

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gefitinib Mylan 250 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę powlekana zawiera 250 mg gefitynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jedna tabletkę powlekana zawiera 161 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana (tabletkę).

Brązowe, okrągłe, dwuwypukłe tabletkę o wymiarach około 11,1 mm × 5,6 mm z wytłoczonym napisem „250” na jednej stronie tabletkę i drugą stroną gładką.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Gefitinib Mylan jest wskazany w monoterapii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją EGFR-TK (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Gefitinib Mylan powinno być rozpoczynane i prowadzone przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leczenia przeciwnowotworowego.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Gefitinib Mylan to 250 mg (jedna tabletkę) raz na dobę. W przypadku pominięcia dawki, powinna ona zostać przyjęta tak szybko, jak pacjent sobie o tym przypomni. Jeśli czas do zastosowania następnej dawki jest krótszy niż 12 godzin, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki. Pacjent nie powinien przyjmować podwójnej dawki (dwie dawki w tym samym czasie) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Osoby z genotypem wolnego metabolizmu CYP2D6

Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób z genotypem odpowiedzialnym za wolny metabolizm CYP2D6, należy jednak ściśle monitorować tych pacjentów z uwagi na działania niepożądane (patrz punkt 5.2).

Dostosowanie dawki w zależności od toksyczności

U pacjentów źle tolerujących działania niepożądane leku, takie jak biegunka lub reakcje skórne, zaleca się krótką przerwę w leczeniu (do 14 dni) i ponowne rozpoczęcie leczenia w dawce 250 mg (patrz punkt 4.8). U pacjentów, którzy nie tolerują leczenia po przerwie w terapii, należy zaprzestać stosowania gefitynibu i rozważyć inny sposób leczenia.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Gefitinib Mylan u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat. Stosowanie gefitynibu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu NDRP.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością wątroby (stopień B lub C w skali Child-Pugh) z powodu marskości wątroby występuje zwiększone stężenie gefitynibu w osoczu. Należy dokładnie monitorować tych pacjentów ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych. Stężenie w osoczu nie zwiększało się u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), fosfatazy alkalicznej czy bilirubiny z powodu przerzutów w wątrobie (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jeśli wartość klirensu kreatyniny >20 ml/min. Dane dotyczące pacjentów z klirensem kreatyniny ≤ 20 ml/min. są ograniczone i zaleca się zachowanie ostrożności u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od wieku pacjenta (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Gefitinib Mylan jest przeznaczony do stosowania doustnego.

Tabletki przyjmować codziennie, mniej więcej o tej samej porze dnia; tabletkę można przyjąć z posiłkiem lub bez posiłku.

Tabletkę można połknąć w całości popijając wodą lub, jeśli przyjęcie całej tabletki nie jest możliwe, tabletkę można podać po rozpuszczeniu jej w wodzie (niegazowanej). Nie należy używać innych płynów.

Niepokruszoną tabletkę należy wrzucić do szklanki w połowie wypełnionej wodą. Raz na jakiś czas zamieszać wodę w szklance, aż tabletkę się rozpuści (może to trwać do 20 minut). Zawiesinę należy wypić niezwłocznie po przygotowaniu (tj. w ciągu 60 minut). Szklankę należy ponownie napełnić do połowy wodą i roztwór wypić. Roztwór można podawać także przez sondę nosowo-żołądkową lub gastrostomię.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rozważając zastosowanie produktu leczniczego Gefitinib Mylan w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsiazanego NDRP, istotne jest, aby u wszystkich pacjentów podjąć próby badania w celu wykrycia obecności mutacji EGFR w tkance nowotworowej. Jeżeli materiał z guza nowotworowego jest niezdatny do oceny, można wtedy wykorzystać krążący DNA nowotworu (ang. *circulating tumour DNA*, ctDNA) uzyskany z krwi (osocza).

W celu uniknięcia fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich wyników oznaczeń do określenia statusu mutacji EGFR w guzie nowotworowym lub na podstawie badania ctDNA należy stosować wyłącznie solidne, wiarygodne i czułe testy o udowodnionej przydatności (patrz punkt 5.1).

Choroba śródmiąższowa płuc (ChŚP)

Choroba śródmiąższowa płuc (ChŚP), która może mieć nagły początek, została zaobserwowana u 1,3% pacjentów otrzymujących gefitynib i w niektórych przypadkach prowadziła do zgonu (patrz punkt 4.8). W razie nasilenia się u pacjenta takich objawów jak duszność, kaszel i gorączka, należy przerwać leczenie produktem Gefitinib Mylan i natychmiast rozpocząć postępowanie diagnostyczne.

Jeśli rozpoznano ŚChP, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Gefitinib Mylan i zastosować odpowiednie leczenie.

W badaniu farmakoepidemiologicznym przeprowadzonym w Japonii u 3159 pacjentów z NDRP otrzymujących gefitynib lub chemioterapię, obserwowanych przez 12 tygodni, stwierdzono następujące czynniki ryzyka wystąpienia ChŚP niezależnie od tego, czy pacjent otrzymywał gefitynib, czy chemioterapię: palenie tytoniu, zły stan ogólny ($PS \geq 2$), potwierdzone w tomografii komputerowej (TK) zmniejszenie ilości prawidłowego mięszu płucnego ($\leq 50\%$), niedługi czas od rozpoznania NDRP (< 6 miesięcy), istniejąca wcześniej ChŚP, starszy wiek (≥ 55 lat) i współistniejąca choroba serca. Zwiększone ryzyko wystąpienia ChŚP po zastosowaniu gefitynibu, w porównaniu z chemioterapią, występowało głównie podczas pierwszych 4 tygodni leczenia (skorygowany OR 3,8; 95% CI od 1,9 do 7,7), w późniejszym okresie względne ryzyko było mniejsze (skorygowany OR 2,5; 95% CI od 1,1 do 5,8). Ryzyko zgonu u pacjentów leczonych gefitynibem lub chemioterapią, u których wystąpiła ChŚP, było większe w grupie z następującymi czynnikami ryzyka: palenie tytoniu, potwierdzone w tomografii komputerowej (TK) zmniejszenie ilości prawidłowego mięszu płucnego ($\leq 50\%$), istniejąca wcześniej ChŚP, starszy wiek (≥ 65 lat), znaczne obszary przyrośnięte do opłucnej ($\geq 50\%$).

Hepatotoksyczność i zaburzenia czynności wątroby

Obserwowano nieprawidłowe wyniki badań diagnostycznych oceniających czynność wątroby (w tym zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, stężenia bilirubiny); niezbyt często zmiany występowały jako zapalenie wątroby (patrz punkt 4.8).

Były pojedyncze zgłoszenia dotyczące występowania niewydolności wątroby prowadzącej w niektórych przypadkach do zgonu.

Dlatego zaleca się okresową kontrolę czynności wątroby. Gefitynib należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzonymi zmianami czynności wątroby o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu. W przypadku ciężkich zmian należy rozważyć zaprzestanie leczenia.

Wykazano, że zaburzenia czynności wątroby z powodu marskości wątroby prowadzą do zwiększenia stężenia gefitynibu w osoczu (patrz punkt 5.2).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Substancje zwiększające aktywność izoenzymu CYP3A4 mogą zwiększać metabolizm gefitynibu i zmniejszać jego stężenie w osoczu.

Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania substancji zwiększających aktywność izoenzymu CYP3A4 (np. fenytoiny, karbamazepiny, ryfampicyny, barbituranów i produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)), ponieważ mogą obniżyć skuteczność leczenia (patrz punkt 4.5).

U niektórych pacjentów z genotypem odpowiedzialnym za wolny metabolizm CYP2D6 leczenie silnym inhibitorem izoenzymu CYP3A4 może spowodować zwiększenie stężenia gefitynibu w osoczu. Podczas rozpoczynania leczenia inhibitorem izoenzymu CYP3A4 pacjenta należy ściśle monitorować pod kątem wystąpienia działań niepożądanych związanych z gefitynibem (patrz punkt 4.5).

W przypadku niektórych pacjentów przyjmujących jednocześnie warfarynę zgłaszano krwawienie i (lub) zwiększone wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *international normalised ratio*, INR) (patrz punkt 4.5). U pacjentów przyjmujących jednocześnie warfarynę i gefitynib należy systematycznie kontrolować wartość INR lub czasu protrombinowego (ang. *prothrombin time*, PT).

