

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Gefitinib Mylan 250 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 250 mg ta' gefitinib.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 161mg lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pilloli miksija b'rita kannella, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat b'daqs ta' madwar 11.1 mm x 5.6 mm u mmarkati b'"250" fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Gefitinib Mylan huwa indikat bħala monoterapija għall-kura ta' pazjenti adulti li għandhom kanċer tal-pulmun mhux ta' ċellula żgħira (NSCLC) lokalment avanzat jew metastatiku u li għandu mutazzjonijiet attivanti ta' EGFR-TK (ara sezzjoni 4.4).

4.2 Pożologija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Gefitinib Mylan għandha tinbeda u tiġi segwita minn tabib esperjenzat fl-użu ta' terapiji kontra l-kanċer.

Pożoloġija

Il-pożoloġija rakkomandata ta' Gefitinib Mylan hija pillola waħda ta' 250 mg darba kuljum. Jekk xi doża tintesa, din għandha tittried hekk kif il-pazjent jiftakar. Jekk ikun għad baqa' anqas minn tnax-il siegħa għad-doża li jmiss, il-pazjent għandu jaqbez id-doża. Il-pazjent m'għandux jiehu doża doppja (żewġ dozi fl-istess hin) biex ipatti għal kull doża li tinqabeż.

Metabolizzaturi ħżiena ta' CYP2D6

L-ebda aġġustament speċifiku fid-doża m'hu rakkomandat f'pazjenti b'genotip magħruf ta' metabolizzatur ħazin ta' CYP2D6, iżda dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal avvenimenti avversi (ara sezzjoni 5.2).

Aġġustament tad-doża minhabba tossiċità

Pazjenti b'dijarea tollerata ħazin jew b'reazzjonijiet avversi tal-ġilda jistgħu jiġu mmaniġġjati b'suċċess billi issir interruzzjoni qasira (sa 14-il jum) tat-terapija segwita b'introduzzjoni mill-ġdid tad-doża ta' 250 mg (ara sezzjoni 4.8). Għal pazjenti li ma jistgħux jittolleraw it-trattament wara interruzzjoni tat-terapija, gefitinib għandu jitwaqqaf u għandu jiġi kkunsidrat trattament alternattiv.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Gefitinib Mylan fit-tfal u l-adolesxenti ta' anqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' gefitinib fil-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjoni ta' NSCLC.

Indeboliment epatiku

Pazjenti b'indeboliment epatiku moderat għal sever (Child Pugh B jew C) minhabba ċirrozi jkollhom zieda fil-konċentrazzjoni ta' gefitinib fil-plasma. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu segwiti mill-qrib għal avvenimenti avversi. Konċentrazzjonijiet fil-plasma ma żdidux f'pazjenti li kellhom aspartate transaminase (AST), alkaline phosphatase jew bilirubin elevati minhabba metastasi fil-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment renali

Ma hemmx bżonn ta' tibdil fid-doża f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni renali, bi tnehhija tal-kreatinina ta' >20 mL/min. Deġta limitata biss hija disponibbli f'pazjenti bi tnehhija tal-kreatinina ta' ≤ 20 mL/min, u f'dawn il-pazjenti hija rrakkomandata l-kawtela (ara sezzjoni 5.2).

Anzjani

Ma hemmx bżonn ta' tibdil fid-doża fuq il-bażi tal-età tal-pazjent (ara sezzjoni 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Gefitinib Mylan huwa għall-użu orali. Il-pillola tista' tittiehed mal-ikel jew mhux mal-ikel, fl-istess hin kuljum.

Il-pillola tista' tittiehed shiha ma' f'it ilma, jew jekk id-doża ta' pilloli shah mhijiex possibbli, il-pilloli għandhom jinħallu fl-ilma (mhux bil-gass). Ma għandu jintuża ebda likwidu ieħor.

Mingħajr ma tiġi mfarrka, il-pillola għandha tintreha f'nofs tazza ilma tax-xorb. It-tazza għandha tiġi mdawra sakemm il-pillola tinħall (dan jista' jiehu madwar 20 minuta). Id-dispersjoni għandha tinxtorob minnufih wara li d-dispersjoni tkun lesta (jiġifieri fi żmien 60 minuta). It-tazza għandha titlahla b'nofs tazza ilma li għandu jinxtorob ukoll. Id-dispersjoni tista' tiġi amministrata ukoll minn tubu naso-gastriku jew tal-gastrostomija.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza(i) attiva(i) jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Meta jitqies l-użu ta' Gefitinib Mylan bħala kura għal NSCLC lokalment avvanzat jew metastatiku, huwa importanti li jsir tentattiv sabiex tingħata valutazzjoni tal-mutazzjoni ta' EGFR tat-tessut tat-tumur għall-pazjenti kollha. Jekk ma jkunx hemm kampjun ta' tumor evalwabbli, allura għandu jintuża DNA tat-tumor ċirkolanti (ctDNA) miksub minn kampjun tad-demm (plasma).

Għandhom jintużaw biss test(ijiet) robusti, affidabbli u sensittivi, b'utilità murija għad-determinazzjoni ta' status ta' mutazzjoni ta' EGFR ta' tumuri jew ctDNA, biex jiġu evitati determinazzjonijiet negattivi foloz jew pożittivi foloz (ara sezzjoni 5.1).

Mard interstizjali tal-pulmun (ILD)

Mard interstizjali tal-pulmun (ILD) li fil-bidu jista' jkun akut, kien osservat f'1.3% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu gefitinib, u xi każijiet kienu fatali (ara sezzjoni 4.8). Jekk il-pazjenti jesperjenzaw aggravar tas-sintomi respiratorji bħal qtugħ ta' nifs, sogħla u deni, Gefitinib Mylan għandu jitwaqqaf u l-pazjent għandu jiġi investigat fil-pront. Jekk jiġi kkonfermat li l-pazjent qed isofri minn ILD, m'għandux jibqa' jiehu Gefitinib Mylan u għandu jingħata kura xierqa oħra.

Fi studju farmakoepidemjoloġiku Ġappuniż ta' kontroll tal-każ (case control) fi 3159 pazjent b'NSCLC li kienu qed jirċievu gefitinib jew kimoterapija u li ġew segwiti għal 12-il ġimgħa, ġew

identifikati l-fatturi ta' riskju li għejjin għall-iżvilupp ta' ILD (irrispettivament minn jekk il-pazjent kienx qed jirċievi gefitinib jew kimoterapija): tipjip, status ta' prestazzjoni dgħajfa (PS $\geq$ 2), evidenza b'CT scan ta' tiċkin ta' pulmun normali (<50%), dijanjosi reċenti ta' NSCLC (<6 xhur), ILD pre-eżistenti, età akbar ($\geq$ 55 sena), u mard tal-qalb fl-istess hin. Żieda fir-riskju ta' ILD b'gefitinib meta mqabbel mal-kimoterapija dehret l-aktar fl-ewwel erba' gimgħat ta' kura (OR agġustat 3.8; 95% CI 1.9 sa 7.7); minn hemm 'il quddiem ir-riskju relattiv kien anqas (OR agġustat 2.5; 95 % CI 1.1 sa 5.8). Ir-riskju ta' mortalità fost pazjenti li żviluppaw ILD waqr li kienu fuq gefitinib jew kimoterapija kien oghla f'pazjenti b'dawn il-fatturi ta' riskju li għejjin: tipjip, evidenza b'CT scan ta' tiċkin ta' pulmun normali (<50%), ILD pre-eżistenti, età akbar ($\geq$ 65 sena), u żoni estensivi aderenti mal-plewra ($\geq$ 50%).

Tossiċità epatika u indeboliment tal-fwied

Gew osservati abnormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied (inkluż zidiet fl-alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, bilirubin) liipprezentaw ruħhom b'mod mhux komuni bħala epatite (ara sezzjoni 4.8).

Kien hemm rapporti iżolati ta' insuffiċjenza epatika li f'xi każijiet wasslet għal riżultati fatali.

Għalhekk, huwa rrakkomandat li jsir eżami perjodiku tal-funzjoni tal-fwied. Gefitinib għandu jintuża b'kawtela fil-preżenza ta' tibdil hafif għal moderat fil-funzjoni tal-fwied. Jekk it-tibdil ikun sever għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif.

Indeboliment fil-funzjoni tal-fwied minhabba ċirrożi jwassal għal żieda fil-koncentrazzjoni ta' gefitinib fil-plasma (ara sezzjoni 5.2).

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra

Sustanzi li jżidu l-attività ta' CYP3A4 jistgħu jżidu l-metaboliżmu ta' gefitinib u jnaqqsu l-koncentrazzjoni ta' gefitinib fil-plasma.

Għalhekk amministrazzjoni kongunta ta' sustanzi li jżidu l-attività ta' CYP3A4 (bħal phenytoin, carbamazepine, rifampicin, barbiturati jew preparazzjonijiet mill-ħxejjex li fihom St. John's Wort/*Hypericum perforatum*) jistgħu jnaqqsu mill-effikaċja tal-kura u għandhom jiġu evitati (ara sezzjoni 4.5).

