dati ir līdzīgi IPASS pētījumā ziņotajiem datiem.

EGFR mutācijas stāvoklis un klīniskais raksturojums

Klīniskais raksturojums — nesmēķētājs (nekad nav smēķējis), histoloģiski pierādīta adenokarcinoma, sieviete — ir pozitīva EGFR mutācijas stāvokļa neatkarīgi prognostiskie faktori daudzfaktoru analīzē 786 baltās rases pacientiem* (skatīt 7. tabulu). Arī Āzijas rases pacientiem biežāk ir audzēji ar pozitīvu EGFR mutāciju.

7. tabula. Daudzfaktoru loģiskās regresijas analīze, lai identificētu faktorus, kuri neatkarīgi prognozē EGFR mutāciju 786 baltās rases pacientu*

Faktori, kas prognozē EGFR mutācijas klātbūtni	p vērtība	EGFR mutācijas iespējamība	Pozitīva prognostiska vērtība (9,5 % no kopējās populācijas ir pozitīvas EGFR mutācijas (M+))
Smēķēšanas statuss	< 0,0001	6,5 reizes lielāks nekad nesmēķējušiem, salīdzinot ar jebkad smēķējušiem	28/70 (40 %) nekad nesmēķējušie ir M+. 47/716 (7 %) jebkad smēķējušie ir M+.
Histoloģija	< 0,0001	4,4 reizes lielāka, ja ir adenokarcinoma, salīdzinājumā ar iespējamību, ja nav adenokarcinomas	63/396 (16 %) pacientiem ar adenokarcinomu histoloģijā ir M+. 12/390 (3 %) pacientiem, kam nav adenokarcinomas histoloģijā, ir M+.
Dzimums	0,0397	1,7 reizes lielāka sievietēm nekā vīriešiem	40/235 (17 %) sievietēm ir M+. 35/551 (6 %) vīriešiem ir M+.

*no šādiem pētījumiem: INTEREST, ISEL, INTACT 1 un 2, IDEAL 1 un 2, INVITE.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas gefitiniba lietošanas uzsūkšanās ir vidēji lēna un maksimālo koncentrāciju plazmā parasti sasniedz 3–7 stundu laikā pēc lietošanas. Vidējā absolūtā biopieejamība vēža slimniekiem ir 59 %. Pārtika gefitiniba pieejamību nozīmīgi neietekmē. Pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem, kurā kuņģa pH tika uzturēts virs pH 5, gefitiniba iedarbība samazinājās par 47 %, iespējams, sakarā ar pavājinātu gefitiniba šķīdību kuņģī (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Izkliede

Gefitiniba vidējais līdzsvara stāvokļa izklijes tilpums ir 1400 l, kas norāda uz lielu izklijedi audos. Ar plazmas proteīniem saistās aptuveni 90 %. Gefitinibs saistās gan ar albumīnu, gan ar alfa-1 skābo glikoproteīnu.

In vitro dati liecina, ka gefitinibs ir membrānu transporta proteīna P gp substrāts.

Biotransformācija

In vitro dati liecina, ka CYP3A4 un CYP2D6 ir galvenie P450 izoenzīmi, kas iesaistīti gefitiniba oksidatīvajā metabolismā.

In vitro pētījumos atklāts, ka gefitinibam piemīt ierobežots CYP2D6 inhibīcijas potenciāls. Gefitinibs neuzrādīja enzīmus inducējošu ietekmi pētījumos ar dzīvniekiem, tāpat kā nozīmīgu jebkura cita citohroma P450 enzīma inhibīciju (*in vitro*).

Cilvēkiem gefitinibs metabolizējas plašos apmēros. Ekskrētos ir pilnībā identificēti 5 metabolīti un plazmā — 8 metabolīti. Galvenais noteiktais metabolīts bija O-desmetilgefitinibs, kas ir 14 reizes vājāks nekā gefitinibs EGFR stimulēto šūnu augšanas inhibīšanā, un tam nepiemīt inhibējoša iedarbība uz audzēju šūnu augšanu pelēm. Tādēļ tiek uzskatīts, ka tas neveicina gefitiniba klīnisko aktivitāti.