Produkty lecznicze powodujące znaczne i długotrwałe zwiększenie pH soku żołądkowego, takie jak inhibitory pompy protonowej i antagoniści receptora H_2 , mogą zmniejszać biodostępność i stężenie gefitynibu w osoczu, a tym samym zmniejszać jego skuteczność. Leki zubożniające podawane regularnie o tej samej porze dnia co gefitynib mogą mieć podobne działanie (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Wyniki badania klinicznego fazy II z jednoczesnym zastosowaniem gefitynibu i winorelbiny wskazują, że gefitynib może nasilać neutropenię występującą po zastosowaniu winorelbiny.

Laktoza

Produkt leczniczy Gefitinib Mylan zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Dalsze środki ostrożności

Należy poinformować pacjenta o konieczności niezwłocznego skontaktowania się z lekarzem w razie wystąpienia ciężkiej lub utrzymującej się biegunki, nudności, wymiotów lub braku łaknienia ze względu na ryzyko odwodnienia. W razie wystąpienia powyższych objawów należy zastosować właściwe leczenie (patrz punkt 4.8).

Jeżeli u pacjenta wystąpią nagłe lub nasilające się objawy charakterystyczne dla zapalenia rogówki, takie jak stan zapalny oka, łzawienie, nadwrażliwość na światło, niewyraźne widzenie, ból i (lub) zaczerwienienie oka, należy niezwłocznie skontaktować się z okulistą.

W przypadku rozpoznania wrzodziejącego zapalenia rogówki należy wstrzymać leczenie gefitynibem, a jeśli objawy nie ustąpią lub pojawią się ponownie po wznowieniu leczenia gefitynibem, trzeba rozważyć trwałe zaprzestanie tej terapii.

W badaniu fazy I/II z zastosowaniem gefitynibu i leczenia napromienianiem u dzieci i młodzieży z nowo rozpoznany glejakiem pnia mózgu lub po niecałkowitym usunięciu złośliwego glejaka nadnamiotowego, w grupie 45 pacjentów włączonych do badania stwierdzono 4 przypadki (1 zakończony zgonem) krwotoku do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Kolejny przypadek krwotoku do OUN zgłoszono u dziecka z wyściółczakiem, które brało udział w badaniu z zastosowaniem samego gefitynibu. Nie stwierdzono, aby u dorosłych pacjentów z NDRP otrzymujących gefitynib istniało zwiększone ryzyko krwotoku mózgowego.

U pacjentów przyjmujących gefitynib zgłaszano perforację przewodu pokarmowego. W większości przypadków jest to związane z innymi znanymi czynnikami ryzyka, np. jednoczesnym stosowaniem produktów leczniczych, takich jak steroidy lub NLPZ, owrzodzeniem przewodu pokarmowego w wywiadzie, wiekiem, paleniem tytoniu lub przerzutami do jelita w miejscu perforacji.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Gefitynib jest metabolizowany przez izoenzymy CYP3A4 (przede wszystkim) i CYP2D6 cytochromu P450.

Substancje czynne, które mogą zwiększać stężenie gefitynibu w osoczu

Wyniki badań *in vitro* wykazały, że gefitynib jest substratem glikoproteiny P (Pgp). Dostępne dane nie wskazują, aby obserwacje *in vitro* miały znaczenie kliniczne.

Substancje, które hamują działanie izoenzymu CYP3A4, mogą zmniejszać klirens gefitynibu. Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami aktywności izoenzymu CYP3A4 (np. ketokonazolem, pozakonazolem, worykonazolem, inhibitorami proteaz, klarytromycyną, telitromycyną) może zwiększać stężenie gefitynibu w osoczu. Wzrost ten może być klinicznie znaczący, ponieważ działania niepożądane są zależne od dawki i ekspozycji. Wzrost ten może być jeszcze większy u pacjentów z genotypem odpowiedzialnym za wolny metabolizm przez izoenzym CYP2D6. Wcześniejsze leczenie itrakonazolem (silnym inhibitorem izoenzymu CYP3A4) powodowało u zdrowych ochotników zwiększenie średniej powierzchni pola pod krzywą (AUC) gefitynibu o 80%. W sytuacji jednoczesnego leczenia silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 należy ściśle obserwować pacjentów ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z gefitynibem.

Brak jest dostępnych danych dotyczących jednoczesnego stosowania z inhibitorami izoenzymu CYP2D6, ale silne inhibitory tego enzymu mogą powodować około 2-krotne zwiększenie stężenia gefitynibu w osoczu u osób z szybkim metabolizmem CYP2D6 (patrz punkt 5.2). Jeśli rozpoczyna się jednoczesne leczenie silnym inhibitorem izoenzymu CYP2D6, należy ściśle obserwować pacjenta pod kątem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Substancje czynne, które mogą zmniejszać stężenie gefitynibu w osoczu

Substancje, które indukują aktywność izoenzymu CYP3A4, mogą zwiększać metabolizm i zmniejszać stężenie gefitynibu w osoczu, zmniejszając tym samym skuteczność gefitynibu. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktów leczniczych indukujących izoenzym CYP3A4 (np. fenytoiny, karbamazepiny, ryfampicyny, barbituranów lub ziela dziurawca (*Hypericum perforatum*)). Wcześniejsze leczenie ryfampicyną (silnie indukującą izoenzym CYP3A4) powodowało u zdrowych ochotników zmniejszenie średniej powierzchni pola pod krzywą (AUC) gefitynibu o 83% (patrz punkt 4.4).

Substancje, które powodują znaczne, trwałe zwiększenie pH soku żołądkowego, mogą zmniejszać stężenie gefitynibu w osoczu, zmniejszając tym samym skuteczność gefitynibu. Duże dawki krótko działających leków zobojętniających mogą mieć podobne działanie, jeśli są stosowane regularnie w porze zbliżonej do czasu zażywania gefitynibu. Jednoczesne stosowanie gefitynibu i ranitydyny w dawkach powodujących trwałe zwiększenie pH soku żołądkowego ≥ 5 u zdrowych ochotników powodowało zmniejszenie średniej powierzchni pola pod krzywą (AUC) gefitynibu o 47% (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Substancje czynne, których stężenie w osoczu może być zmniejszone przez gefitynib

Badania *in vitro* wykazały, że gefitynib ma ograniczony wpływ hamujący na izoenzym CYP2D6. W badaniu klinicznym pacjentom podawano jednocześnie gefitynib i metoprolol (lek metabolizowany przez izoenzym CYP2D6). Spowodowało to wzrost o 35% ekspozycji na metoprolol. Taki wzrost może być istotny w przypadku substancji o wąskim indeksie terapeutycznym będących substratami izoenzymu CYP2D6. Kiedy rozważa się zastosowanie substratów izoenzymu CYP2D6 jednocześnie z gefitynibem, należy wziąć pod uwagę modyfikację dawki substratu izoenzymu CYP2D6 zwłaszcza w przypadku produktów o wąskim indeksie terapeutycznym.

Gefitynib *in vitro* hamuje białko transportujące BCRP, ale kliniczne znaczenie tego działania nie jest znane.

Inne możliwe interakcje

W przypadku niektórych pacjentów przyjmujących jednocześnie warfarynę zgłaszano krwawienie i (lub) zwiększone wartości współczynnika INR (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Pacjentki w wieku rozrodczym powinny być poinformowane o konieczności stosowania skutecznych metod antykoncepcji w trakcie leczenia.

Ciąża

Brak jest dostępnych danych dotyczących stosowania gefitynibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu leczniczego Gefitinib Mylan nie należy stosować w ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy gefitynib przenika do mleka ludzkiego. Gefitynib i jego metabolity kumulowały się w mleku karmiących samic szczura (patrz punkt 5.3). Gefitynib jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią i dlatego należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas stosowania gefitynibu zgłaszano występowanie osłabienia. Dlatego pacjenci, u których występuje ten objaw, powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Z łącznych danych pochodzących z badań klinicznych fazy III ISEL, INTEREST i IPASS (2462 pacjentów leczonych gefitynibem) wynika, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z lekiem, stwierdzanymi u ponad 20% pacjentów, są biegunka i objawy skórne (w tym wysypka, trądzik, suchość skóry i świąd). Działania niepożądane występują zazwyczaj podczas pierwszego miesiąca leczenia i najczęściej są odwracalne.