F'pazjenti individwali li għandhom ġenotip ta' metaboliżmu dgħajjef ta' CYP2D6, il-kura b'inibitur potenti ta' CYP3A4 tista' jwassal għal zidiet fil-livelli ta' gefitinib tal-plasma. Fil-bidu tal-kura b'inibitur CYP3A4, il-pazjenti għandhom jiġu segwiti mill-qrib għal reazzjonijiet avversi ta' gefitinib (ara sezzjoni 4.5).

Xi pazjenti li kienu qed jieħdu warfarin flimkien ma' gefitinib gew osservati li kellhom il-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) għoli u/jew xi episodju ta' fsada (ara sezzjoni 4.5). Pazjenti li jieħdu l-warfarina u gefitinib fl-istess hin iridu jiġu ċċekkjati regolarment għal tibdil fil-Prothrombin Time (PT) jew l-INR.

Prodotti mediċinali li jgħollu b'mod sinifikanti u sostnut il-pH gastriku, bħal inibituri proton-pump u antagonisti ta' h₂, jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibilità u l-koncentrazzjonijiet fil-plasma ta' gefitinib u b'hekk tista' tonqos l-effikaċja. Jekk antaċidi jittieħdu regolarment qrib il-hin li jittieħed gefitinib jista' jkollhom effetti simili (ara sezzjoni 4.5 u 5.2).

Dejta minn studju kliniċi ta' fażi II, fejn gefitinib u vinorelbine intużaw f'daqqa, tindika li gefitinib jista' jżid l-effett newtrogeniku ta' vinorelbine.

Lactose

Gefitinib Mylan fih il-lactose Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, defiċjenza ta' lactose totali jew malassorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

Prekawzzjonijiet ohra għall-użu

Il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir sabiex jiehdu parir ta' tabib minnufih jekk jesperjenzaw dijarrea qawwija jew persistenti, dardir, rimettar jew anoressija għax dawn jistgħu jwasslu għal deidrazzjoni. Wieħed irid jieħu hsieb dawn is-sintomi kif inhu klinikament xieraq (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti li jkollhom sinjali u sintomi li jindikaw keratite bħal każijiet akuti jew li jaggravaw ta': infjammazzjoni fl-għajnejn, dmugħ, sensitività għad-dawl, vista mċajpra, ugiġh fl-għajnejn u/jew għajnejn ħomor għandhom jiġu referuti minnufih għal speċjalista tal-għajnejn.

Jekk dijanjosi ta' keratite ulċerattiva tkun konfirmata, kura b'gefitinib għandha titwaqqaf għal ftit, u jekk is-sintomi ma jgħaddux, jew jekk is-sintomi jerggħu jfeggu meta gefitinib jerga' jinbeda, għandu jitqies twaqqif għal kollox.

Fi studju ta' fażi I/II fuq l-użu ta' gefitinib u radjazzjoni f'pazjenti pedjatriċi li għadu kif instabiltilhom glijoma fiz-zokk ċentrali tal-moħħ jew glijoma malinna supratentorjali mhux imneħħija kompletament ġew irrappurtati 4 każijiet (1 fatali) ta' emorragija tas-Sistema Ċentrali Nervuża (CNS, Central Nervous System) fost il-45 pazjent reġistrat. Każ ieħor ta' emorragija tas-CNS ġie rrappurtat f'tifel b'ependjomoma waqt studju b'gefitinib waħdu. Żieda fir-riskju ta' emorragija ċerebrali f'pazjenti adulti b'NSCLC li jkun qad jirċievu gefitinib ma gietx stabbilita.

Perforazzjoni gastrointestinali giet irrappurtata f'pazjenti li kienu qad jiehdu gefitinib. F'ħafna każijiet din hija assoċjata ma' fatturi oħrajn magħrufa ta' riskju, li jinkludu lehid flimkien ma' prodotti mediċinali oħra bħal sterojdi jew NSAIDS, storja preċedenti ta' ulċerazzjoni tal-GI, età, tipjip jew metastasi tal-imsaren fil-postijiet ta' perforazzjoni.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Il-metaboliżmu ta' gefitinib isir permezz ta' isoenżima P450 cytochrome CYP3A4 (predominanti) u permezz ta' CYP2D6.

Sustanzi attivi li jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' gefitinib fil-plasma

Studji *in vitro* urew li gefitinib huwa sottostrat ta' p-glycoprotein (Pgp). Dejta disponibbli ma tissuggerixxi l-ebda konsegwenza klinika għal din is-sejba *in vitro*.

Sustanzi li jinibixxu CYP3A4 jistgħu jnaqqsu t-tneħħija ta' gefitinib. Meta jingħata flimkien ma' inibituri qawwija tal-attività ta' CYP3A4 (eż. ketoconazole, posaconazole, voriconazole, inibituri tal-protease, clarithromycin, telithromycin) jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' gefitinib fil-plasma. Iż-żieda tista' tkun klinikament rilevanti peress li r-reazzjonijiet avversi huma relatati mad-doża u l-esponiment. Iż-żieda tista' tkun akbar f'pazjenti individwali li għandhom il-ġenotip metaboliżmu dgħajjef CYP2D6. Kura minn qabel b'itraconazole (inibitur qawwi ta' CYP3A4) irriżultat f'żieda ta' 80% fl-AUC medja ta' gefitinib f'voluntiera b'saħħithom. F'sitwazzjonijiet ta' kura flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4, il-pazjent għandu jiġi osservat mill-qrib għal reazzjonijiet avversi ta' gefitinib.

Ma hemmx dejta ta' meta jingħata flimkien ma' inibituri ta' CYP2D6, iżda inibituri qawwija ta' din l-enzima jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' gefitinib fil-plasma ta' metabolizzaturi estensivi ta' CYP2D6, b'madwar darbtejn (ara sezzjoni 5.2). Jekk tkun inbdiet kura flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP2D6, il-pazjent għandu jiġi osservat mill-qrib għal reazzjonijiet avversi.

Sustanzi attivi li jistgħu inaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' gefitinib fil-plasma

Sustanzi li jheggu attività ta' CYP3A4 jistgħu jżidu l-metaboliżmu u jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' gefitinib fil-plasma u b'hekk inaqqsu l-effikaċja ta' gefitinib. Prodotti mediċinali li jingħataw flimkien u li jinduċu CYP3A4 (eż. phenytoin, carbamazepine, rifampicina, barbiturati u St. John's wort, *Hypericum perforatum*) għandhom jiġu evitati. Kura minn qabel b'rifampicina (induttur qawwi ta' CYP3A4) f'voluntiera b'saħħithom naqqset l-AUC medja ta' gefitinib bi 83% (ara sezzjoni 4.4).

Sustanzi li jikkawżaw żieda sinifikanti u sostnuta fil-pH gastriku jistgħu jnaqqsu l-koncentrazzjonijiet ta' gefitinib fil-plasma u b'hekk inaqqsu l-effikaċja ta' gefitinib. Dożi għoljin ta' antaċidi li jaħdmu għal żmien qasir jista' jkollhom l-istess effett jekk jittiehdu regolarment u qrib il-hin li jingħata gefitinib. Meta gefitinib jingħata ma' ranitidine f'doża li tikkawża elevazzjoni sostnuta tal-pH gastriku ta' ≥ 5 dan irriżulta fi tnaqqis tal-AUC medja ta' gefitinib ta' 47 % f'voluntiera b'saħħithom (ara sezzjoni 4.4 u 5.2).

Sustanzi attivi li jista' jkollhom il-koncentrazzjonijiet fil-plasma alterati minn gefitinib

Studji in vitro urew li gefitinib jista' jnaqqas l-attività ta' CYP2D6 b'mod limitat. Fi studju kliniku f'pazjenti, gefitinib ingħata ma' metoprolol (sottostrat ta' CYP2D6). Dan irriżulta f'żieda ta' 35% fl-esponiment għal metoprolol. Żieda bħal din tista' tkun potenzjalment rilevanti għal substrati ta' CYP2D6 b'indiċi terapewtiku dejjaq. Meta jiġi kkunsidrat l-użu ta' sottostrati ta' CYP2D6 ma' gefitinib, għandu jkun ikkunsidrat tibdil fid-doża tas-sottostrat ta' CYP2D6 speċjalment għal prodotti b'indiċi terapewtiku dejjaq.

Gefitinib jinibixxi l-proteina trasportatur BCRP *in vitro* iżda r-relevanza klinika ta' din is-sejba mhix magħrufa.

Interazzjonijiet potenzjali oħra

Żieda fl-INR u/jew xi episodju ta' telf ta' demm ġew irrapportati f'xi pazjenti li jiehdu l-warfarina (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa ta' età li fiha jista' jkollhom it-tfal

Nisa ta' età li fiha jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir biex ma joħorgux tqal waqt il-kura.

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' gefitinib f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Il-potenzjal ta' riskju fuq il-bniedem mhux magħruf. Gefitinib Mylan ma għandux jintuża waqt it-tqala sakemm mhux strettament neċessarju.