Noskaidrots, ka *in vitro* O--desmetilgefitiniba veidošanās notiek ar CYP2D6 palīdzību. CYP2D6 nozīmē gefitiniba metaboliskajā klīrensā novērtēta klīniskajā pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem, kuriem noteica CYP2D6 genotipa stāvokli. Cilvēkiem ar vāju metabolismu netika atklāts nosakāms O-desmetilgefitiniba līmenis. Sasniegtais gefitiniba iedarbības līmenis gan grupā ar spēcīgu metabolismu, gan vāju, bija plašs un pārklājās, bet vidējā gefitiniba iedarbība grupā ar vāju metabolismu bija 2 reizes lielāka. Lielāka vidējā iedarbība, kas rodas indivīdiem bez aktīva CYP2D6, var būt klīniski nozīmīga, jo blakusparādības ir atkarīgas no devas lieluma un iedarbības.

Eliminācija

Gefitinibs tiek izvadīts galvenokārt metabolītu veidā ar fēcēm. Caur nierēm izvadītais gefitinibs un metabolīti veido mazāk nekā 4 % no ievadītās devas.

Gefitiniba kopējais plazmas klīrenss ir apmēram 500 ml/min, un vidējais terminālais pusperiods pacientiem ar audzēju ir 41 stunda. Lietojot gefitinību 1 reizi dienā, notiek 2–8 reizes lielāka uzkrāšanās, sasniedzot līdzsvara koncentrāciju pēc 7–10 devām. Līdzsvara koncentrācijā cirkulējošās plazmas koncentrācijas parasti tiek uzturētas 2–3 reizes lielākas uzkrāšanās robežās, ievērojot lietošanas intervālu 24 stundas.

Īpašas pacientu grupas

Vēža pacientu populācijas farmakokinētikas datu analizēs netika atklāta saistība starp paredzamo koncentrāciju līdzsvara apstākļos un pacienta vecumu, ķermeņa masu, dzimumu, etnisko piederību vai kreatinīna klīrensu (virs 20 mg/min).

Aknu darbības traucējumi

I fāzes atklātā pētījumā ar vienreizējas 250 mg gefitiniba devas nozīmēšanu pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, kas radušies cirozes dēļ (pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), konstatēja pastiprinātu iedarbību visās grupās salīdzinājumā ar veselām kontrolpersonām. Pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem novēroja vidēji 3,1 reizes lielāku gefitiniba iedarbību. Nevienam no pacientiem nebija vēzis, visiem bija ciroze un dažiem bija hepatīts. Šī iedarbības pastiprināšanās var būt klīniski nozīmīga, jo blakusparādības ir atkarīgas no gefitiniba devas un iedarbības.

Gefitinibs tika novērtēts klīniskajā pētījumā, kurā iesaistīts 41 pacients ar norobežotiem audzējiem un normālu aknu darbību vai vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (klasificēti pēc ASAT, sārmainās fosfatāzes un bilirubīna sākotnējā līmeņa vispārējās toksicitātes kritēriju skalas), kas radušies aknu metastāžu dēļ. Tika novērots, ka pēc gefitiniba 250 mg dienas devas lietošanas laiks līdz līdzsvara koncentrācijas sasniegšanai, kopējais plazmas klīrens (C_{maxSS}) un iedarbība līdzsvara stāvoklī (AUC_{24SS}) bija līdzīgi grupās ar normālu aknu darbību un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Dati par 4 pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, kas radušies aknu metastāžu dēļ, liecina, ka iedarbība līdzsvara stāvoklī arī šādiem pacientiem ir līdzīga kā pacientiem ar normālu aknu darbību.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Blakusparādības, kas novērotas nevis klīniskajos pētījumos, bet dzīvniekiem pie līdzīga iedarbības līmeņa kā klīniskajos pētījumos un ar iespējamu saistību ar klīnisko pielietojumu, bija šādas:

- radzenes epitēlija atrofija un radzenes gaismas caurlaidība;
- nieru papillārā nekroze;
- hepatocelulārā nekroze un eozinofila sinusoidāla makrofāgu infiltrācija.

Neklīnisko (*in vitro*) pētījumu dati liecina, ka gefitinibam piemīt spēja nomākt sirds darbības potenciālo repolarizācijas procesu (piemēram, QT intervālu). Klīniskajā pieredzē nav pierādīta saistība starp QT intervāla pagarināšanos un gefitiniba lietošanu.

Žurku mātītēm novēroja auglības samazināšanos, lietojot devu 20 mg/kg/dienā.