U około 8% pacjentów wystąpiły ciężkie działania niepożądane (3. lub 4. stopnia według wspólnej skali toksyczności (ang. *common toxicity criteria*, CTC)).

U około 3% pacjentów przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych.

U 1,3% pacjentów wystąpiła choroba śródmiąższowa płuc (ChŚP), często ciężka (3. do 4. stopnia CTC). Zgłoszono przypadki zgonu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa przedstawiony w tabeli 1 opiera się na danych z zastosowania gefitynibu w badaniach klinicznych i po dopuszczeniu go do obrotu. Działania niepożądane przedstawione w tabeli 1 zostały w miarę możliwości podzielone według częstości występowania na podstawie łącznej analizy zgłoszeń porównywalnych działań niepożądanych z badań ISEL, INTEREST i IPASS (badania fazy III, 2462 pacjentów leczonych gefitynibem).

Częstość występowania działań niepożądanych została określona następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie działania niepożądane zostały przedstawione w kolejności zmniejszającego się nasilenia ciężkości.

Tabela 1 - Działania niepożądane

Działania niepożądane podzielone według układów i narządów oraz częstości		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bardzo często	brak łaknienia, łagodny do umiarkowanego (1. lub 2. stopnia CTC)
Zaburzenia oka	często	zapalenie spojówek, zapalenie powiek, suchość oka*, zwykle łagodne (1. stopnia CTC)
	niezbyt często	nadżerka rogówki, odwracalna i niekiedy współistniejąca z nieprawidłowym wzrostem rzęs zapalenie rogówki (0,12%).
Zaburzenia naczyniowe	często	krwawienia, takie jak krwawienie z nosa i krwimocz
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	często	śródmiąższowa choroba płuc (1,3%), często ciężka (3. do 4. stopnia CTC). Zgłoszono przypadki zgonu.
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	biegunka, głównie łagodna i umiarkowana (1. lub 2. stopnia CTC)
		wymioty, głównie łagodne i umiarkowane (1. lub 2. stopnia CTC)
		nudności, głównie łagodne (1. stopnia CTC)
		zapalenie jamy ustnej, głównie łagodne (1. stopnia CTC)

	często	odwodnienie w związku z biegunką, nudnościami, wymiotami lub brakiem łaknienia
		suchość w jamie ustnej*, przeważnie łagodna (1. stopnia CTC)
	niezbyt często	zapalenie trzustki
		perforacja przewodu pokarmowego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	bardzo często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, głównie łagodne do umiarkowanej
	często	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, głównie łagodne do umiarkowanej
		zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, głównie łagodne do umiarkowanego
	niezbyt często	zapalenie wątroby**
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo często	reakcje skórne, głównie łagodne lub umiarkowane (1. lub 2. stopnia CTC), wysypka krostkowa, niekiedy swędząca z suchą skórą, w tym również pęknięcia skórne, na podłożu rumienia
	często	zmiany w obrębie paznokci
		łysienie
		reakcje alergiczne (1,1%), w tym obrzęk naczyniowornych i pokrzywka
	niezbyt często	zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej
	rzadko	zmiany pęcherzowe, w tym: martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy
		zapalenie naczyń skórnych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	często	bezsobawowe zwiększenie stężenia kreatyniny w badaniach laboratoryjnych
		białkomocz
		zapalenie pęcherza moczowego
	rzadko	krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często	osłabienie, przeważnie łagodne (1. stopnia CTC)
	często	gorączka

Częstość działań niepożądanych, które dotyczą nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych, odnosi się do pacjentów ze zmianą względem poziomu podstawowego o co najmniej 2 stopnie w skali CTC w przypadku istotnych parametrów takich badań.

* To działanie niepożądane może występować łącznie z innymi schorzeniami związanymi z suchością (głównie reakcjami skórnymi) obserwowanymi w przypadku gefitynibu.

** W pojedynczych zgłoszeniach opisano niewydolność wątroby prowadzącą w niektórych przypadkach do zgonu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Choroba śródmiąższowa płuc (ChŚP)

W badaniu INTEREST częstość występowania działań niepożądanych związanych z ChŚP wynosiła 1,4% (10 pacjentów) w grupie gefitynibu, a 1,1% (8 pacjentów) w grupie docetakselu. W jednym przypadku działania niepożądanego związanego z ChŚP u pacjenta otrzymującego gefitynib nastąpił zgon.

W całej populacji badania ISEL częstość występowania działań niepożądanych związanych z ChŚP wynosiła około 1%. Większość działań niepożądanych związanych z ChŚP wystąpiło u pacjentów pochodzących z Azji, a częstość występowania ChŚP u pacjentów pochodzących z Azji leczonych gefitynibem i placebo wynosiła odpowiednio 3% i 4%. W jednym przypadku działania niepożądanego związanego z ChŚP, u pacjenta otrzymującego placebo, nastąpił zgon.

W badaniu oceniającym bezpieczeństwo, wykonanym po wprowadzeniu produktu do obrotu w Japonii, częstość występowania ChŚP w grupie 3350 pacjentów otrzymujących gefitynib wynosiła 5,8%. Odsetek przypadków działań niepożądanych związanych z ChŚP, w których wystąpił zgon, wynosił 38,6%.

W otwartym badaniu klinicznym fazy III (IPASS) z udziałem 1217 pacjentów pochodzenia azjatyckiego, w którym porównywano gefitynib i chemioterapię skojarzoną - karboplatyna + paklitaksel w leczeniu pierwszego rzutu u wybranych pacjentów z zaawansowanym NDRP, częstość występowania działań niepożądanych związanych z ChŚP wynosiła 2,6% w grupie leczonej gefitynibem i 1,4% w grupie leczonej karboplatyną i paklitakselem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma specyficznego leczenia w przypadku przedawkowania gefitynibu. W badaniach klinicznych fazy I ograniczona liczba pacjentów otrzymywała jednak produkt w dawce dobowej do 1000 mg. Obserwowano zwiększenie częstości i ciężkości nasilenia niektórych działań niepożądanych, głównie biegunki i wysypki skórnej. Działania niepożądane występujące w związku z przedawkowaniem powinny być leczone objawowo, szczególnie w przypadku ciężkiej biegunki należy zapewnić leczenie objawowe. W jednym badaniu klinicznym określona liczba pacjentów była leczona co tydzień dawkami od 1500 mg do 3500 mg. W badaniu tym ekspozycja na gefitynib nie zwiększała się wraz ze zwiększaniem dawki, działania niepożądane były przeważnie łagodne do umiarkowanych i odpowiadały znanemu profilowi bezpieczeństwa gefitynibu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej; kod ATC: L01EB01

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Naskórkowy czynnik wzrostu (ang. *epidermal growth factor*, EGF) i jego receptor (ang. *epidermal growth factor receptor*, EGFR [HER1; ErbB1]) zostały zidentyfikowane jako główne czynniki odpowiedzialne za proces wzrostu i podziału w komórkach prawidłowych i nowotworowych. Aktywująca mutacja EGFR w komórce nowotworowej jest ważnym czynnikiem pobudzającym wzrost komórki, blokującym apoptozę, zwiększającym produkcję czynników angiogenezy i ułatwiającym proces tworzenia przerzutów.

Gefitynib jest wybiórczym, małocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu i jest skutecznym sposobem leczenia u pacjentów z nowotworem z obecnością mutacji aktywującej domenę kinazy tyrozynowej EGFR, niezależnie od rzutu leczenia. Nie stwierdzono istotnego klinicznie działania u pacjentów z potwierdzonym brakiem mutacji EGFR w guzie.