Treddigh

Mhux magħruf jekk gefitinib jiġix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Gefitinib u l-metaboliti tiegħu akkumulaw fil-halib ta' finen li qed iredgħu (ara sezzjoni 5.3). Gefitinib hu kontra-indikat waqt it-treddigh u għalhekk it-treddigh għandu jitwaqqaf waqt li qed jirċievu l-kura b'gefitinib (ara sezzjoni 4.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Waqt kura b'gefitinib, ġie rappurtat nuqqas ta' enerġija. Għalhekk dawk il-pazjenti li jhossu dan is-sintomu għandhom joqogħdu attenti meta jsuqu jew ihaddmu l-magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Minn dejta miġbura minn studji kliniċi ta' fażi III, ISEL, INTEREST u IPASS (2462 pazjent ikkurati b'gefitinib) l-aktar reazzjonijiet avversi (ADRs) li ġew irrapportati l-aktar spiss, f'aktar minn 20% tal-pazjenti huma dijarea u reazzjonijiet fil-gilda (inkluz raxx, ponot, gilda xotta u ħakk). Generalment reazzjonijiet avversi tal-medicina jseħħu fl-ewwel xahar tal-kura u huma generalment reversibbli. Madwar 8% tal-pazjenti kellhom ADR qawwi (kriterji ta' tossiċità komuni (CTC, common toxicity criteria) grad 3 jew 4).

Madwar 3% tal-pazjenti waqqfu l-kura minħabba xi reazzjoni avversa tal-medicina.

Mard interstizjali tal-pulmun (ILD) seħħ f'1.3% tal-pazjenti, bosta drabi qawwi (CTC grad 3 – 4). Ġew irrapportati każijiet li rriżultaw f'imwiet.

Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Il-profil tas-sigurtà pprezentat f' Tabella 1 huwa bbażat fuq programm ta' żvilupp kliniku u esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq b'gefitinib. Reazzjonijiet avversi kienu assenjati skont il-kategoriji tal-frekwenza f' Tabella 1 fejn possibbli bbażati fuq l-inċidenza ta' rapporti ta' avvenimenti avversi komparabbli miġbura f' sett ta' dejta minn studji kliniċi ta' fażi III ISEL, INTEREST u IPASS (2462 pazjent ikkurat b'gefitinib).

Il-frekwenzi ta' kif iseħħu l-effetti mhux mixtieqa huma definiti bħala: komuni ħafna (>1/10); komuni ($\geq 1/100$ sa <1/10); mhux komuni (>1/1000 sa <1/100); rari (>1/10000 sa <1/1000); rari ħafna (<1/10000), mhux magħrufa (ma tistax tiġi stmata minn data disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 1 – Reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Anoressija, ħafifa jew moderata (CTC grad 1 jew 2).
Disturbi fl-ghajnejn	Komuni	Konguntivite, blefarite, u ghajnejn xotti*, l-aktar ħfief (CTC grad 1).
	Mhux komuni	Erożjoni tal-kornea, riversibbli u f'xi każijiet ix-xagħar tal-ghajnejn ma jikbrix kif suppost.
		Keratite (0.12%)
Disturbi vaskulari	Komuni	Emorragija, bħal epistassi u ematurja.
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni	Mard interstizjali tal-pulmun (1.3%), bosta drabi qawwi (CTC grad 3 - 4). Ġew irrapportati każijiet li rriżultaw f'imwiet.
Disturb gastro-intestinali	Komuni ħafna	Dijarea, l-aktar ħafifa jew moderata (CTC grad 1 jew 2).
		Rimettar, l-aktar ħafif jew moderat (CTC grad 1 jew 2).
		Dardir, l-aktar ħafif (CTC grad 1).
		Stomatite ta' predominanza ħafifa (CTC grad 1).
	Komuni	Deidrazzjoni, li tirriżulta mid-dijarea, dardir, rimettar jew anoressija.
		Ħalq xott*, ta' predominanza ħafifa (CTC grad 1).
	Mhux komuni	Pankreatite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni ħafna	Żidiet ħfief jew moderati ta' alanine aminotransferase.
	Komuni	Żidiet ħfief jew moderati ta' aspartate aminotransferase.
		Żidiet ħfief jew moderati ta' bilirubin totali.
	Mhux komuni	Epatite**
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni ħafna	Reazzjonijiet fil-ġilda, l-aktar ħfief jew moderati (CTC grad 1 jew 2) ta' raxx bil-ponot, b'xi ftit ħakk u ġilda xotta, jinkludu qsim fil-ġilda, u xi tbajja' ħomor.
	Komuni	Disturbi fid-dwiefer
		Alopeċja
		Reazzjonijiet allergiċi (1.1%), inkluż anġjodima u urtikarja.
	Mhux komuni	Sindrome ta' eritrodisteżija palmari-plantari
	Rari	Kundizzjonijiet fejn joħorġu l-imsiemer inkluż nekroliżi tossika tal-ġilda, sindrome ta' Stevens Johnson u eritema multiforme.

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka	Komuni	Vaskulite tal-ġilda
		Żieda fil-livelli tal-laboratorju ta' kreatina fid-demem mingħajr sintomi.
		Proteinurija
	Rari	Ċistite
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni hafna	Nuqqas ta' enerġija, bi predominanza hafifa (CTC grad 1).
	Komuni	Deni

Il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina relatati ma' valuri tal-laboratorju li huma anormali hija bbażata fuq pazjenti b'tibdil minn linja bażi ta' 2 jew aktar fil-grad CTC skont parametri tal-laboratorju rilevanti.

*Din ir-reazzjoni avversa tista' ssehh ma' kundizzjonijiet oħra ta' nixfa (l-aktar reazzjonijiet tal-ġilda) li seħhu b'gefitinib.

**Din tinkludi rapporti iżolati ta' insufficjenza epatika li f'xi każijiet waslet għal riżultati fatali.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Mard interstizjali tal-pulmun (Interstitial lung disease – ILD)

Fl-istudju INTEREST, l-inċidenza ta' avvenimenti ta' tip ILD kienet ta' 1.4% (10) pazjenti fil-grupp gefitinib versus 1.1 % (8) pazjenti fil-grupp docetaxel. Avveniment wiehed tat-tip interstizjali tal-pulmun kien fatali u dan sehh f'pazjent li ngħata gefitinib.

Fl-istudju ISEL, l-inċidenza ta' avvenimenti tat-tip ILD fil-popolazzjoni kollha kien bejn wiehed u iehor ta' 1% fiż-żewġ ferġat ta' kura. Il-maġġoranza ta' avvenimenti ta' tip ILD rrapportati kienu minn pazjenti ta' orġini Asjatika u l-inċidenza ta' ILD f'pazjenti ta' orġini Asjatika li rċewew kura b'gefitinib u placebo kienu bejn wiehed u iehor ta' 3% u 4% rispettivament. Avveniment wiehed tat-tip ILD kien fatali, u dan sehh f'pazjent li rċieva placebo.

Fi studju ta' sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq fil-Ġappun (3350 pazjent) ir-rata rrapportata ta' avvenimenti tat-tip ILD f'pazjenti li ngħataw gefitinib kienet ta' 5.8%. Il-proporzjon ta' avvenimenti tat-tip ILD li kellhom riżultat fatali kien 38.6%.

Fi studju kliniku ta' fażi III open label (IPASS) f'1217-il pazjent fejn gefitinib tqabbel ma' kimoterapija doppja b'carboplatin/paclitaxel bħala l-ewwel kura f'għażla ta' pazjenti b'NSCLC avanzata fl-Asja, l-inċidenza ta' avvenimenti tat-tip ILD kienet ta' 2.6% fil-fergħa tal-kura b'gefitinib meta mqabbel ma' 1.4% fil-fergħa tal-kura b'carboplatin/paclitaxel.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġi rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm kura speċifika f'każ ta' doża eċċessiva ta' gefitinib. Madankollu, fi studji kliniċi ta' fażi I, numru limitat ta' pazjenti ngħataw dozi sa 1000 mg kuljum. Giet osservata żieda fil-frekwenza u s-severità ta' xi wħud mir-reazzjonijiet avversi, l-iktar dijarea u raxx fil-ġilda. Reazzjonijiet avversi assoċjati ma' doża eċċessiva għandhom jiġi kkurati għas-sintomi; b'mod partikolari f'każi ta' dijarrea severa din trid tiġi kkurata kif klinikament indikat. Fi studju wiehed numru limitat ta' pazjenti ġew ikkurati kull ġimgħa b'dozi minn 1500 mg sa 3500 mg. F'dan l-istudju l-esponiment għal gefitinib ma żdiedx ma' żieda fid-doża, l-avvenimenti avversi kienu l-aktar ħfief sa moderati fis-severità, u kienu konsistenti mal-profil magħruf tas-sigurtà ta' gefitinib.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: aġenti antineoplastiċi, inibituri tal-proteina kinasi; Kodiċi ATC: L01EB01

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Il-fattur għat-tigdid epidermiku (EGF) u r-riċettur tiegħu (EGFR[HER1; ErbB1]) kienu identifikati bħala l-fatturi prinċipali fil-proċess ta' tkabbir u proliferazzjoni ta' ċelloli normali u dawk tal-kanċer. Mutazzjoni li tikkawża attivazzjoni ta' EGFR, f'ċellola tal-kanċer hija fattur importanti fil-promozzjoni għat-tkabbir taċ-ċelloli tat-tumur, biex twaqqaf l-apoptozi, iżżid il-produzzjoni ta' fatturi aġjoġeniċi u biex tiffaċilita l-proċess ta' metastasi.