Publicētie pētījumi norāda, ka ģenētiski modificētas peles, kurām nav EGRF, uzrāda attīstības defektus, kas saistīti ar epitēlija brieduma trūkumu dažādos orgānos, ieskaitot ādu, kuņģa-zarnu traktu un plaušas. Nozīmējot gefitinibu žurkām organoģenēzes laikā, nebija ietekmes uz embrija-augļa attīstību, lietojot lielāko devu (30 mg/kg/dienā). Tomēr trušiem embriju masa bija samazināta, lietojot devu 20 mg/kg/dienā un lielāku. Nevienai sugai nebija sastāvdaļu ierosinātas malformācijas. Lietojot žurkām grūsnības un atnešanās laikā, mazuļu izdzīvošana samazinājās, lietojot devu 20 mg/kg/dienā.

Lietojot iekšķīgi ar C-14 iezīmēto gefitinibu žurkām laktācijas laikā 14 dienas pēc atnešanās, radioaktivitātes koncentrācija pienā bija 11–19 reizes lielāka nekā asinīs.

Genotoksiskas īpašības gefitinibam nekonstatēja.

2 gadu kancerogenitātes pētījumā ar žurkām tika konstatēta neliela, bet statistiski nozīmīga hepatocelulāro adenomu sastopamības palielināšanās gan žurku tēviņiem, gan mātītēm, kā arī mezenteriskā limfmezgla hemangiosarkomu sastopamības palielināšanās žurku mātītēm, tikai lietojot lielākās devas (10 mg/kg dienā). Hepatocelulārās adenomas tika novērotas arī 2 gadu kancerogenitātes pētījumā ar pelēm, kurā tika konstatēta šīs atradnes neliela sastopamības palielināšanās peļu tēviņiem, lietojot vidējas devas, un gan peļu mātītēm, gan tēviņiem, lietojot augstas devas. Šī iedarbība bija statistiski nozīmīga peļu mātītēm, bet ne tēviņiem.

Lietojot zāles devā, kas nerada ietekmi ne pelēm, ne žurkām, klīniskās iedarbības robeža netika sasniegta. Šo atradņu klīniskā nozīme nav zināma.

In vitro fototoksicitātes pētījuma rezultāti norāda, ka gefitinibam varētu būt fototoksiskas īpašības.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze (101)
Krospovidons (A tips)
Povidons (K30)
Nātrija laurilsulfāts
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Polivinilspirts (E1203)
Makrogols 4000 (E1521)
Talks (E553b)
Titāna dioksīds (E171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PVDH/alumīnija blisteris kastītēs, kas satur 30 apvalkotās tabletes.
PVH/PVDH/alumīnija perforēts dozējamo vienību blisteris kastītēs, kas satur 30 x 1 apvalkotās tabletes.

Blisteri var būt iepakoti alumīnija maisiņos.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1321/001

EU/1/18/1321/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 27. septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: “Zāļu apraksts”, 4.2 apakšpunktu).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

III PIELIKUMS
MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Gefitinib Mylan 250 mg apvalkotās tabletes
gefitinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 250 mg gefitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes
30×1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

gefitinib mylan 250 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

MAISIŅŠ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Gefitinib Mylan 250 mg apvalkotās tabletes
gefitinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Gefitinib Mylan 250 mg apvalkotās tabletes
gefitinibum

2. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
PERFORĒTS DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Gefitinib Mylan 250 mg tabletes
gefitinibum

2. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Gefitinib Mylan 250 mg apvalkotās tabletes *gefitinibum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Gefitinib Mylan un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Gefitinib Mylan lietošanas
3. Kā lietot Gefitinib Mylan
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Gefitinib Mylan
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Gefitinib Mylan un kādam nolūkam to lieto

Gefitinib Mylan satur aktīvo vielu gefitinibu, kas bloķē proteīnu, ko sauc par epidermālā augšanas faktora receptoru (EGFR). Šis proteīns ir iesaistīts audzēja šūnu augšanā un izplatībā.

Gefitinib Mylan lieto nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai pieaugušiem pacientiem. Šis vēzis ir slimība, kuras gadījumā ļaundabīgas (vēža) šūnas veidojas plaušu audos.

2. Kas Jums jāzina pirms Gefitinib Mylan lietošanas

Nelietojiet Gefitinib Mylan šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret gefitinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Gefitinib Mylan lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums jebkad ir bijuši citi plaušu darbības traucējumi. Daži plaušu darbības traucējumi var pasliktināties Gefitinib Mylan terapijas laikā;
- ja Jums jebkad ir bijuši aknu darbības traucējumi;
- ja Jums jebkad ir bijuši kuņģa darbības traucējumi (kuņģa-zarnu trakta perforācija).

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja šo zāļu lietošanas laikā Jūs novērojat atūdeņošanos vai acu problēmas (skatīt 4. punktu).