Uzyskano solidne dane wykazujące wrażliwość na gefitynib w przypadku częstych mutacji aktywujących EGFR (delecje w egzonie 19; mutacja L858R); na przykład w porównaniu gefitynibu ze schematem chemioterapii dwulekowej iloraz ryzyka w przypadku czasu wolnego od progresji — HR (95% CI) — wyniósł 0,489 (0,336; 0,710) [WJTOG3405]. Dane dotyczące odpowiedzi na leczenie

gefitynibem u chorych, u których w tkance nowotworowej stwierdzono mniej częste mutacje, są rzadsze; dostępne dane wskazują, że mutacje G719X, L861Q oraz S7681 są mutacjami związanymi z wrażliwością na leczenie gefitynibem, natomiast mutacja punktowa T790M lub insercja w egzonie 20 związane są z mechanizmami oporności na gefitynib.

Oporność

W przypadku większości guzów w NDRP z uwrażliwiającymi mutacjami kinazy EGFR wytworzy się oporność na leczenie gefitynibem, z medianą czasu do progresji choroby wynoszącą 1 rok. W około 60% przypadków oporność jest związana z wtórną mutacją T790M, w której inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR skierowane przeciwko T790M mogą być stosowane jako leczenie kolejnego rzutu. Inne możliwe mechanizmy oporności, zgłoszone w związku z leczeniem produktami leczniczymi blokującymi przewodzenie sygnału dla EGFR, obejmują: przewodzenie sygnału innym szlakiem, np. poprzez amplifikację genów HER2 oraz MET oraz mutacje genu PIK3CA. Zmiana fenotypu na drobnokomórkowy rak płuca była zgłaszana w 5 - 10% przypadków.

Krzęzący DNA komórek nowotworowych (ctDNA)

W badaniu IFUM status mutacji był badany w materiale z guza nowotworowego oraz w próbkach ctDNA pozyskanych z osocza przy użyciu zestawu testowego Therascreen EGFR RGQ PCR (Qiagen). Spośród 1060 pacjentów poddanych badaniu ocena zarówno ctDNA, jak i próbek z guza nowotworowego możliwa była u 652 pacjentów. Odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR) u pacjentów, u których stwierdzono dodatni wynik analizy na obecność mutacji w guzie nowotworowym i w ocenie ctDNA wyniósł 77% (95% CI: od 66% do 86%), a u tych, u których stwierdzono dodatni wynik na obecność mutacji wyłącznie w guzie nowotworowym - 60% (95% CI: od 44% do 74%).

Tabela 2 - Zestawienie wyjściowego statusu mutacji w odniesieniu do analizy próbek z guza nowotworowego oraz ctDNA u wszystkich poddanych badaniu pacjentów, u których możliwa była ocena z obu próbek

Miara	Definicja	Odsetek IFUM % (CI)	IFUM N
Czułość	Odsetek dodatnich wyników analizy ctDNA (M+) w obrębie dodatnich wyników analizy materiału z guza (M+)	65,7 (55,8; 74,7)	105
Swoistość	Odsetek ujemnych wyników analizy ctDNA (M-) w obrębie ujemnych wyników analizy materiału z guza (M-)	99,8 (99,0; 100,0)	547

Dane te są spójne z wynikami zaplanowanej *a priori* analizy zwiadowczej obejmującej podgrupę chorych z Japonii włączonych do badania IPASS (Goto 2012). W tym badaniu do analizy mutacji EGFR przy użyciu zestawu EGFR Mutation Test Kit (DxS) wykorzystano ctDNA pozyskany z surowicy, a nie z osocza (N = 86). W badaniu tym czułość wyniosła 43,1%, a swoistość wyniosła 100%.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie pierwszego rzutu

Randomizowane badanie kliniczne fazy III IPASS, w leczeniu pierwszego rzutu, przeprowadzono z udziałem pacjentów pochodzących z Azji¹ z zaawansowanym (stadium IIIB lub IV) NDRP o utkaniu gruczołowym, którzy w przeszłości palili papierosy w niewielkiej ilości (rzucili palenie $\geq$ 15 lat temu i palili $\leq$ 10 paczko-lat) lub nigdy nie palili (patrz tabela 3).

¹Chiny, Hongkong, Indonezja, Japonia, Malezja, Filipiny, Singapur, Tajwan i Tajlandia.

Tabela 3 - Ocena skuteczności gefitynibu w porównaniu z karboplatiną i paklitaksellem w badaniu IPASS

Populacja	N	Odsetek odpowiedzi obiektywnych i przedział ufności 95% w przypadku różnicy między sposobami leczenia ^a	Pierwszorzędowy punkt końcowy czasu przeżycia wolnego od progresji ^{a,b}	Ogólny czas przeżycia ^{a,b}
Ogółem	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
Z mutacją 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
Bez mutacji 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
Mutacja EGFR nieznaną	780	43,3% vs 29,2% [7,3%; 20,6%]	HR 0,68 [od 0,58 do 0,81] 6,6 m vs 5,8 m p < 0,0001	HR 0,82 [od 0,70 do 0,96] 18,9 m vs 17,2 m

- a przedstawiono wartości porównania gefitynib vs karboplatyna + paklitaksel
b mediana w miesiącach „m”. Liczby w nawiasach kwadratowych to przedział ufności 95% dla współczynnika ryzyka
N liczba zrandomizowanych pacjentów
HR współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); współczynnik ryzyka < 1 oznacza, że gefitynib jest lepszy

Wyniki oceny jakości życia różniły się w zależności od statusu mutacji EGFR. W grupie pacjentów z mutacją EGFR leczonych gefitynibem u znacząco większej grupy pacjentów poprawiła się jakość życia i objawy raka płuca w porównaniu z grupą leczoną karboplatiną i paklitaksellem (patrz tabela 4).

Tabela 4 - Wyniki badania jakości życia w przypadku gefitynibu w porównaniu z karboplatiną i paklitaksellem w badaniu IPASS

Populacja	N	Odsetek poprawy w skali FACT-L QoL ^a %	Odsetek poprawy objawów w skali LCS ^a %
Ogółem	1151	(48,0% vs 40,8%) p = 0,0148	(51,5% vs 48,5%) p = 0,3037
Z mutacją EGFR	259	(70,2% vs 44,5%) p < 0,0001	(75,6% vs 53,9%) p = 0,0003
Bez mutacji EGFR	169	(14,6% vs 36,3%) p = 0,0021	(20,2% vs 47,5%) p = 0,0002

Wyniki wskaźnika wyniku badania potwierdzały wyniki uzyskane w skalach FACT-L i LCS.

- a przedstawiono wartości porównania gefitynib vs karboplatyna + paklitaksel
N liczba pacjentów, u których możliwe było przeprowadzenie analizy jakości życia
QoL jakość życia (ang. *Quality of life*)
FACT-L czynnościowa ocena leczenia przeciwnowotworowego (ang. *Functional Assessment Cancer Therapy Lung*)
LCS podskala oceny raka płuca (ang. *Lung Cancer Subscale*)

W badaniu IPASS — u nieleczonych wcześniej pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z obecnością aktywującej mutacji kinazy tyrozynowej EGFR — wykazano, że zastosowanie gefitynibu przynosi większe korzyści w zakresie wskaźników, takich jak PFS, ORR, QoL czy szybkość ustępowania objawów choroby z nieistotną różnicą w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu z karboplatiną i paklitaksellem.

Pacjenci uprzednio leczeni

Przeprowadzono randomizowane badanie kliniczne fazy III INTEREST u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami NDRP, którzy otrzymywali wcześniej chemioterapię na bazie platyny. W ogólnej populacji nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy między gefitynibem i docetakselem (75 mg/m²), jeśli chodzi o przeżycie całkowite, czas przeżycia wolny od progresji i odsetek odpowiedzi obiektywnych (patrz tabela 5).