Gefitinib huwa inibittur selettiv tal-molekuli żgħar tar-reċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali tyrosine kinase u huwa kura effettiva għal pazjenti b'tumuri b'mutazzjonijiet attivanti tad-domain ta' EGFR tyrosine kinase irrispettivament mil-linja ta' terapija. Ma ntweriet l-ebda attività ta' rilevanza klinika f'pazjenti b'tumuri magħrufa li ma jattivawx mutazzjoni ta' EGFR.

Il-mutazzjonijiet komuni li jattivaw l-EGFR (thassir ta' Exon 19; L858R) għandhom dejta ta' rispons robusta li tappoġġja s-sensittività għal gefitinib; pereżempju HR ta' sopravivenza mingħajr progressjoni (95% CI) ta' 0.489 (0.336, 0.710) għal gefitinib vs. kimoterapija doppja [WJTOG3405]. Id-dejta ta' rispons ta' gefitinib hija iktar rari f'pazjenti li t-tumuri tagħhom fihom il-mutazzjonijiet inqas komuni; id-dejta disponibbli tindika li G719X, L861Q u S768I huma mutazzjonijiet sensitizzanti; u T790M waħdu jew inserzjonijiet ta' Exon 20 waħidhom huma mekkaniżmi ta' reżistenza.

Reżistenza

Il-biċċa l-kbira tat-tumuri NSCLC b'mutazzjonijiet ta' EGFR kinase li jissensitizzaw eventwalment jiżviluppaw reżistenza għall-kura b'gefitinib, bi żmien medjan għall-progressjoni tal-marda ta' sena. F'madwar 60% tal-każijiet, ir-reżistenza hija assoċjata ma' mutazzjoni T790M sekondarja li għaliha TKIs tal-EGFR immirati għal T790M jistgħu jitqiesu bħala għażla ta' kura li jmiss. Mekkaniżmi potenzjali oħra ta' reżistenza li kienu rrapportati wara l-kura b'aġenti li jimblokkaw is-sinjal tal-EGFR jinkludu: sinjalar bypass bħall-amplifikazzjoni tal-ġeni HER2 u MET u mutazzjonijiet PIK3CA. Qlib fenotipiku għal kanċer tal-pulmun ta' ċellula żgħira kien ukoll irrappurtat f'5 – 10% tal-każijiet.

DNA tat-Tumur Ċirkolanti (ctDNA)

Fi studju tal-IFUM, l-istatus ta' mutazzjoni ġie vvalutat f'kampjuni ta' tumuri u ta' ctDNA miksubin mill-plasma, permezz tal-kitt Therascreen EGFR RGQ PCR (Qiagen). Kemm il-kampjuni tas-ctDNA kif ukoll dawk tat-tumur kienu evalwabbli għal 652 pazjent minn 1060 eżaminati. Ir-rata oġġettiva ta' rispons (ORR - objective response rate) f'dawk il-pazjenti li kienu pożittivi għal mutazzjoni tat-tumur u tas-ctDNA kienet ta' 77% (95% CI: 66% sa 86%) u f'dawk li kienu pożittivi għal mutazzjoni tat-tumur biss kienet 60% (95% CI: 44% sa 74%).

Tabella 2 – Sommarju tal-istatus ta' mutazzjoni tal-linja bażi għall-kampjuni ta' tumuri u ctDNA fil-pazjenti skrinjati kollha evalwabbli għaž-żewġ kampjuni

Kejl	Definizzjoni	Rata IFUM % (CI)	IFUM N
Sensittività	Proporzjon ta' tumuri M+ li huma M+ minhabba ctDNA	65.7 (55.8, 74.7)	105
Speċifiċità	Proporzjon ta' tumuri M li huma M minhabba ctDNA	99.8 (99.0, 100.0)	547

Din id-dejta hija konsistenti ma' analiżi esploratorja ta' subgrupp Ġappuniż ppjanata minn qabel f'IPASS (Goto 2012). F'dak l-istudju, intuża ctDNA miksub minn serum, mhux mill-plasma għal analiżi tal-mutazzjoni ta' EGFR permezz ta' Kitt ta' Test ta' Mutazzjoni ta' EGFR (DxS) (N=86). F'dak l-istudju, is-sensittività kienet ta' 43.1 %, l-ispeċifiċità kienet ta' 100 %.

Effikaċja klinika u sigurtà

Kura tal-ewwel linja

L-istudju IPASS tal-ewwel linja tal-fażi III, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju, sar f'pazjenti fl-Asja¹ li kellhom NSCLC ta' istoloġija ta' adenokarċinoma avanzat (stadju IIIB jew IV), li kienu jpejpu xi ftit (waqfu jpejpu >15-il sena ilu u pejpu <10 snin pakkett) jew li qatt ma pejpu (ara Tabella 3).

¹Iċ-Ċina, Hong Kong, l-Indoneżja, il-Ġappun, il-Malasja, il-Filippini, Singapore, it-Tajwan u t-Tajlandja.

Tabella 3 – Riżultati tal-effikaċja għal gefitinib versus carboplatin/paclitaxel mill-istudju IPASS

Popolazzjoni	N	Rati oġġettivi tar-rispons u CI ta' 95% għad-differenza bejn it-trattamenti ^a	Sopravivenza minghajn progressjoni (PFS, Progression Free Survival) tal-endpoint primarju ^{a,b}	Sopravivenza totali ^{a,b}
Totali	1217	43.0% vs 32.2% [5.3%, 16.1%]	HR 0.74 [0.65, 0.85] 5.7 m vs 5.8 m p<0.0001	HR 0.90 [0.79, 1.02] 18.8 m vs 17.4 m p=0.1087
Mutazzjoni pożittiva għall-EGFR	261	71.2% vs 47.3% [12.0%, 34.9%]	HR 0.48 [0.36, 0.64] 9.5 m vs 6.3 m p<0.0001	HR 1.00 [0.76, 1.33] 21.6 m vs 21.9 m
Mutazzjoni negattiva għall-EGFR	176	1.1% vs 23.5% [-32.5%, -13.3%]	HR 2.85 [2.05, 3.98] 1.5 m vs 5.5 m p<0.0001	HR 1.18 [0.86, 1.63] 11.2 m vs 12.7 m
Mutazzjoni ta' EGFR mhux magħrufa	780	43.3% vs 29.2% [7.3%, 20.6%]	HR 0.68 [0.58 sa 0.81] 6.6 m vs 5.8 m p<0.0001	HR 0.82 [0.70 sa 0.96] 18.9 m vs. 17.2 m

a Il-valuri ppreżentati huma għal gefitinib versus carboplatin/paclitaxel.

b "m" hija l-medjani f'xhur. Numri fil-parentesi kwadri huma 95% intervalli ta' kunfidenza għal HR

N Numru ta' pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju.

HR Hazard ratio (hazard ratios <1 jiffavorixxu gefitinib)

Ir-riżultati tal-kwalità tal-hajja kienu differenti skont l-istat ta' mutazzjoni ta' EGFR. F'dawk il-pazjenti li kellhom mutazzjoni pożittiva ta' EGFR, aktar pazjenti kkurati b'gefitinib esperjenzaw titjib fil-kwalità tal-hajja u fis-sintomi tal-kanċer tal-pulmun meta mqabbel ma' carboplatin/paclitaxel (ara Tabella 4).

Tabella 4 – Riżultati tal-kwalità tal-hajja għal gefitinib versus carboplatin/paclitaxel mill-istudju IPASS

Popolazzjoni	N	FACT-L QoL rata ta' titjib ^a %	LCS rata ta' titjib tas-sintomi ^a %
Totali	1151	(48.0% vs 40.8%) p=0.0148	(51.5% vs 48.5%) p=0.3037
Mutazzjoni pożittiva għall-EGFR	259	(70.2% vs 44.5%) p<0.0001	(75.6% vs 53.9%) p=0.0003
Mutazzjoni negattiva għall-EGFR	169	(14.6% vs 36.3%) p=0.0021	(20.2% vs 47.5%) p=0.0002

Ir-riżultati tal-indiċi tar-riżultat tal-istudju (Study outcome index) kienu favur ir-riżultati ta'

FACT-L u LCS

a	Il-valuri pprezentati huma għal gefitinib versus carboplatin/paclitaxel.
N	Numru ta' pazjenti li setgħu jigu evalwati fl-analiżi tal-kwalità tal-ħajja.
QoL	Kwalità tal-ħajja (<i>Quality of Life</i>).
FACT L	Functional assessment of cancer therapy-lung (Valutazzjoni funzjonali ta' terapija kontra l-kanċer – pulmun)
LCS	Lung cancer subscale (Sottoskala tal-kanċer tal-pulmun)

Fl-istudju IPASS, gefitinib wera PFS, ORR, QoL u serħan mis-sintomi superjuri bl-ebda differenza sinifikanti fis-sopravivenza totali meta mqabbel ma' carboplatin/paclitaxel f'pazjenti li ma kinux ikkurati minn qabel, b'NSCLC lokalment avvanzat jew metastatiku, li t-tumuri kienu jattivaw mutazzjonijiet ta' EGFR tyrosine kinase.

Pazjenti kkurati minn qabel

L-istudju INTEREST ta' fażi III fejn il-pazjenti ntagħzlu b'mod arbitrarju sar f'pazjenti NSCLC lokalment avvanzat jew metastatiku, li qabel kienu rċievew kimoterapija bbazata fuq il-platinu. Fil-popolazzjoni totali ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti, osservata bejn gefitinib u docetaxel (75 mg/m²) għal sopravivenza totali, sopravivenza mingħajr progressjoni u rati oġġettivi tar-rispons (ara Tabella 5).

Tabella 5 – Riżultati tal-effikaċja għal gefitinib versus docetaxel mill-istudju INTEREST

Popolazzjoni	N	Rati oġġettivi tar-rispons u CI ta' 95% għad-differenza bejn it-trattamenti ^a	Sopravivenza mingħajr progressjoni ^{a,b}	Sopravivenza totali tal-endpoint primarju ^{a,b}
Totali	1466	9.1% vs 7.6% [-1.5%, 4.5%]	HR 1.04 [0.93, 1.18] 2.2 m vs 2.7 m p=0.4658	HR 1.020 [0.905, 1.150] 7.6 m vs 8.0 m p=0.7332
Mutazzjoni pożittiva għall-EGFR	44	42.1% vs 21.1% [-8.2%, 46.0%]	HR 0.16 [0.05, 0.49] 7.0 m vs 4.1 m p=0.0012	HR 0.83 [0.41, 1.67] 14.2 m vs 16.6 m p=0.6043
Mutazzjoni negattiva għall-EGFR	253	6.6% vs 9.8% [-10.5%, 4.4%]	HR 1.24 [0.94, 1.64] 1.7 m vs 2.6 m p=0.1353	HR 1.02 [0.78, 1.33] 6.4 m vs 6.0 m p=0.9131
Asjatiċi ^c	323	19.7% vs 8.7% [3.1%, 19.2%]	HR 0.83 [0.64, 1.08] 2.9 m vs 2.8 m p=0.1746	HR 1.04 [0.80, 1.35] 10.4 m vs 12.2 m p=0.7711
Mhux Asjatiċi	1143	6.2% vs 7.3% [-4.3%, 2.0%]	HR 1.12 [0.98, 1.28] 2.0 m vs 2.7 m p=0.1041	HR 1.01 [0.89, 1.14] 6.9 m vs 6.9 m p=0.9259

a Il-valuri pprezentati huma għal gefitinib versus docetaxel.

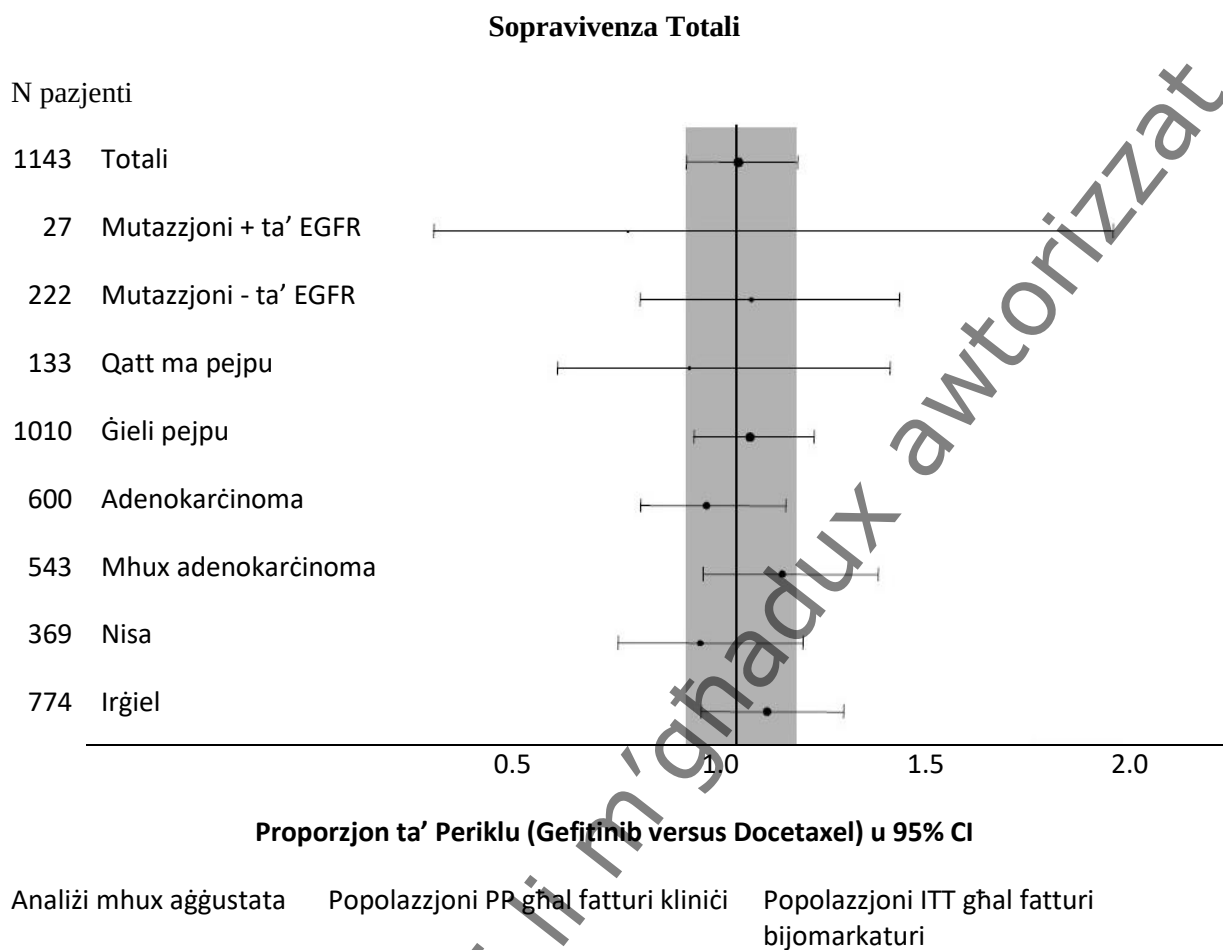
b "m" hija l-medjani f'xhur. Numri fil-parentesi kwadri huma 96% intervall ta' fiduċja (*confidence interval*) għal sopravivenza totali HR fil-popolazzjoni totali, jew inkella 95% intervall ta' fiduċja għal HR

c Intervall ta' fiduċja kompletament taħt il-margini ta' non-inferjorità ta' 1.154

N Numru ta' pazjenti li ntagħzlu b'mod arbitrarju.

HR Hazard ratio (hazard ratios <1 jiffavorixxu gefitinib)

Figuri 1 u 2 – Riżultati tal-effikaċja fis-sottogruppi ta' pazjenti mhux-Asjatiċi fl-istudju INTEREST (N pazjenti = Numru ta' pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju)



Sopravivenza minghajr Progressjoni

ORR (%)

N pazjenti Gefitinib v. Docetaxel

1143 6.2 v. 7.3 Totali

27 42.9 v. 20.0 Mutazzjoni + ta' EGFR

222 5.5 v 9.1 Mutazzjoni - ta' EGFR

133 23.7 v. 13.3 Qatt ma pejpu

1010 3.9 v. 6.5 Ġieli pejpu

600 9.4 v. 9.4 Adenokarċinoma

543 2.8 v. 5.0 Mhux adenokarċinoma

369 9.8 v. 13.1 Nisa

774 4.4 v. 4.6 Irġiel

Proporzjon ta' Periklu (Gefitinib versus Docetaxel) u 95% CI

Analizi mhux agġustata

Popolazzjoni EFR

L-istudju ISEL ta' fażi III fejn il-pazjenti ntaġġu b' mod arbitrarju sar f' pazjenti b' kanċer tal-pulmun mhux ta' ċellola zghira, avanzat li qabel kienet rievew 1 jew 2 kura ta' kimoterapija u li kienet refrattorji jew intolleranti għall-aktar kors ta' kura riċenti tagħhom. Gefitinib flimkien mal-aħjar kura ta' sostenn tqabbel ma' placebo flimkien mal-aħjar kura ta' sostenn. Gefitinib ma tawwalx is-sopravivenza fil-popolazzjoni totali. Il-risultat ta' sopravivenza varja skont l-istat ta' tipjip u l-etnicità (ara Tabella 6).

Tabella 6 Risultati tal-effikaċja għal gefitinib versus placebo mill-istudju ISEL

Popolazzjoni	N	Rati oġġettivi tar-rispons u CI ta' 95% għad-differenza bejn it-trattamenti ^a	Hin għall-falliment fil-kura ^{a,b}	Sopravivenza totali tal-endpoint primarju ^{a,b,c}
Totali	1692	8.0% vs 1.3% [4.7%, 8.8%]	HR 0.82 [0.73, 0.92] 3.0 m vs 2.6 m p=0.0006	HR 0.89 [0.77, 1.02] 5.6 m vs 5.1 m p=0.0871
Mutazzjoni pożittiva ta' EGFR	26	37.5% vs 0% [-15.1%, 61.4%]	HR 0.79 [0.20, 3.12] 10.8 m vs 3.8m p=0.7382	HR NC NR vs 4.3 m
Mutazzjoni negattiva ta' EGFR	189	2.6% vs 0% [-5.6%, 7.3%]	HR 1.10 [0.78, 1.56] 2.0 m vs 2.6 m p=0.5771	HR 1.16 [0.79, 1.72] 3.7 m vs 5.9 m p=0.4449

Qatt ma pejpu	375	18.1% vs 0% [12.3%, 24.0%]	HR 0.55 [0.42, 0.72] 5.6 m vs 2.8 m p<0.0001	HR 0.67 [0.49, 0.92] 8.9 m vs 6.1 m p=0.0124
Ġieli pejpu	1317	5.3% vs 1.6% [1.4%, 5.7%]	HR 0.89 [0.78, 1.01] 2.7 m vs 2.6 m p=0.0707	HR 0.92 [0.79, 1.06] 5.0 m vs 4.9 m p=0.2420
Asjatiċi ^d	342	12.4% vs 2.1% [4.0%, 15.8%]	HR 0.69 [0.52, 0.91] 4.4 m vs 2.2 m p=0.0084	HR 0.66 [0.48, 0.91] 9.5 m vs 5.5 m p=0.0100
Mhux Asjatiċi	1350	6.8% vs 1.0% [3.5%, 7.9%]	HR 0.86 [0.76, 0.98] 2.9 m vs 2.7 m p=0.0197	HR 0.92 [0.80, 1.07] 5.2 m vs 5.1 m p=0.2942

a Il-valuri ppreżentati huma għal gefitinib versus placebo.

b “m” hija l-medjani f'xhur. Numri fil-parentesi kwadri huma 95% intervalli ta' kunfidenza għal HR.

c Log rank test stratifikat għat-total; inkella l-mudell tal-perikli proporzjonali cox.

d Etniċità Asjatika teskludi pazjenti ta' origini Indjana u ttriferi għall-origini razzjali tal-grupp tal-pazjent u mhux neċessarjament il-post tat-twelid.

N Numru ta' pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju.

NC Mhux ikkalkolat għas-sopravivenza totali HR peress li n-numru ta' avvenimenti huwa ftit wisq.

NR Mhux milhuq.

HR Hazard ratio (hazard ratios <1 jiffavorixxu gefitinib).

L-istudju IFUM kien studju b'aktar minn ċentru wieħed, b'fergħa waħda li sar fost pazjenti Kawkażi (n=106) b'NSCLC b'mutazzjoni pożittiva tal-EGFR attivanti, sensitizzanti, biex jikkonferma li l-attività ta' gefitinib hija simili f'popolazzjonijiet Kawkażi u Asjatiċi. L-ORR skont ir-reviżjoni tal-investigatur kienet ta' 70% u l-PFS medjan kien ta' 9.7 xhur. Din id-dejta hija simili għal dik irrapportata fl-istudju IPASS.

Stat ta' mutazzjoni tal-EGFR u karatteristiċi kliniċi

Karatteristiċi kliniċi ta' min qatt ma pejje, istoloġija ta' adenokarċinoma u ġeneru femminili, urew li huma fatturi indipendenti li jibassru l-istatus pożittiv ta' mutazzjoni ta' EGFR f'analizi multivarjanti ta' 786 pazjent Kawkasu minn studji b'gefitinib* (ara Tabella 7). Pazjenti Asjatiċi wkoll għandhom inċidenza għolja ta' tumuri b' mutazzjoni pożittiva tal-EGFR.

Tabella 7 – Sommarju tal-analizi ta' rigressjoni loġistika multivarjanti sabiex tidentifika fatturi li indipendentament jibassru l-preżenza ta' mutazzjonijiet tal-EGFR f'786 pazjent Kawkasu*

Fatturi li jibassru l-preżenza ta' mutazzjonijiet tal-EGFR	valur-p	Probabbiltà ta' mutazzjoni tal-EGFR	Valur ta' tbassir pożittiv (9.5% tal-popolazzjoni totali għandhom mutazzjoni-pożittiva tal-EGFR (M+))
Stat tat-tipjip	<0.0001	6.5 drabi oghla f'dawk li qatt ma pejpu minn f'dawk li ġieli pejpu	28/70 (40%) ta' dawk li qatt ma pejpu huma M+. 47/716 (7%) ta' dawk li ġieli pejpu huma M+.
Istoloġija	<0.0001	4.4 drabi oghla f'adenokarċinoma milli f'non-adenokarċinoma	63/396 (16%) tal-pazjenti b'istoloġija ta' adenokarċinoma huma M+. 12/390 (3%) tal-pazjenti b'istoloġija ta' non-adenokarċinoma huma M+.
Ġeneru	0.0397	1.7 drabi oghla fin-nisa milli fl-irġiel	40/235 (17%) tan-nisa huma M+. 35/551 (6%) tal-irġiel huma M+.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Meta jittiehed mill-ħalq, l-assorbiment ta' gefitinib huwa moderatament bil-mod u l-ogħla konċentrazzjoni ta' gefitinib fil-plasma tidher minn 3 sa 7 sigħat wara li tiġi amministrata. Il-bijodisponibilità medja assoluta hija madwar 59% fil-pazjenti bil-kanċer. L-ikel ma jaffettwax l-assorbiment ta' gefitinib. Minn studji b'voluntiera f'saħħithom, li fihom il-pH tal-istonku nżamm oghla minn pH 5, l-esponiment għal gefitinib naqas b'47%, x'aktarx minhabba tnaqqis fis-solubilità ta' gefitinib fl-istonku (ara sezzjoni 4.4 u 4.5).

Distribuzzjoni

Gefitinib għandu volum medju ta' kif jitqassam fi stat stabbli ta' 1400 L li jindika tqassim estensiv fit-tessuti. It-twaħħil tal-proteini fil-plasma hu ta' madwar 90%. Gefitinib jidher ma' albumina tas-serum u mal-alpha 1 acid glycoprotein.

Tagħrif *in vitro* jindika li gefitinib huwa substrat għal proteina tat-trasport fil-membrana P gp.

Bijotrasformazzjoni

Tagħrif *in vitro* jindika li CYP3A4 u CYP2D6 huma l-aktar isoenzimi P450 li għandhom x'jaqsmu mal-metaboliżmu li jossida l-gefitinib.

Studji *in vitro* juru li gefitinib jista' jnaqqas l-attività ta' CYP2D6 b'mod limitat. Minn studji fuq annimali deher li gefitinib ma jzidx l-attività tal-enzimi u ma kienx hemm inibizzjoni sinifikanti tal-attività (*in vitro*) ta' xi enzimi cytochrome P450 oħra.

Gefitinib huwa metabolizzat b'mod estensiv fil-bniedem. Hames metaboliti kienu identifikati kompletament fl-eskrezzjoni u 8 metaboliti fil-plasma. Il-metabolit maġġuri identifikat kien O-desmethyl gefitinib, li huwa 14-il darba anqas qawwi minn gefitinib biex jinibixxi tkabbir taċ-ċellola stimulat minn EGFR u ma għandu l-ebda effett inibitorju fuq it-tkabbir taċ-ċellola tat-tumur fil-ġrieden. Għalhekk ma tantx jista' jkun possibbli li din is-sustanza tgħin l-attività klinika ta' gefitinib.

Intwera li l-formazzjoni ta' O-desmethyl gefitinib, *in vitro*, kienet permezz ta' CYP2D6. Il-funzjoni ta' CYP2D6 fl-eliminazzjoni metabolika ta' gefitinib giet evalwata fi studju kliniku f'voluntiera b'saħħithom ġenotipati għal status CYP2D6. F'nies b'metaboliżmu mnaqqas ma kienx hemm livelli li setgħu jitkejlu ta' O-desmethyl gefitinib prodotti. Il-livelli ta' esponiment milhuqa għal gefitinib kemm f'dawk b'metaboliżmu estensiv kif ukoll f'dawk b'metaboliżmu mnaqqas, kienu wiesgħin u jidhru fuq xulxin, iżda l-esponiment medju għal gefitinib kien darbtejn aktar fil-grupp ta' nies b'metaboliżmu mnaqqas. L-ogħla medja ta' esponimenti li tista' tintlaħaq minn individwi mingħajr CYP2D6 attiv tista' tkun klinikament rilevanti peress li l-avvenimenti avversi huma relatati mad-doża u l-esponiment.

Eliminazzjoni

Gefitinib jidher li l-aktar mal-ippurgar bħala metaboliti. Eliminazzjoni renali ta' gefitinib u l-metaboliti tammonta għal anqas minn 4% tad-doża.

L-eliminazzjoni totali ta' gefitinib mill-plasma hija ta' madwar 500 mL/min u l-medja tal-half-life terminali hija ta' 41 siegħa f'pazjenti bil-kanċer. Amministrazzjoni ta' gefitinib darba kuljum tirriżulta f'akkumulazzjoni minn 2 sa 8 darbiet aktar bi stat fiss ta' esponimenti jintlaħaq wara 7 sa 10 doži. Fi stat fiss, konċentrazzjonijiet li jiċċirkulaw fil-plasma jinżammu fil-medda ta' bejn 2 u 3 darbiet aktar fuq intervall ta' dożaġġ ta' 24 siegħa.

Popolazzjonijiet speċjali

Minn analiżi ta' dejta farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' pazjenti bil-kanċer, ma kienx hemm l-ebda relazzjoni identifikata bejn il-livell minimu mbassar tal-konċentrazzjoni fi stat fiss u l-età, il-piż, sess, gens u l-eliminazzjoni ta' kreatinina (aktar minn 20 mL/min).

Indeboliment epatiku

Fi studju open-label ta' fażi I, b'doża waħda ta' gefitinib 250 mg f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif, moderat jew qawwi minhabba ċirrożi (skont il-klassifika Child-Pugh), kien hemm żieda fl-esponiment fil-gruppi kollha meta mqabbel ma' kontrolli f'saħħithom. Giet osservata medja ta' 3.1 aktar fl-esponiment għal gefitinib f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew qawwi. L-ebda pazjent ma kellu kanċer, kollha kellhom ċirrożi u xi wħud kellhom epatite. Din iż-żieda fl-esponiment tista' tkun ta' relevanza klinika peress li l-esperjenzi avversi huma relatati mad-doża u l-esponiment għal gefitinib.

Gefitinib gie evalwat fi studju kliniku f'41 pazjent b'tumuri solidi u funzjoni tal-fwied normali, jew indeboliment tal-fwied moderat jew qawwi (klassifikat skont il-linja bażi, gradi ta' Common Toxicity Criteria għal AST, alkaline phosphatase u bilirubin) minhabba metastasi fil-fwied. Sar magħruf li wara amministrazzjoni ta' gefitinib 250 mg kuljum, iż-żmien li hadet biex stabbilizzat ruħa, l-eliminazzjoni totali mill-plasma (C_{max}SS) u l-esponiment fi stat fiss (AUC₂₄SS) kienu simili għal gruppi ta' pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni tal-fwied moderat jew normali. Dejta minn erba' pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever minhabba metastasi tal-fwied issuggeriet li l-esponiment stabbilizzati f'dawn il-pazjenti huma wkoll simili għal dawk f'pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Reazzjonijiet avversi mhux osservati fi studji kliniċi, iżda osservati fl-annimali, fil-livelli ta' esponiment simili għal livelli ta' esponiment kliniku u ta' relevanza potenzjali għall-użu kliniku kienu kif ġej:

- Atrofija epiteljali tal-kornea u translucenċja tal-kornea
- Nekrosi papillari renali
- Nekrosi epatoċellulari u infiltrazzjoni eosinofiliċa u sinusojdali tal-makrofaġi.

Dejta minn studji mhux kliniċi (*in vitro*) indikat li gefitinib għandu potenzjal li jinibixxi l-proċess ta' ripolarizzazzjoni tal-potenzjal tal-azzjoni kardjaku (eżempju intervall QT). L-esperjenza klinika ma wrietx assoċjazzjoni kawżali bejn l-estensjoni ta' QT u gefitinib.

Tnaqqis fil-fertilità kien osservat fil-firien nisa b'doża ta' 20 mg/kg/jum.

Studji ppubblikati urew li grieden ġenetikament modifikati, mingħajr espressjoni għal EGFR, jesibixxu difetti fl-iżvilupp relatati ma' immaturità epiteljali f'varjetà ta' organi bħall-ġilda, il-passaġġ gastro intestinali u l-pulmun. Meta gefitinib gie amministrat fil-firien waqt organoġenesi, ma kien hemm l-ebda effett fuq l-iżvilupp embrijufetali bl-akbar doża (30 mg/kg/jum). Madankollu, fil-fenek kien hemm tnaqqis fil-piż fetali b'20 mg/kg/jum u aktar. Fl-ebda speċi ma kien hemm malformazzjonijiet minhabba s-sustanza. Meta amministrat fil-far tul il-ġestazzjoni u t-twelid kien hemm tnaqqis fis-sopravivenza tal-frieġh f'doża ta' 20 mg/kg/jum.

Wara amministrazzjoni b'mod orali ta' gefitinib immarkat C 14 f'firien li qed iredgħu, 14-il jum wara l-hlas, il-konċentrazzjonijiet ta' radjoattività fil-halib kienu bejn 11 u 19-il darba oghla milli fid-demm.

Gefitinib ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku.

Studju karċinoġeniku ta' sentejn fil-firien irriżulta f'żieda żgħira iżda statistikament sinifikanti fl-inċidenza ta' adenomi epatoċellulari kemm f'firien nisa u rġiel u emanġjosarkomi mesenterići b'għoqiedi limfatiċi f'firien nisa bl-ogħla doża (10 mg/kg/jum) biss. Adenomi epatoċellulari ntwerew ukoll fi studju ta' karċinoġeniċità ta' sentejn fil-ġrieden, li wera żieda żgħira fl-inċidenza ta' dan fi ġrieden irġiel fid-doża tan-nofs, u kemm fi ġrieden irġiel kif ukoll f'dawk nisa fl-ogħla doża. L-effetti laħqu sinifikat statistiku fil-ġrieden nisa, iżda mhux għall-irġiel.

F'livelli ta' mingħajr effett kemm fil-ġrieden u fil-firien ma kien hemm l-ebda margini fl-esponiment kliniku. Ir-relevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhijiex magħrufa.

Ir-riżultati ta' studju fototossiku *in vitro* wrew li gefitinib jista' jkollu potenzjal fototossiku.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose (101)
Crospovidone (Tip A)
Povidone (K30)
Sodium laurilsulfate
Magnesium stearate

Kisja tal-pillola

Polyvinyl alcohol (E1203)
Macrogol 4000 (E1521)
Talc (E553b)
Titanium dioxide (E171)
Red Iron Oxide (E172)
Yellow Iron Oxide (E172)

6.2 Inkompatabiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folja tal-PVC/PVDC/Aluminju f'kartuni li fihom 30 pillola miksija b'rita.
Folja tal-PVC/PVDC/Aluminju mtaqqba b'doża waħda f'kartuni li fihom 30×1 pillola miksija b'rita.

Il-folji jistgħu jiġu ppakkjati f'boroż tal-aluminju.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1321/001

EU/1/18/1321/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 ta' Settembru 2018

Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoincidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess nin.

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Gefitinib Mylan 250 mg pilloli miksija b'rita
gefitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 250 mg ta' gefitinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita
30×1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN
MA' JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhrix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(JIET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-ricetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

gefitinib mylan 250 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

BORŶA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Gefitinib Mylan 250 mg pilloli miksija b'rita
gefitinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Gefitinib Mylan 250 mg pilloli miksija b'rita
gefitinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA MTAQQBA B'DOŻA WAHDA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Gefitinib Mylan 250 mg pilloli
gefitinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Gefitinib Mylan 250 mg pilloli miksija b'rita gefitinib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Gefitinib Mylan u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Gefitinib Mylan
3. Kif għandek tiehu Gefitinib Mylan
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Gefitinib Mylan
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Gefitinib Mylan u għalxiex jintuża

Gefitinib Mylan fih is-sustanza attiva gefitinib li tibblokka proteina msejha 'riċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali' (EGFR, epidermal growth factor receptor). Din il-proteina hija involuta fit-tkabbir u t-tixrid taċ-ċelloli tal-kanċer.

Gefitinib Mylan jintuża fl-adulti għall-kura kontra l-kanċer tal-pulmun ta' ċelloli mhux zġħar. Dan il-kanċer huwa marda fejn ċelloli malinji (kanċer) jiffurmaw fit-tessut tal-pulmun.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Gefitinib Mylan

Tihux Gefitinib Mylan:

- jekk inti allergiku għal gefitinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk qed tredda'.

Twissijiet u prekawżjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Gefitinib Mylan

- jekk int għandek jew kellek xi problemi oħra tal-pulmun. Xi wħud minnhom jistgħu jaggravaw waqt il-kura b'Gefitinib Mylan.
- jekk qatt kellek problemi fil-fwied.
- jekk qatt kellek problemi fl-istonku (perforazzjoni gastrointestinali)
- Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok deidrazzjoni jew problemi fl-għajnejn waqt li qed tiehu din il-medicina (ara sezzjoni 4).

Tfal u adolexxenti

Gefitinib Mylan mhux indikat fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

Medicini oħra u Gefitinib Mylan

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hađt dan l-aħħar, jew tista' tiehu xi medicini oħra.

B' mod partikolari, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tiehu xi wahda mill-medicini li ġejjin peress li jistgħu jaffettwaw il-mod kif jahdem gefitinib:

- Phenytoin jew carbamazepine (għall-epilessija)
- Rifampicin (għat-tuberkulozi)
- Itraconazole (għal infezzjonijiet fungali)
- Barbiturati (tip ta' medicina li tintuża għal problemi tal-irqad)
- Medicini mill-ħxejjex li fihom St. John's wort (*Hypericum perforatum*, użat għad-dipressjoni u l-ansjetà).
- Inibituri proton-pump, antagonisti tal-H2 u anti-aċidi (għal ulċeri, indigestjoni, ħruq ta' stonku u biex inaqqsu l-aċidi fl-istonku).
- Warfarina (sustanza orali kontra l-koagulazzjoni tad-demm, li ma thallix id-demm jagħqad). Jekk qed tiehu medicina b'din is-sustanza attiva, it-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tagħmel testijiet tad-demm iktar spiss.

Jekk xi wahda minn dawn tapplika għalik, jew jekk m'intix ċert/a, iċċekkja mat-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Gefitinib Mylan.

Tqala u treddigh

Avża lit-tabib tiegħek jekk inti tqila, tista' toħroġ tqila jew jekk qed tredda'.

Huwa rrakkomandat li tevita li toħroġ tqila waqt il-kura b'din il-medicina, għax Gefitinib Mylan jista' jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek.

Tihux Gefitinib Mylan jekk qed tredda'. Dan huwa għas-sigurtà tat-tarbija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Tista' thossok dghajjef waqt li tkun qed tiehu t-trattament b'din il-medicina. Jekk isehh dan, issuqx jew tużax għodda jew magni.

Gefitinib Mylan fih il-lactose

Jekk it-tabib qallek li inti għandek xi intolleranza għal xi forma ta' zokkor, tkellem mat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Gefitinib Mylan fih is-sodium

Dan il-prodott medicinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Gefitinib Mylan

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

- Id-doża rakkomandata hija pillola ta' 250 mg kuljum.
- Hu l-pillola madwar l-istess ħin ta' kull gurnata.
- Il-pilloli għandhom jinbelghu bi ftit ilma, mal-ikel jew mingħajr ikel.
- Tihux anti-aċidi (biex tnaqqas il-livell tal-aċidu fl-istonku) sagħtejn qabel jew siegħa wara li tiehu Gefitinib Mylan.

Jekk għandek problema sabiex tibla' l-pillola, dewwibha f'nofs tazza ilma (mhux bil-gass). Tużax likwidi oħra. Tfarraxx il-pillola. Hawwad l-ilma sakemm il-pillola tinhall. Din tista' tiehu madwar 20 minuta. Ixrob il-likwidu minnufih.

Biex taċċerta ruhek illi xrobt il-medicina kollha, laħlah sew it-tazza b'nofs tazza ilma u ixrobha.

Jekk tiehu Gefitinib Mylan aktar milli suppost

Jekk tiehu aktar pilloli milli suppost, kellem tabib jew spizjar minnufih.

Jekk tinsa tiehu Gefitinib Mylan

X'tagħmel jekk tinsa tiehu pillola jiddependi kemm ikun baqagħlek biex tiehu d-doża li jmiss

- Jekk ikun għad baqa' 12-il-siegħa jew aktar għad-doża li jmiss, hu l-pillola li nsejt tiehu hekk kif tiftakar. Imbagħad hu d-doża li jmiss bħas-soltu.
- Jekk ikun għad baqa' anqas minn 12-il siegħa għad-doża li jmiss: aqbez il-pillola li nsejt tiehu. Imbagħad hu l-pillola li jmiss fil-ħin normali.

M'għandekx tiehu doża doppja (żewġ pilloli fl-istess ħin) biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk thoss xi wiehed mill-effetti msemmija hawn taht għax jista' jkollok bżonn urġenti ta' xi kura medika:

- Reazzjoni allergika (komuni) partikolarment jekk is-sintomi jinkludu nefha fil-wieċ, fix-xofftejn, fl-ilsien jew fil-grizmejn, diffikultà biex tibla', infafet, raxx jew diffikultà biex tiehu n-nifs.
- Qtugħ ta' nifs qawwi jew zieda f'daqqa fil-qtugħ ta' nifs possibbilment b'soghla jew b'deni. Dan jista' jfisser li inti għandek infjammazzjoni tal-pulmun magħrufa bħala 'marda interstizjali tal-pulmun'. Dan jaffettwa sa pazjent 1 minn kull 100 pazjent li jiehu gefitinib u jista' jkun ta' theddida fuq il-ħajja.
- Reazzjonijiet fil-ġilda severi (rari) li jaffettwaw partijiet kbar tal-ġisem. Is-sinjali jistgħu jinkludu ħmura, uġiġħ, ulċeri, infafet, u tqaxxin ta' ġilda. Ix-xufftejn, l-imnieher, l-ghajnejn u l-ġenitali jistgħu jiġu affettwati wkoll.
- Deidrazzjoni (nixfa) (komuni) ikkawżata minn dijarrea kontinwa jew qawwiya, rimettar (thossok ma tiflaħx), dardir jew nuqqas ta' aptit.
- Problemi fl-ghajnejn (mhux komuni), bħal uġiġħ, ħmura, ghajnejn idemmghu, sensitività għad-dawl, u tibdil fil-vista jew ix-xagħar tal-ghajnejn li jikber 'il ġewwa. Dan jista' jfisser li għandek ulċera fuq barra tal-ghajnejn (il-kornea).

Għid lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun jekk tinnota xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- Dijarea.
- Rimettar.
- Dardir.
- Reazzjonijiet tal-ġilda bħal raxx jixbah il-ponot, kultant b'hakk u ġilda xotta u/jew maqsuma.
- Nuqqas ta' aptit.
- Dghjufja.
- Ħmura jew uġiġħ fil-ħalq.
- Żieda ta' enzima tal-fwied magħrufa bħala alanine aminotransferase f'test tad-demmi; jekk għoli hafna, it-tabib jista' jgħidlek biex tieqaf tiehu din il-medicina.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- Ħalq xott.
- Ħmura, hakk u ghajnejn xotti.
- Ħmura u uġiġħ f'tebqet il-ghajn.
- Problemi tad-dwiefer.
- Xagħar li jihfief.
- Deni.
- Telf ta' demm (demmi mill-imnieher jew demmi fl-awrina).
- Proteina fl-awrina (tidher f'test tal-awrina).

- Żieda tal-bilirubin u enzima ohra tal-fwied maghrufa bhala aspartate aminotransferase f'test tad-demmm; jekk gholi hafna, it-tabib jista' jghidlek biex tieqaf tiehu din il-medicina.
- Żieda fil-livelli ta' krejatinina f'test tad-demmm (relatata mal-funzjoni tal-kliwi).
- Ċistite (sensazzjoni ta' hruq waqt li tghaddi l-awrina, u bzonn urgenti u frekwenti li tghaddi l-awrina).

Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- Infjammazzjoni tal-pankreas. Is-sinjali jinkludu wġiġh qawwi hafna fil-parti ta' fuq tal-istonku, dardir qawwi u rimettar.
- Infjammazzjoni tal-fwied. Sintomi jistghu jinkludu li wiehed ma jhossux tajjeb, possibilità jew le ta' suffejra (sfurija tal-gilda u l-ghajnejn). Dan l-effett sekondarju mhux komuni; madankollu xi pazjenti mietu b'dan.
- Perforazzjoni gastro intestinali.
- Reazzjoni tal-gilda fuq il-pala tal-idejn u l-qiegh tas-saqajn li tinkludi tingiz, tnemnim, uġiġh, nefha jew hmura (maghrufa bhala sindrome ta' eritrodisteżija palmari-plantari jew sindrome tal-idejn u s-saqajn).

Rari (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna)

- Infjammazzjoni tal-vini u l-arterji tad-demmm fil-gilda. Din tista' taghti l-apparenza ta' tbengiġl jew partijiet fil-gilda ta' raxx mhux imqabbeż.
- Ċistite emorraġika (sensazzjoni ta' hruq waqt li tghaddi l-awrina, u bzonn urgenti u frekwenti biex tghaddi l-awrina b'demm fl-awrina)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuġjett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahžen Gefitinib Mylan

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna jew il-borża wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Tahżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tieghek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jghinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Gefitinib Mylan

- Is-sustanza attiva hi gefitinib. Kull pillola miksija b'rita fiha 250 mg ta' gefitinib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma lactose monohydrate, microcrystalline cellulose (101), crospovidone (Tip A), povidone (K30), sodium laurilsulfate, magnesium stearate fil-qalba tal-pillola. Il-kisja tal-pillola fiha polyvinyl alcohol (E1203), macrogol 4000 (E1521), talc (E553b), titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172), yellow iron oxide (E172).

Kif jidher Gefitinib Mylan u l-kontenut tal-pakkett

Pilloli ta' Gefitinib Mylan huma pillola miksija b'rita kannella, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat b'daqqs ta' madwar 11.1 mm x 5.6 mm u mmarkati b'"250" fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra.

Dawn jiġu f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju f'pakketti ta' 30 pillola miksija b'rita jew f'folji mtaqqba b'doża waħda tal-PVC/PVDC/Aluminju f'pakketti ta' 30x1 pillola miksija b'rita. Il-folji jistgħu jiġu ppakkjati f'boroż tal-aluminju.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viartis ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viartis 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

Viartis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Simi: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.