Bērni un pusaudži

Gefitinib Mylan nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Gefitinib Mylan

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši svarīgi ir informēt ārstu vai farmaceitu, ja Jūs lietojat kādu no šīm zālēm, jo tās var ietekmēt gefitiniba iedarbību:

- fenitoīnu vai karbamazepīnu (epilepsijas ārstēšanai);
- rifampicīnu (tuberkulozes ārstēšanai);
- itrakonazolu (sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- barbiturātus (zāles, ko lieto miega traucējumu ārstēšanai);
- zāļu tējas, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*, izmanto depresijas un trauksmes ārstēšanai);
- protonu sūkņa inhibitorus, H₂-antagonistus un antacīdus (kuņģa čūlas, gremošanas traucējumu, grēmu un kuņģa skābes samazināšanai);
- varfarīnu (iespējami lietojams antikoagulants trombu veidošanās profilaksei). Ja Jūs lietojat zāles, kas satur šo aktīvo vielu, ārstam var būt nepieciešams biežāk veikt Jums asins analīzes.

Ja kāds no augstāk minētajiem punktiem attiecas uz Jums vai Jūs neesat par to drošs, pirms Gefitinib Mylan lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, Jums varētu iestāties grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, konsultējieties ar ārstu.

Ārstēšanas laikā ar šīm zālēm ir ieteicams izvairīties no grūtniecības, jo Gefitinib Mylan var kaitēt Jūsu bērnam.

Jūsu bērna drošībai nelietojiet Gefitinib Mylan, ja Jūs barojat bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Jūs varētu justies savārdzīgs, kamēr ārstējaties ar šīm zālēm. Ja tas notiek, nevadiet transportlīdzekļus vai neapkalpojiet mehānismus vai ierīces.

Gefitinib Mylan satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Gefitinib Mylan satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Gefitinib Mylan

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

- Ieteicamā deva ir viena 250 mg tablete dienā.
- Lietojiet tableti katru dienu vienā laikā.
- Tablete jānorij, uzdzerot nedaudz ūdens, neatkarīgi no ēdienreizes.
- Nelietojiet antacīdus (kuņģa skābes līmeņa samazināšanai) 2 stundas pirms vai 1 stundu pēc Gefitinib Mylan lietošanas.

Ja Jums ir grūtības norīt tableti, izšķīdiniet to pusglāzē negāzēta ūdens. Nelietojiet citus šķidrumus. Nesasmalciniet tableti. Skalīniet ūdeni, līdz tablete ir izšķīdusi. Tas var aizņemt apmēram 20 minūtes. Nekavējoties izdzeriet šķidrumu.

Lai būtu drošs, ka esat izdzēris visas zāles, piepildiet glāzi līdz pusei ar ūdeni, saskalojiet un izdzeriet.

Ja esat lietojis Gefitinib Mylan vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk tablešu, nekā noteikts, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Gefitinib Mylan

Ko darīt, ja esat aizmirsis lietot tableti, atkarīgs no tā, cik ilgs laiks ir palicis līdz nākamajai devai.

- Ja līdz nākamajai devai ir palikušas 12 vai vairāk stundas: iedzeriet aizmirsto tableti, tiklīdz Jūs par to atceraties. Nākamo devu lietojiet parastajā laikā.
- Ja līdz nākamajai devai ir palikušas mazāk nekā 12 stundas: nedzeriet aizmirsto tableti. Nākamo tableti lietojiet parastajā laikā.

Nelietojiet dubultu devu (divas tabletes vienlaicīgi), lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jūs novērojat kādu no šīm blakusparādībām, nekavējoties sazinieties ar ārstu, jo Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniska palīdzība:

- alerģiskas reakcijas (bieži), īpaši, ja ir šādi simptomi — uztūkusi seja, lūpas, mēle vai kakls, apgrūtināta rīšana, nātrene, izsitumi vai apgrūtināta elpošana;
- smags elpas trūkums vai pēkšņa elpas trūkuma pastiprināšanās, iespējams, kopā ar klepu vai drudzi. Tas var nozīmēt, ka Jums ir plaušu iekaisums, ko sauc par “intersticiālo plaušu slimību”. Tā rodas apmēram 1 no 100 cilvēkiem un var būt bīstama dzīvībai;
- smagas ādas reakcijas (reti), kas skar lielus Jūsu ķermeņa apgabalus. Pazīmes var būt: apsārtums, sāpes, čūlas, bullas un ādas lobīšanās. Var tikt skartas arī lūpas, deguns, acis un dzimumorgāni;
- atūdeņošanās (bieži), ko izraisījusi ilgstoša vai spēcīga caureja, vemšana, slikta dūša vai ēstgribas trūkums;
- acu problēmas (retāk), piemēram, sāpes, apsārtums, asarošana, jutība pret gaismu, redzes traucējumi vai ieaugušas skropstas. Tas var nozīmēt, ka Jums ir čūla uz acs virsmas (radzenes).