Tabela 5 - Wyniki badania skuteczności gefitynibu w porównaniu z docetakselem w badaniu INTEREST

Populacja	N	Odsetek odpowiedzi obiektywnych i przedział ufności 95% w przypadku różnicy między sposobami leczenia ^a	Czas przeżycia wolny od progresji ^{a,b}	Pierwszorzędowy punkt końcowy ogólnego czasu przeżycia ^{a,b}
Ogółem	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
Z mutacją 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
Bez mutacji 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
Azjaci ^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
Nie-Azjaci	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 przedstawiono wartości porównania gefitynib vs docetaksel

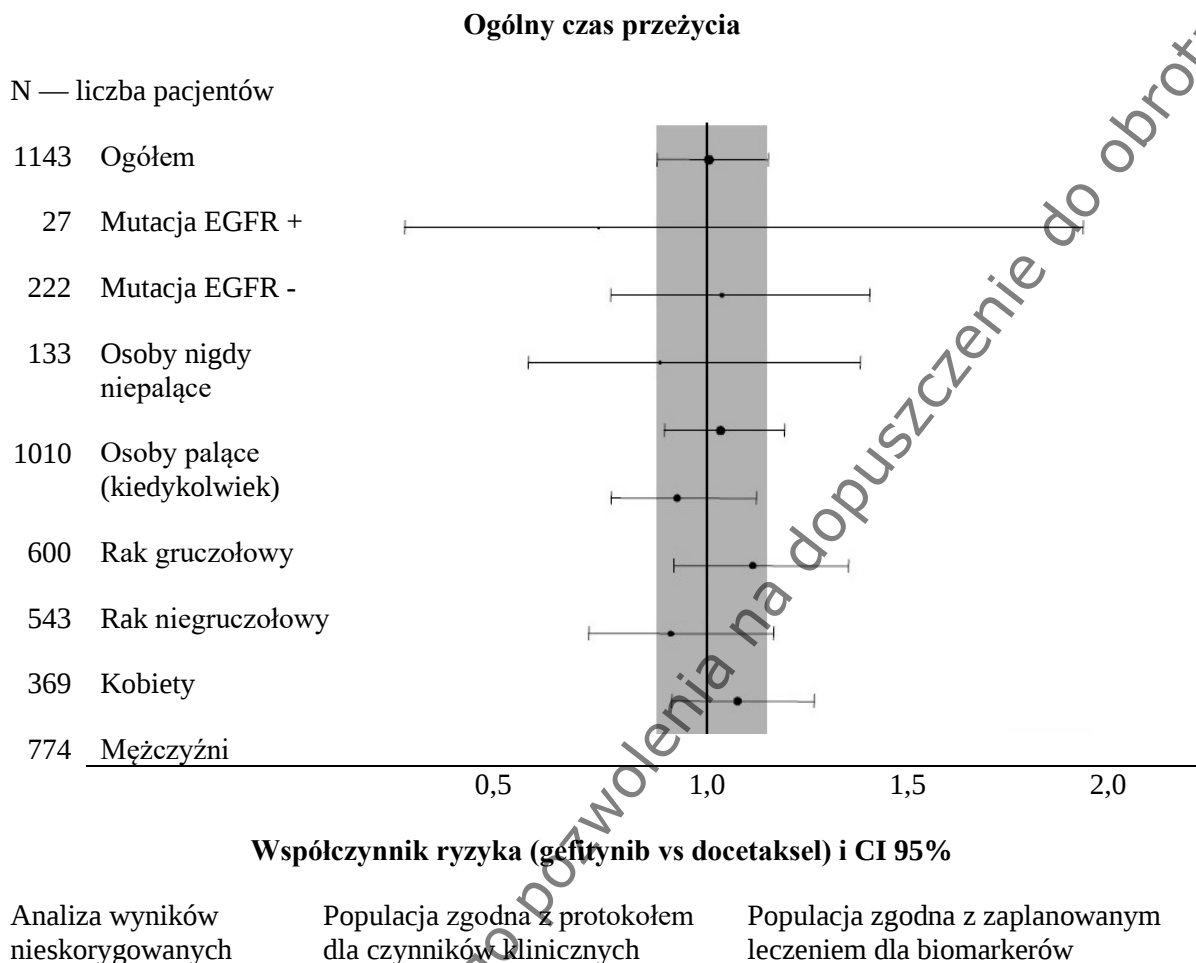
b mediana w miesiącach „m”. Liczby w nawiasach kwadratowych to przedział ufności 96% w przypadku ogólnego czasu przeżycia, HR w ogólnej populacji, a jeśli nie to przedział ufności 95% dla HR.

c przedział ufności całkowicie poniżej zakładanego limitu non inferiority 1,154

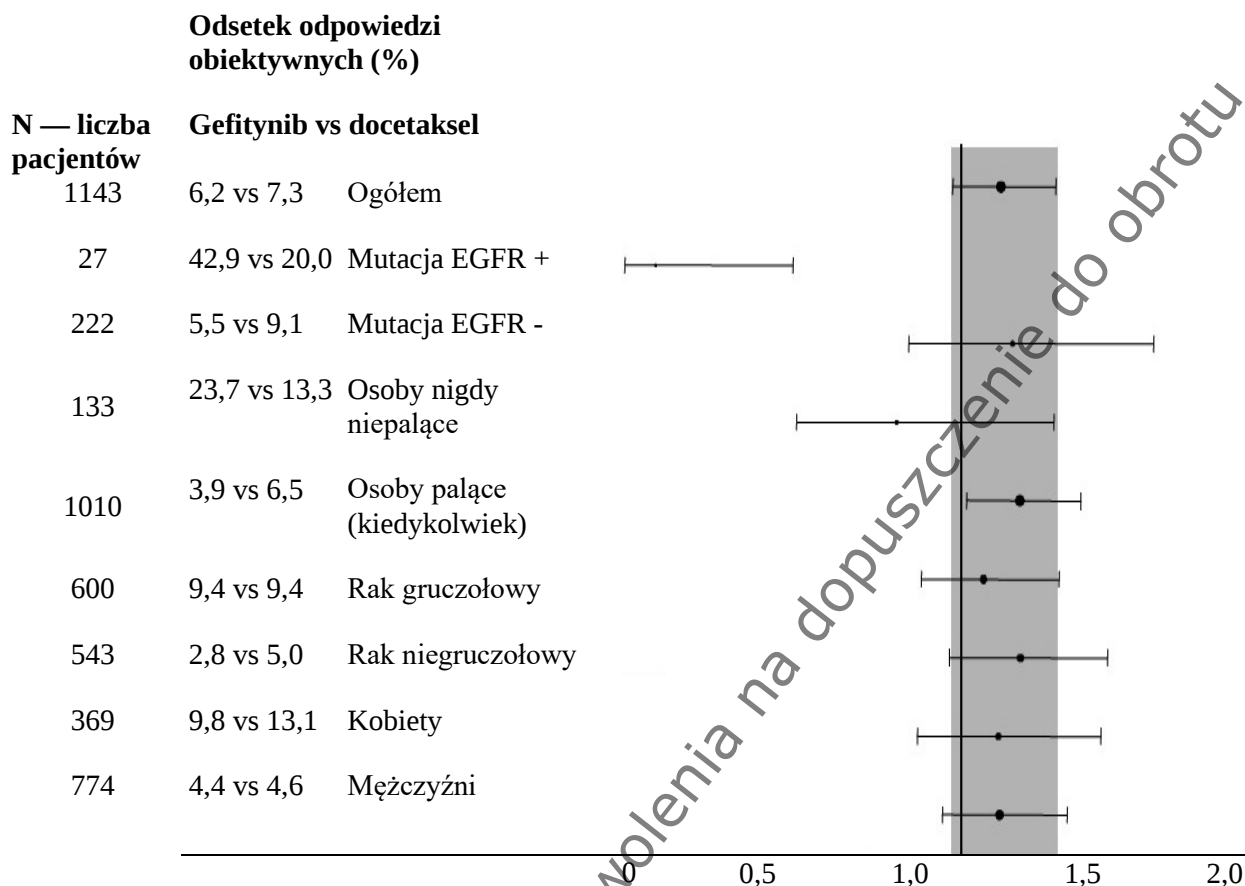
N liczba zrandomizowanych pacjentów

HR współczynnik ryzyka; współczynnik ryzyka < 1 oznacza, że gefitynib jest lepszy

Rysunek 1 i 2 — Wyniki badań skuteczności w podgrupach pacjentów nie-Azjatów w badaniu INTEREST (N = liczba pacjentów)



Czas przeżycia wolny od progresji



Współczynnik ryzyka (gefitynib vs docetaksel) i CI 95%

Analiza wyników nieskorygowanych

Populacja z odpowiedzią możliwą do oceny

Randomizowane badanie kliniczne fazy III ISEL było przeprowadzone u pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy otrzymywali wcześniej 1 lub 2 kursy chemioterapii i nie tolerowali ostatniego kursu leczenia lub nie zareagowali na niego. Gefitynib i najlepsze leczenie objawowe było porównywane z placebo i najlepszym leczeniem objawowym. W ogólnej populacji gefitynib nie wydłużał czasu przeżycia. Wyniki dotyczące czasu przeżycia były różne w zależności od palenia tytoniu i rasy (patrz tabela 6).

Tabela 6 - Wyniki skuteczności gefitynibu w porównaniu z placebo w badaniu ISEL

Populacja	N	Odsetek odpowiedzi obiektywnych i przedział ufności 95% w przypadku różnicy między sposobami leczenia ^a	Czas do niepowodzenia leczenia ^{a,b}	Pierwszorzędowy punkt końcowy ogólnego czasu przeżycia ^{a,b,c}
Ogółem	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
Obecna mutacja EGFR	26	37,5% vs 0% [-15,1%; 61,4%]	HR 0,79 [0,20; 3,12] 10,8 m vs 3,8 m p = 0,7382	HR NC NR vs 4,3 m

Bez mutacji 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
Osoby nigdy niepalące	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
Osoby palące (kiedykolwiek)	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
Azjaci ^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
Nie-Azjaci	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 przedstawiono wartości porównania gefitynib vs placebo
b mediana w miesiącach „m”. Liczby w nawiasach kwadratowych to przedział ufności 95% dla współczynnika ryzyka.
c dla populacji ogólnej stratyfikowany test logarytmiczny rang, w innym wypadku model proporcjonalnego ryzyka Coxa
d w grupie pacjentów pochodzenia azjatyckiego nie uwzględniono pacjentów pochodzących z Indii i odnoszono się do rasy, a nie do miejsca urodzenia
N liczba zrandomizowanych pacjentów
NC nieliczony w przypadku współczynnika ryzyka dotyczącego ogólnego czasu przeżycia z powodu zbyt małej liczby zdarzeń
NR nie osiągnięto
HR współczynnik ryzyka; współczynnik ryzyka < 1 oznacza, że gefitynib jest lepszy

Badanie IFUM było nieporównawczą, jednoramienną próbą wielośrodkową przeprowadzoną na pacjentach rasy białej (n = 106) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z aktywującą mutacją w genie dla EGFR. Celem badania było potwierdzenie, że skuteczność gefitynibu jest taka sama dla rasy białej i żółtej. Odsetek odpowiedzi obiektywnych w ocenie badaczy wyniósł 70%, a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 9,7 miesiąca. Wyniki te są podobne do uzyskanych w badaniu IPASS.

Status mutacji EGFR i charakterystyka kliniczna

W analizie badań klinicznych nad gefitynibem* przeprowadzonej u 786 pacjentów rasy białej i uwzględniającej różne czynniki niezależnym czynnikiem klinicznym wskazującym na obecność mutacji EGFR okazały się być brak palenia tytoniu w wywiadzie, rak gruczołowy i płeć żeńska (patrz tabela 7). Guzy z mutacją EGFR częściej występują u pacjentów pochodzenia azjatyckiego.

Tabela 7 - Podsumowanie wieloczynnikowej analizy regresji logistycznej w celu identyfikacji niezależnych czynników klinicznych wskazujących na obecność mutacji EGFR u 786 pacjentów rasy białej*

Czynniki wskazujące na obecność mutacji EGFR	Wartość p	Szansa mutacji EGFR	Wartość pozytywnie predestynująca (u 9,5% ogólnej populacji występuje mutacja EGFR (M+))
Palenie tytoniu	< 0,0001	6,5 razy większa u osób nigdy niepalących niż u osób kiedykolwiek palących	U 28/70 (40%) osób nigdy niepalących M+. U 47/716 (7%) osób kiedykolwiek palących M+.
Histologia	< 0,0001	4,4 raza większa u osób z rakiem gruczołowym niż niegruczołowym	U 63/396 (16%) pacjentów z rakiem gruczołowym występuje M+. U 12/390 (3%) pacjentów z rakiem niegruczołowym występuje M+.
Płeć	0,0397	1,7 raza większa u kobiet niż u mężczyzn	U 40/235 (17%) kobiet M+. U 35/551 (6%) mężczyzn M+.

* Badania kliniczne: INTEREST, ISEL, INTACT 1 i 2, IDEAL 1 i 2, INVITE.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym gefitynib jest umiarkowanie wolno wchłaniany, a maksymalne stężenie gefitynibu w osoczu występuje zazwyczaj po 3–7 godzinach od zażycia. Średnia bezwzględna biodostępność u pacjentów z nowotworem wynosi 59%. Pokarm nie wpływa istotnie na ekspozycję na gefitynib. W badaniu przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników, gdy utrzymywano pH soku żołądkowego powyżej pH 5, ekspozycja na gefitynib zmniejszyła się o 47% prawdopodobnie ze względu na zaburzoną rozpuszczalność gefitynibu w żołądku (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji gefitynibu w stanie stacjonarnym wynosi 1400 l, co wskazuje na znaczną dystrybucję do tkanek. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 90%. Gefitynib wiąże się z albuminami osocza i kwaśną alfa₂-glikoproteiną.

Dane z badań *in vitro* wskazują, że gefitynib jest substratem dla białka Pgp odpowiedzialnego za transport przez błonowy.

Metabolizm

Dane z badań *in vitro* wskazują, że izoenzymy CYP3A4 i CYP2D6 są głównymi izoenzymami układu cytochromu P450 biorącymi udział w metabolizmie tlenowym gefitynibu.

Badania *in vitro* wykazały, że gefitynib ma ograniczony wpływ hamujący na izoenzym CYP2D6. W badaniach na zwierzętach gefitynib nie wykazuje działania pobudzającego enzymy ani istotnego działania hamującego (badania *in vitro*) na jakikolwiek inny enzym układu cytochromu P450.

U ludzi gefitynib jest intensywnie metabolizowany. W pełni określono 5 metabolitów znajdujących się w wydzielinach i 8 występujących w osoczu. Głównym zidentyfikowanym metabolitem jest O-desmetylogefitynib. Ma on 14-krotnie słabsze działanie hamujące wzrost komórki powodowany przez pobudzenie EGFR, jak również nie wykazuje działania hamującego wzrost komórek guza u myszy. Dlatego wydaje się, że nie bierze on udziału w istotnym klinicznie działaniu gefitynibu.

W badaniach *in vitro* wykazano, że O-desmetylogefitynib powstaje z udziałem izoenzymu CYP2D6. Rola izoenzymu CYP2D6 w przemianach metabolicznych gefitynibu była określona w badaniu klinicznym z udziałem zdrowych ochotników genotypowanych pod względem statusu tego izoenzymu. U osób wolno metabolizujących nie stwierdzono wykrywalnych stężeń O-

desmetylogefitynibu. Zakresy ekspozycji stwierdzone u osób wolno i szybko metabolizujących były szerokie i częściowo pokrywały się, ale średnia ekspozycja na gefitynib była 2-krotnie większa u osób wolno metabolizujących. Większa średnia ekspozycja u osób z nieaktywnym izoenzymem CYP2D6 może mieć znaczenie kliniczne, ponieważ działania niepożądane są zależne od dawki i ekspozycji.

Eliminacja

Gefitynib jest wydalany głównie w postaci zmetabolizowanej z kałem, a mniej niż 4% podanej dawki jest wydalane przez nerki w postaci gefitynibu i jego metabolitów.

Całkowity klirens osoczowy gefitynibu wynosi mniej więcej 500 ml/min., a średni okres półtrwania u pacjentów z nowotworem wynosi 41 godzin. Podawanie gefitynibu raz na dobę powodowało 2–8-krotną kumulację, a typowa dla stanu stacjonarnego ekspozycja została osiągnięta po podaniu 7–10 dawek. W stanie stacjonarnym stężenie w osoczu jest 2–3-krotnie większe przez 24 godziny między kolejnymi dawkami.

Specjalne grupy pacjentów

W analizach uwzględniających dane farmakokinetyczne populacji pacjentów z nowotworem nie stwierdzono zależności między przewidywanym minimalnym stężeniem produktu leczniczego w stanie stacjonarnym a wiekiem, masą ciała, płcią, rasą czy wartością klirensu kreatyniny (powyżej 20 ml/min.).