Pastāstiet savam ārstam, cik ātri vien iespējams, ka Jūs novērojat kādu no šīm blakusparādībām.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Caureja.
- Vemšana.
- Slikta dūša.
- Ādas reakcijas, piemēram, pinnēm līdzīgi izsitumi, kas dažkārt ir niezoši un izraisa ādas sausumu un/vai ādas plaisāšanu.
- Ēstgribas trūkums.
- Vājums.
- Apsārtusi vai sūrstoša mute.
- Paaugstināts aknu enzīma, ko sauc par alanīna aminotransferāzi, līmenis asins analīzēs; ja tas ir pārāk augsts, Jūsu ārsts var ieteikt pārtraukt šo zāļu lietošanu.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Mutes sausums.
- Acu sausums, apsārtums vai nieze.
- Sarkani un sūrstoši acu plakstiņi.
- Nagu bojājumi.
- Matu izkrišana.
- Drudzis.
- Asiņošana (piemēram, deguna asiņošana vai asinis Jūsu urīnā).
- Olbaltumvielas Jūsu urīnā (tiek konstatētas urīna analīzēs).
- Paaugstināts bilirubīna un cita aknu enzīma, ko sauc par alanīna aminotransferāzi, līmenis asins analīzēs; ja tas ir pārāk augsts, ārsts var ieteikt pārtraukt šo zāļu lietošanu.
- Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās Jūsu asins analīzēs (attiecas uz nieru darbību).
- Cistīts (dedzinoša sajūta urinācijas laikā un bieža, pēkšņa vajadzība urinēt).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Aizkuņģa dziedzera iekaisums. Pazīmes var būt ļoti stipras sāpes kuņģa apvidus augšējā daļā un ļoti izteikta slikta dūša un vemšana.
- Aknu iekaisums. Pazīmes var būt slikta vispārēja pašsajūta ar iespējamu dzelti vai bez tās (ādas un acu dzelte). Šī blakusparādība ir retāka, tomēr dažiem pacientiem tā ir bijusi nāvējoša.
- Kuņģa-zarnu trakta perforācija.
- Ādas reakcija uz plaukstām un pēdām, tajā skaitā tirpšana, nejutīgums, sāpes, pietūkums vai apsārtums (zināms kā palmāri-plantāras eritrodezesestēzijas sindroms vai roku un kāju sindroms).

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- Ādas asinsvadu iekaisums. Tas var radīt zilumu parādīšanos vai nebālējošus izsitumu laukumus uz ādas.
- Hemorāģisks cistīts (dedzinoša sajūta urinācijas laikā un bieža, pēkšņa vajadzība urinēt ar asins piejaukumu urīnā).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Gefitinib Mylan

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija**Ko Gefitinib Mylan satur**

- Aktīvā viela ir gefitinibs. Katra apvalkotā tablete satur 250 mg gefitiniba.
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze (I01), krospovidons (A tips), povidons (K30), nātrijs laurilsulfāts, magnija stearāts tabletes kodolā. Tabletes apvalks satur polivinilspirtu (E1203), makrogolu 4000 (E1521), talku (E553b), titāna dioksīdu (E171), sarkano dzelzs oksīdu (E172), dzeltenu dzelzs oksīdu (E172).

Gefitinib Mylan ārējais izskats un iepakojums

Gefitinib Mylan tabletes ir brūnas, apmēram 11,1 mm × 5,6 mm lielas, apaļas, abpusēji izliektas, apvalkotas tabletes ar marķējumu “250” vienā pusē un gludu otru pusi.

Tabletes tiek piegādātas PVH/PVDH/alumīnija blisteros kastītēs, kas satur 30 apvalkotās tabletes, vai PVH/PVDH/alumīnija perforētos dozējamu vienību blisteros, kas satur 30 x 1 apvalkotās tabletes.

Blisteri var būt iepakoti alumīnija maisiņos.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park

Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Īrija

RaŒotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Belgiē/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

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

Magyarország

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

Danmark

Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatis 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

Viatis AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

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

Polska

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

France

Viartis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.