Zaburzenia czynności wątroby

W otwartym badaniu fazy I przeprowadzonym z udziałem pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby z powodu marskości (zgodnie z klasyfikacją Child-Pugh), po podaniu pojedynczej dawki gefitynibu 250 mg obserwowano zwiększenie ekspozycji we wszystkich grupach w porównaniu z ekspozycją w grupie kontrolnej osób zdrowych. U osób z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby obserwowano średnio 3,1-krotne zwiększenie ekspozycji na gefitynib. U żadnego z pacjentów nie występował nowotwór, u wszystkich stwierdzano marskość, a u niektórych zapalenie wątroby. Zwiększenie ekspozycji może mieć znaczenie kliniczne, ponieważ działania niepożądane są zależne od dawki i ekspozycji na gefitynib.

Gefitynib był badany w grupie 41 pacjentów z łagodnymi guzami nowotworowymi, którzy mieli prawidłową czynność wątroby albo umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (sklasyfikowane zgodnie z CTC w oparciu o stwierdzone na początku badania wartości AspAT, fosfatazy alkalicznej i bilirubiny) z powodu przerzutów do wątroby. Wykazano, że gdy podawano gefitynib w dawce 250 mg na dobę, czas do osiągnięcia stanu stacjonarnego, całkowity klirens osoczowy ($C_{max,ss}$) i ekspozycja na lek w stanie stacjonarnym ($AUC_{24,ss}$) były porównywalne w przypadku pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dane uzyskane od 4 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby z powodu przerzutów sugerują, że ekspozycja w stanie stacjonarnym u tych pacjentów jest zbliżona do ekspozycji u osób z prawidłową czynnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane, które nie występowały w badaniach klinicznych, natomiast były obserwowane u zwierząt po ekspozycji porównywalnej z ekspozycją kliniczną, i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej były następujące:

- zanik nabłonka rogówki i ścieńczenie rogówki,
- martwica brodawek nerkowych,
- martwica komórek wątroby i nacieki eozynofilowe makrofagów w zatokach wątrobowych.

Dane z badań nieklinicznych (*in vitro*) wskazują, że gefitynib ma potencjalne działanie hamujące potencjału czynnościowego procesu repolaryzacji mięśnia serca (np. odstępu QT). Doświadczenie kliniczne nie wykazuje związku przyczynowego między wydłużeniem odstępu QT a gefitynibem.

U szczurów przy dawce 20 mg/kg/dobę obserwowano zmniejszenie płodności samic.

Wyniki opublikowanych badań wskazują, że genetycznie modyfikowane myszy, u których brak jest ekspresji EGFR, wykazują zaburzenia rozwojowe związane z niedojrzałością nabłonka w wielu narządach, w tym skórze, przewodzie pokarmowym i płucach. Gefitynib podawany szczurom w okresie organogenezy w największej dawce (30 mg/kg/dobę) nie wpływał na rozwój zarodków ani płodów. U królików otrzymujących dawki 20 mg/kg na dobę i większe stwierdzono jednak zmniejszoną masę ciała płodów. U żadnego z tych gatunków nie obserwowano występowania wad rozwojowych wywołanych przez podawany produkt leczniczy. Stosowany u szczurów w dawce 20 mg/kg na dobę w okresie ciąży i podczas porodu zmniejsza przeżycie nowo narodzonych szczurów.

Po doustnym podaniu, 14 dni po porodzie, karmiącym samicom szczura, znakowanego ^{14}C gefitynibu stwierdzano, że radioaktywność mleka była 11–19 razy większa niż krwi.

Gefitynib nie wykazuje działania genotoksycznego.

W trwającym 2 lata badaniu nad potencjalnym działaniem rakotwórczym przeprowadzonym na szczurach obserwowano małe, ale statystycznie znaczące zwiększenie częstości występowania gruczolaka wątrobowokomórkowego u szczurów obu płci oraz naczyniakiomiesaka krwionośnego węzłów chłonnych krezkowych u samic szczura tylko po największej zastosowanej dawce (10 mg/kg/dobę). W trwającym 2 lata badaniu rakotwórczości u myszy obserwowano także występowanie gruczolaka wątrobowokomórkowego, stwierdzając niewielkie zwiększenie częstości jego występowania u samców myszy po zastosowaniu średniej dawki i u myszy obu płci po zastosowaniu największej dawki. Poziom istotności statystycznej osiągnięto w grupie samic myszy, natomiast nie w grupie samców.

Dawki niewywołujące zmian u szczurów ani myszy były poza zakresem ekspozycji klinicznej. Znaczenie kliniczne tych działań nie jest znane.

Wyniki przeprowadzonego *in vitro* badania nad fototoksycznością wskazują, że gefitynib może mieć działanie fototoksyczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna (101)

Krospowidon (typu A)

Powidon (K30)

Sodu laurylosiarczan

Magnezu stearynian

Powłoka tabletki

Alkohol poliwinylowy (E 1203)

Makrogol 4000 (E 1521)

Talk (E 553b)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek, czerwony (E 172)

Żelaza tlenek, żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PVC/PVDC/aluminium pakowane w tekturowe pudełka zawierające 30 tabletek powlekanych.

Perforowane blistry z PVC/PVDC/aluminium podzielone na pojedyncze dawki, pakowane w tekturowe pudełka zawierające 30×1 tabletek powlekanych.

Blistry mogą być pakowane w aluminiowe torebki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 września 2018 r.

Data przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I, Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia PSURs tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107 ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gefitinib Mylan 250 mg, tabletki powlekane
gefitynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna tabletki powlekana zawiera 250 mg gefitynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną. Więcej informacji w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych
30×1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rpz - Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

gefitinib mylan 250 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TOREBKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Gefitinib Mylan 250 mg, tabletki powlekane
gefitynib

2. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gefitinib Mylan 250 mg, tabletki powlekane
gefitynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

PERFOROWANY BLISTER PODZIELONY NA POJEDYNCZE DAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gefitinib Mylan 250 mg, tabletki
gefitynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Gefitinib Mylan 250 mg, tabletki powlekane gefitynib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Gefitinib Mylan i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Gefitinib Mylan
3. Jak przyjmować lek Gefitinib Mylan
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Gefitinib Mylan
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Gefitinib Mylan i w jakim celu się go stosuje

Lek Gefitinib Mylan zawiera jako substancję czynną gefitynib, który hamuje aktywność białka tzw. receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*, EGFR). Białko to wpływa na wzrost i rozprzestrzenianie się komórek nowotworowych.

Lek Gefitinib Mylan stosowany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc. Ten rodzaj złośliwego nowotworu wywodzi się z komórek płuc.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Gefitinib Mylan

Kiedy nie przyjmować leku Gefitinib Mylan

- jeśli pacjent ma uczulenie na gefitynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- u kobiet w okresie karmienia piersią.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Gefitinib Mylan należy omówić z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli u pacjenta kiedykolwiek występowała choroba płuc. Niektóre choroby płuc mogą ulec nasileniu podczas leczenia lekiem Gefitinib Mylan.
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek występowały schorzenia wątroby.
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek występowały problemy żołądkowe (perforacja przewodu pokarmowego)

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli podczas przyjmowania tego leku wystąpi odwodnienie lub problemy z oczami (patrz punkt 4).

Dzieci i młodzież

Lek Gefitinib Mylan nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci oraz u młodzieży poniżej 18. roku życia.

Lek Gefitinib Mylan a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków, ponieważ mogą one wpływać na sposób działania leku Gefitinib Mylan:

- fenytoina lub karbamazepina (leki stosowane w padaczce)
- ryfampicyna (lek stosowany w gruźlicy)
- itrakonazol (lek stosowany w zakażeniach grzybiczych)
- barbiturany (leki stosowane w zaburzeniach snu)
- preparaty ziołowe zawierające dziurawiec (*Hypericum perforatum*; stosowany w leczeniu depresji i stanów lękowych).
- inhibitory pompy protonowej, leki będące antagonistami receptora H_2 i leki zobojętniające (stosowane w leczeniu wrzodów, niestrawności, zgagi i zmniejszające kwasność soku żołądkowego).
- warfaryna (tzw. doustny lek przeciwzakrzepowy, który stosowany jest w zapobieganiu zakrzepom krwi). W przypadku przyjmowania leku zawierającego tę substancję czynną lekarz może zalecić częstsze wykonywanie badania krwi.

Jeśli którakolwiek z wymienionych sytuacji dotyczy pacjenta lub pacjent nie jest pewny, należy to skonsultować z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku Gefitinib Mylan.

Ciąża i karmienie piersią

Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjentka jest w ciąży, może zajść w ciążę lub karmi piersią.

Zaleca się, aby pacjentka unikała zajścia w ciążę w trakcie leczenia, ponieważ lek Gefitinib Mylan może być szkodliwy dla dziecka.

Nie należy stosować leku Gefitinib Mylan w okresie karmienia piersią ze względu na bezpieczeństwo dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas leczenia tym lekiem pacjent może czuć się osłabiony. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych, posługiwać się narzędziami ani obsługiwać maszyn.

Lek Gefitinib Mylan zawiera laktozę

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, należy skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek Gefitinib Mylan zawiera sól

Lek Gefitinib Mylan zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Gefitinib Mylan

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Zalecana dawka to jedna tabletkę (250 mg) dziennie.
- Lek należy przyjmować codziennie, mniej więcej o tej samej porze.
- Tabletkę należy połykać, popijając niewielką ilością wody, z jedzeniem lub bez jedzenia.
- Nie należy stosować leków zobojętniających (zmniejszających kwasność soku żołądkowego) 2 godziny przed i 1 godzinę po przyjęciu leku Gefitinib Mylan.

W razie trudności z połykaniem tabletkę można rozpuścić w połowie szklanki niegazowanej wody. Nie należy używać żadnych innych płynów. Nie należy kruszyć tabletki. Płyn należy mieszać, aż tabletkę rozpuści się. Może to trwać do 20 minut. Płyn należy wypić zaraz po przygotowaniu. Aby mieć pewność, że przyjęto cały lek, należy ponownie napełnić szklankę wodą do połowy i wypić to.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Gefitinib Mylan

Jeśli pacjent przyjął więcej tabletek niż powinien, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie przyjęcia leku Gefitinib Mylan

Sposób postępowania w przypadku pominięcia przyjęcia tabletki zależy od tego, ile czasu pozostało do przyjęcia następnej dawki leku.

- Jeśli do przyjęcia następnej dawki leku pozostało więcej niż 12 godzin, należy możliwie jak najszybciej przyjąć pominiętą tabletkę. Kolejną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.
- Jeśli do przyjęcia kolejnej dawki leku pozostało mniej niż 12 godzin, nie należy przyjmować pominiętej tabletki. Następną tabletkę należy przyjąć o zwykłej porze.

Nie należy stosować dawki podwójnej (dwóch tabletek jednocześnie) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych, które mogą wymagać pilnej pomocy medycznej:

- reakcje alergiczne (często), szczególnie jeśli występuje obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła, trudności w połykaniu, pokrzywka, wysypka pokrzywkowa i trudności z oddychaniem
- ciężka lub gwałtownie nasilająca się duszność, której może towarzyszyć kaszel lub gorączka. Może to oznaczać, że u pacjenta wystąpiło zapalenie płuc nazywane śródmiąższową chorobą płuc. Może ono wystąpić u około 1 na 100 pacjentów przyjmujących gefitynib i może być zagrażające życiu.
- ciężkie reakcje skórne (rzadko) obejmujące dużą powierzchnię ciała. Objawiają się zaczerwienieniem skóry, bólem, owrzodzeniami, pęcherzami, złuszczeniem skóry. Może być również zajęta okolica ust, nosa, oczu i narządów płciowych.
- odwodnienie (często) spowodowane długotrwałą lub ciężką biegunką, wymiotami, nudnościami lub utratą apetytu.
- dolegliwości związane z oczami (niezbyt często), takie jak ból, zaczerwienienie oka, łzawienie, nadwrażliwość na światło, zaburzenia widzenia lub wrastanie rzęs w powiekę. Może to oznaczać, że u pacjenta wystąpiło owrzodzenie na powierzchni oka (na rogówce).

Należy jak najszybciej poinformować lekarza, jeśli wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych:

Bardzo często (może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- biegunka
- wymioty
- nudności
- reakcje skórne, takie jak wysypka trądzikopodobna, która niekiedy może być swędząca i może jej towarzyszyć suchość i (lub) pękanie skóry
- utrata apetytu
- osłabienie
- zaczerwienienie lub podrażnienie jamy ustnej

- zwiększona aktywność enzymu wątrobowego nazywanego aminotransferazą alaninową w badaniach krwi; jeśli będzie zbyt duża, lekarz może zdecydować o przerwaniu przyjmowania leku.

Często (może wystąpić maksymalnie u 1 na 10 osób)

- suchość w ustach
- suchość, zaczerwienienie i swędzenie oczu
- zaczerwienienie i bolesność powiek
- zaburzenia dotyczące paznokci
- utrata włosów
- gorączka
- krwawienie (np. krwawienie z nosa lub obecność krwi w moczu)
- obecność białka w moczu (stwierdzana w badaniach moczu)
- zwiększone stężenie bilirubiny i innego enzymu wątrobowego - aminotransferazy asparaginowej w badaniach krwi; jeśli będzie zbyt duże, lekarz może zdecydować o przerwaniu przyjmowania tego leku
- zwiększone stężenie kreatyniny stwierdzone w badaniu krwi (świadczące o czynności nerek)
- zapalenie pęcherza moczowego (objawiające się pieczeniem podczas oddawania moczu i częstą, nagłą potrzebą oddawania moczu).

Niezbyt często (może wystąpić maksymalnie u 1 na 100 osób)

- zapalenie trzustki; objawy to bardzo silny ból brzucha zlokalizowany w górnej części nadbrzusza oraz ciężkie nudności i wymioty
- zapalenie wątroby; objawy mogą obejmować złe samopoczucie ogólne z możliwością wystąpienia żółtaczki (zażółcenie skóry i oczu) lub bez żółtaczki. To działanie niepożądane występuje niezbyt często, ale niektórzy pacjenci zmarli z tego powodu.
- perforacja przewodu pokarmowego
- reakcja skórna na dłoniach i podeszwach stóp, w tym mrowienie, drętwienie, ból, obrzęk lub zaczerwienienie (znana jako zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej lub zespół ręka-stopą).

Rzadko (może wystąpić maksymalnie u 1 na 1000 osób)

- stan zapalny naczyń skórnych. Mogą pojawiać się siniaki lub obszary nieblednącej wysypki na skórze.
- krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego (pieczenie podczas oddawania moczu i częste, nagłe potrzeby oddania moczu podbarwionego krwią).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Gefitinib Mylan

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze, pudełku ani torebce. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Gefitinib Mylan

- Substancją czynną leku jest gefitynib. Jedna tabletka powlekana zawiera 250 mg gefitynibu.
- Pozostałe składniki rdzenia tabletki to: laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna (101), krospowidon (typu A), powidon (K30), sodu laurylosiarczan, magnezu stearynian. Powłoka tabletki zawiera: alkohol poliwinylowy (E 1203), makrogol 4000 (E 1521), talk (E 553b), tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek czerwony (E 172), żelaza tlenek żółty (E 172).

Jak wygląda lek Gefitinib Mylan i co zawiera opakowanie

Lek Gefitinib Mylan to brązowe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane o wymiarach około 11,1 mm × 5,6 mm z wytłoczonym napisem „250” na jednej stronie tabletki i drugą stroną gładką. Lek jest dostępny w blisterach z PVC/PVDC/aluminium w opakowaniach po 30 tabletek powlekanych lub w perforowanych blisterach z PVC/PVDC/aluminium podzielonych na pojedyncze dawki po 30×1 tabletek powlekanych. Blistry mogą być pakowane w aluminiowe torebki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

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

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Danmark

Viartis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

EestiBGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE

Τηλ: +30 210 993 6410

España

Viartis Pharmaceuticals, S.L.U.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viartis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.

Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd

Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA

Tel: +371 676 055 80

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: + 31 (0)20 426 3300

Norge

Viartis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu