

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gefitinib Mylan 250 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține gefitinib 250 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 161 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate filmate de culoare maro, rotunde, biconvexe, cu dimensiunea de aproximativ 11,1 mm × 5,6 mm, inscripționate cu „250” pe una dintre fețe și netede pe cealaltă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Gefitinib Mylan este indicată în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC (non small cell lung cancer)), avansat loco-regional sau metastatic, ale căror tumori exprimă mutații ale tirozinkinazei receptorului factorului de creștere epidermal uman EGFR-TK (vezi pct. 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Gefitinib Mylan trebuie inițiat și monitorizat de un medic cu experiență în utilizarea terapiei anti-neoplazice.

Doze

Doza de Gefitinib Mylan recomandată este de un comprimat de 250 mg o dată pe zi. Dacă se omite administrarea unei doze, aceasta trebuie luată imediat ce pacientul își amintește. Dacă au rămas mai puțin de 12 ore până la administrarea următoarei doze, pacientul nu trebuie să mai ia doza uitată. Nu se va administra o doză dublă (două comprimate o dată) pentru a compensa doza uitată.

Metabolizatori lenti de CYP2D6

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu genotip cunoscut de metabolizator lent al CYP2D6, dar acești pacienți trebuie atent monitorizați pentru a detecta apariția reacțiilor adverse (vezi pct. 5.2).

Ajustarea dozei din cauza riscului de toxicitate

Situația pacienților cu diaree greu tolerată sau cu reacții adverse cutanate poate fi rezolvată printr-o întrerupere de durată scurtă a tratamentului (până la 14 zile), urmată de reluarea administrării dozei de 250 mg (vezi pct. 4.8). În cazul pacienților care nu tolerează tratamentul după întreruperea temporară a terapiei, administrarea gefitinib trebuie întreruptă definitiv și trebuie avut în vedere un tratament alternativ.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Gefitinib Mylan la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există nicio informație relevantă pentru utilizarea gefitinib la copii și adolescenți în ceea ce privește indicația NSCLC (non small cell lung cancer).

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (scor Child-Pugh B sau C) datorată cirozei au concentrații plasmatice crescute de gefitinib. Acești pacienți trebuie monitorizați atent pentru a detecta apariția reacțiilor adverse. Concentrațiile plasmatice de gefitinib nu au fost mai mari la pacienții cu valori crescute ale aspartat transaminazei (AST), fosfatazei alcaline și bilirubinei datorate metastazelor hepatice (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală cu un clearance al creatininei >20 ml/minut. Deoarece nu sunt disponibile suficiente date cu privire la pacienții cu un clearance al creatininei ≤ 20 ml/minut, se recomandă precauție în cazul administrării IRESSA la acești pacienți (vezi pct 5.2).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Gefitinib Mylan este pentru administrare orală. Comprimatul poate fi administrat cu sau fără alimente, de preferat la aproximativ aceeași oră în fiecare zi.

Comprimatul poate fi înghițit întreg cu o cantitate suficientă de apă sau, în cazul în care nu este posibilă administrarea comprimatelor întregi, acestea pot fi dizolvate în apă (plată). Nu se vor folosi alte tipuri de lichide.

Se pune comprimatul în jumătate de pahar cu apă, fără a fi zdrobit. Se agită din când în când paharul până la dizolvarea comprimatului (ar putea dura maximum 20 de minute). Soluția obținută trebuie administrată imediat după dizolvarea completă a comprimatului (în maximum 60 de minute). Paharul trebuie clătit cu jumătate de pahar cu apă, care trebuie de asemenea administrată. Soluția poate fi administrată și printr-o sondă nazo-gastrică sau de gastrostomă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Când se ia în considerare utilizarea Gefitinib Mylan pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastatic, este important ca evaluarea mutației EGFR a țesutului tumoral să fie făcută la toți pacienții. Dacă o mostră tumorală nu este evaluată, atunci poate fi utilizat ADN circulant tumoral (ADNct) obținut din mostre de sânge (plasmă).

Numai un test(teste) robust(e), sigur și sensibil(e) cu utilitate demonstrată pentru determinarea statusului mutației EGFR sau ADNct trebuie utilizat(e) pentru a evita determinările fals negative sau fals pozitive (vezi pct. 5.1).

Boala interstițială pulmonară (BIP)

La 1,3 % dintre pacienții tratați cu gefitinib a fost observată apariția bolii interstițiale pulmonare (BIP), uneori cu debut acut, și care în unele cazuri a fost letală (vezi pct. 4.8). În cazul agravării simptomelor respiratorii, cum sunt dispneea, tusea și febra, tratamentul cu Gefitinib Mylan trebuie întrerupt și pacientul trebuie investigat imediat. Dacă se confirmă prezența BIP, tratamentul cu Gefitinib Mylan trebuie întrerupt și trebuie administrat tratamentul adecvat.

Într-un studiu farmaco-epidemiologic japonez de tip caz-control efectuat la 3159 pacienți cu NSCLC (non small cell lung cancer) tratați cu gefitinib sau chimioterapie, care au fost monitorizați timp de

până la 12 săptămâni, au fost identificați următorii factori de risc pentru apariția BIP (indiferent dacă pacienții au primit gefitinib sau chimioterapie): fumatul, indice de performanță mic ($SP \geq 2$), volum pulmonar redus apreciat la examenul CT ($\leq 50\%$), NSCLC (non small cell lung cancer) recent diagnosticat (< 6 luni), BIP preexistentă, vârsta (≥ 55 ani) și afecțiunile cardiace concomitente. Un risc crescut de BIP ca urmare a administrării de gefitinib comparativ cu chimioterapia a fost observat mai ales în timpul primelor 4 săptămâni de tratament (rata ajustată a RO 3,8; ÎI 95 % 1,9 – 7,7); după această perioadă riscul relativ a fost mai mic (rata ajustată a RO 2,5; ÎI 95 % 1,1 – 5,8). Riscul de mortalitate la pacienții care au dezvoltat BIP în timpul tratamentului cu gefitinib sau în timpul chimioterapiei, a fost mai mare la cei cu factori de risc asociați: fumat, volum pulmonar redus apreciat la examenul CT ($\leq 50\%$), BIP pre-existentă, vârstă înaintată (≥ 65 ani) și zone extinse aderente la pleură ($\geq 50\%$).

Hepatotoxicitate și insuficiență hepatică

Modificări ale testelor funcției hepatice (inclusiv creșterea alanin aminotransferazei, aspartat aminotransferazei, bilirubinei) precum hepatita au fost mai puțin frecvent observate, (vezi pct. 4.8). Au fost raportări izolate de insuficiență hepatică care în unele cazuri au determinat evoluție letală. Prin urmare, se recomandă monitorizarea periodică a funcției hepatice. Gefitinib trebuie utilizată cu prudență în cazul unor modificări ușoare până la moderate ale funcției hepatice. Dacă modificările sunt severe trebuie avută în vedere întreruperea temporară a tratamentului.

S-a demonstrat că disfuncția hepatică provocată de ciroză determină creșterea concentrațiilor plasmatice de gefitinib (vezi pct. 5.2).

Interacțiuni medicamentoase

Inductorii CYP3A4 pot crește metabolizarea gefitinib și reduce concentrațiile plasmatice ale gefitinib. Din acest motiv, administrarea concomitentă de inductori ai CYP3A4 (de exemplu fenitoină, carbamazepină, rifampicină, barbiturice sau preparate pe bază de plante medicinale care conțin sunătoare/*Hypericum perforatum*) poate reduce eficacitatea medicamentului și trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

La pacienții cu genotip CYP2D6 de metabolizori lenți, tratamentul cu un inhibitor puternic al CYP3A4 poate duce la creșterea marcată a concentrațiilor plasmatice ale gefitinib. La inițierea tratamentului cu un inhibitor de CYP3A4, pacienții trebuie atenți monitorizați pentru reacțiile adverse la gefitinib (vezi pct. 4.5).

La unii pacienți tratați concomitent cu warfarină și gefitinib au fost observate creșteri ale INR (International Normalised Ratio) și/sau evenimente hemoragice (vezi pct. 4.5). Pacienții tratați concomitent cu warfarină și gefitinib trebuie frecvent monitorizați pentru detectarea variațiilor timpului de protrombină (TP) sau INR.

Medicamentele care determină creșteri semnificativ susținute ale pH-ului gastric, cum ar fi inhibitorii de pompă de protoni și antagoniștii receptorilor H_2 pot reduce biodisponibilitatea și concentrațiile plasmatice ale gefitinib, scăzându-i astfel eficacitatea. Administrarea regulată de antiacide în preajma administrării gefitinib poate avea un efect similar (vezi pct. 4.5 și 5.2).

Date din studiile clinice de fază II, în care s-au administrat concomitent gefitinib și vinorelbina, indică faptul că gefitinib poate exacerba efectul neutropenic al vinorelbinei.

Lactoză

Gefitinib Mylan conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, intoleranță la galactoză, galactozemie sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

Alte precauții pentru administrare

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală dacă prezintă diaree, greață, vărsături sau anorexie, severe sau persistente, deoarece acestea pot duce la deshidratare. Aceste simptome trebuie tratate în funcție de situația clinică (vezi pct. 4.8).

Pacienții care prezintă semne și simptome sugestive de keratită cum sunt următoarele afecțiuni acute sau în curs de agravare: inflamația ochilor, lăcrimare, sensibilitate la lumină, vedere încețoșată, durere oculară și/sau eritem ocular trebuie să se adreseze urgent unui specialist oftalmolog.

Dacă diagnosticul de keratită ulcerativă este confirmat, tratamentul cu gefitinib trebuie întrerupt, iar dacă simptomele nu se rezolvă, sau dacă simptomele reapar la reintroducerea tratamentului cu gefitinib, trebuie luată în considerare întreruperea definitivă a tratamentului.

Într-un studiu de fază I/II care a evaluat tratamentul cu gefitinib și radioterapie la copii și adolescenți cu gliome maligne de trunchi cerebral nou diagnosticate sau cu gliome maligne supratentoriale incomplet rezecate, au fost raportate 4 cazuri (1 letal) de hemoragii la nivelul sistemului nervos central (SNC) din 45 de pacienți înrolați. Un alt caz de hemoragie la nivelul SNC a fost raportat la un copil cu ependimom, într-un studiu cu gefitinib în monoterapie. Nu a fost stabilit un risc crescut de hemoragie cerebrală la pacienții adulți cu NSCLC (non small cell lung cancer) tratați cu gefitinib.

Au fost raportate cazuri izolate de perforație gastro-intestinală la pacienții tratați cu gefitinib. În cele mai multe cazuri aceasta este asociată cu alți factori de risc, inclusiv medicație concomitentă precum steroizi sau AINS, antecedente de ulcer gastro-intestinal, vârstă, fumatul sau prezența metastazelor intestinale la nivelul locului de perforație.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Metabolizarea gefitinib se realizează pe calea izoenzimei CYP3A4 a citocromului P450 (în principal) cât și pe calea CYP2D6.

Substanțele active care pot crește concentrația plasmatică a gefitinib

Studiile *in vitro* au arătat că gefitinib este substrat al glicoproteinei P (Pgp). Datele disponibile nu sugerează nicio consecință clinică a acestei constatări *in vitro*.

Substanțele care inhibă CYP3A4 pot reduce clearance-ul gefitinib. Administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai activității CYP3A4 (cum sunt ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibitori de protează, claritromicină, telitromicină) poate crește concentrațiile plasmatice ale gefitinib. Creșterea poate fi relevantă clinic deoarece reacțiile adverse se corelează cu doza și durata expunerii. Creșterea poate fi mai mare la pacienții cu genotip CYP2D6 de metabolizatori lenți. La voluntarii sănătoși, tratamentul anterior cu itraconazol (un inhibitor puternic al CYP3A4) a determinat o creștere de 80 % a ASC medii a gefitinib. În cazul tratamentului concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4, pacientul trebuie monitorizat atent pentru detectarea reacțiilor adverse ale gefitinib.

Nu sunt disponibile date privind tratamentul concomitent cu inhibitori ai CYP2D6, dar inhibitorii puternici ai acestei enzime pot determina dublarea concentrațiilor plasmatice ale gefitinib la pacienții cu metabolizare extensivă pe calea CYP2D6 (vezi pct. 5.2). În cazul inițierii tratamentului concomitent cu un inhibitor puternic al CYP2D6, pacientul trebuie monitorizat atent pentru detectarea reacțiilor adverse.

Substanțele active care pot scădea concentrația plasmatică a gefitinib

Inductorii CYP3A4 pot stimula metabolismul și scădea concentrațiile plasmatice ale gefitinib, reducând astfel eficacitatea gefitinib. Trebuie evitată administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 (de exemplu fenitoină, carbamazepină, rifampicină, barbiturice sau sunătoare (*Hypericum perforatum*)). Tratamentul anterior cu rifampicină (un inductor puternic al CYP3A4) la voluntari sănătoși a scăzut ASC medie a gefitinib cu 83 % (vezi pct. 4.4).

Substanțele care provoacă o creștere semnificativ susținută a valorilor pH-ului gastric pot reduce concentrațiile plasmatice de gefitinib și scădea astfel eficacitatea gefitinib. Dozele mari de antiacide cu

durată scurtă de acțiune pot avea un efect similar în cazul în care sunt administrate regulat în preajma momentului de administrare a gefitinib. Administrarea concomitentă a gefitinib și ranitidină la doze care au provocat creșteri susținute ale pH-ului gastric ≥ 5 a determinat o scădere cu 47 % a ASC medii a gefitinib la voluntarii sănătoși (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Substanțe active a căror concentrație plasmatică poate fi modificată de gefitinib

Studiile *in vitro* au demonstrat că gefitinib are un potențial limitat de a inhiba CYP2D6. Într-un studiu clinic, pacienților li s-a administrat concomitent gefitinib și metoprolol (un substrat al CYP2D6). Această asociere a determinat la o creștere cu 35 % a expunerii la metoprolol. O astfel de creștere ar putea fi relevantă pentru substraturile CYP2D6 cu indice terapeutic mic. În cazul utilizării concomitente de substraturi ale CYP2D6 și gefitinib, se va avea în vedere modificarea dozei substratului CYP2D6 mai ales pentru medicamentele cu fereastră terapeutică mică.

Gefitinib inhibă *in vitro* transportorul proteinei BCRP, dar relevanța clinică a acestui lucru nu este cunoscută.

Alte interacțiuni

S-a raportat creșterea INR și/sau evenimentele hemoragice la o serie de pacienți tratați concomitent cu warfarină (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să nu rămână gravide pe durata tratamentului.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea gefitinib la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut. Gefitinib Mylan trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă gefitinib se excretă în laptele matern. S-a detectat acumularea gefitinib și a metabolizilor săi în laptele femelelor de șobolan (vezi pct 5.3). Gefitinib este contraindicată pe perioada alăptării, și, prin urmare alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu gefitinib (vezi pct. 4.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

În timpul tratamentului cu gefitinib a fost raportată apariția asteniei. Prin urmare, pacienții care prezintă acest simptom trebuie să manifeste prudență în conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Pe baza datelor cumulate provenind din studiile clinice de fază III ISEL, INTEREST și IPASS (2462 pacienți tratați cu gefitinib) reacțiile adverse medicamentoase (RAM) raportate cel mai frecvent, survenite la peste 20 % dintre pacienți, sunt diareea și reacțiile cutanate (care includ erupții cutanate, acnee, xerodermie și prurit). De obicei, RAM survin în prima lună de tratament și sunt în general reversibile.

Aproximativ 8 % dintre pacienți au prezentat o RAM severă (grad 3 sau 4 conform criteriilor uzuale de toxicitate (Common Toxicity Criteria, CTC)).

Aproximativ 3 % dintre pacienți au întrerupt tratamentul datorită unei RAM.

Boala interstițială pulmonară (BIP) a survenit la 1,3 % dintre pacienți, frecvent severă (grad 3 – 4 CTC). Au fost raportate cazuri cu evoluție letală.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Profilul de siguranță prezentat în Tabelul 1 are la bază programul de dezvoltare clinică pentru gefitinib și experiența după punerea pe piață. Reacțiile adverse au fost clasificate în categorii de frecvență în Tabelul 1 unde este posibil, pe baza incidenței reacțiilor adverse comparabile raportate într-o bază de date cumulată, obținută din studiile clinice de fază III – ISEL, INTEREST și IPASS (2462 pacienți tratați cu gefitinib).

Frecvențele de apariție a reacțiilor adverse sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), și cu frecvență necunoscută (care nu pot fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 – Reacții adverse

Reacții adverse în funcție de sistemele și organele afectate și de frecvență		
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Anorexie ușoară sau moderată (grad 1 sau 2 CTC).
Tulburări oculare	Frecvente	Conjunctivită, blefarită și uscăciunea ochilor*, preponderent ușoare (grad 1 CTC).
	Mai puțin frecvente	Eroziune corneeană, reversibilă și uneori asociată cu orientarea aberantă a genelor. Keratită (0,12 %)
Tulburări vasculare	Frecvente	Hemoragie, cum ar fi epistaxisul și hematuria.
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Boală pulmonară interstițială (1,3 %), adesea severă (grad 3 – 4 CTC). Au fost raportate cazuri cu evoluție letală.
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree, preponderent ușoară sau moderată (grad 1 sau 2 CTC).
		Vomă, preponderent ușoară sau moderată (grad 1 sau 2 CTC).
		Greață, preponderent ușoară (grad 1 CTC).
		Stomatită, preponderent ușoară (grad 1 CTC).
	Frecvente	Deshidratare, secundară diareei, senzației de greață, vomei sau anorexiei. Xerostomie*, preponderent ușoară (grade 1 CTC).
	Mai puțin frecvente	Pancreatită Perforație gastrointestinală
Tulburări hepatobiliare	Foarte frecvente	Creșterea alanin aminotransferazei, preponderent ușoară spre moderată.
	Frecvente	Creșterea aspartat aminotransferazei, preponderent ușoară spre moderată.
		Creșterea bilirubinei totale, preponderent ușoară spre moderată.
	Mai puțin frecvente	Hepatită**
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Reacții cutanate, preponderent ușoare sau moderate (grad 1 sau 2 CTC) erupții cutanate cu pustule, uneori însoțite de mâncărime și piele uscată, inclusiv fisuri cutanate, pe bază eritematoasă.
	Frecvente	Afecțiuni ale unghiilor
		Alopecie
		Reacții alergice (1,1 %), inclusiv angioedemul și urticaria.

	Mai puțin frecvente	Eritrodisestezie palmo-plantară (sindrom mână-picior)
	Rare	Afecțiuni buloase, inclusiv necroliza epidermică toxică, sindromul Stevens Johnson și eritemul polimorf. Vasculită cutanată
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Valori crescute asimptomatice ale creatininei la testele de laborator.
		Proteinurie
		Cistită
	Rare	Cistită hemoragică
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Astenie, preponderent ușoară (grad 1 CTC).
	Frecvente	Pirexie

Frecvența reacțiilor adverse medicamentoase asociate valorilor anormale de laborator a fost stabilită pornind de la pacienții cu modificări ale parametrilor de laborator relevanți față de valoarea inițială corespunzătoare cel puțin gradului 2 CTC.

*Această reacție adversă poate surveni în asociere cu alte tulburări care determină senzația de uscăciune (cu precădere reacții cutanate) observate în cazul gefitinib.

**Aceasta include raportări izolate de insuficiență hepatică care în unele cazuri au determinat evoluție letală.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Boala interstițială pulmonară (BIP)

În studiul INTEREST, incidența evenimentelor de tip BIP a fost de 1,4 % (10) în grupul tratat cu gefitinib comparativ cu 1,1 % (8) în grupul tratat cu docetaxel. În grupul tratat cu gefitinib, un eveniment de tipul BIP a fost letal.

În studiul ISEL, incidența evenimentelor de tip BIP în populația totală a fost de aproximativ 1 % în ambele grupuri de tratament. Majoritatea evenimentelor de tip BIP raportate au provenit de la pacienți de etnie asiatică, iar incidențele BIP la pacienții de etnie asiatică tratați cu gefitinib sau placebo au fost similare, de aproximativ 3 % și respectiv 4 %. Un eveniment de tip BIP a fost letal și a survenit la un pacient care a primit tratament cu placebo.

Într-un studiu de supraveghere după punerea pe piață efectuat în Japonia (3350 pacienți), rata evenimentelor de tip BIP raportată la pacienții tratați cu gefitinib a fost de 5,8 %. Proporția evenimentelor letale de tip BIP a fost de 38,6 %.

Într-un studiu deschis, de fază III (IPASS) efectuat în Asia la 1217 pacienți selectați cu NSCLC (non small cell lung cancer), în care se compară gefitinib cu chimioterapia dublă cu carboplatină/paclitaxel ca terapie de primă linie, incidența evenimentelor de tip BIP a fost de 2,6 % pentru grupul tratat cu gefitinib comparativ cu 1,4 % pentru grupul tratat cu carboplatină/paclitaxel.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există un tratament specific în caz de supradozaj cu gefitinib. Cu toate acestea, în studiile de fază I, un număr limitat de pacienți au fost tratați cu doze zilnice de până la 1000 mg. A fost observată o creștere a frecvenței și severității unor reacții adverse, în principal a diareei și erupțiilor cutanate. Reacțiile adverse asociate supradozajului trebuie tratate simptomatic; diareea severă, în special, trebuie să beneficieze de un tratament așa cum este indicat clinic. Într-un singur studiu un număr limitat de

pacienți au fost tratați săptămânal cu doze de la 1500 mg la 3500 mg. În acest studiu expunerea la gefitinib nu a crescut cu creșterea dozei, severitatea reacțiilor adverse a fost adesea ușoară până la moderată, și în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al gefitinib.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, inhibitori de protein kinază, codul ATC: L01EB01

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Factorul de creștere epidermal uman (EGF) și receptorul acestuia (EGFR [HER1; ErbB1]) au fost identificați ca principalii activatori ai procesului de creștere și proliferare celulară atât în cazul celulelor normale cât și a celor maligne. Activarea mutației EGFR în celula malignă este un factor important în promovarea creșterii tumorale, prin blocarea apoptozei, creșterea producției de factori angiogenici și facilitarea procesului de metastazare.

Gefitinib este o moleculă de dimensiuni mici cu rol de inhibitor selectiv a tirozinkinazei receptorului factorului de creștere epidermal uman și este un tratament eficient pentru pacienții cu tumori care exprimă mutații ale tirozinkinazei EGRF, indiferent de linia terapeutică. Nu a fost demonstrată o activitate relevantă clinic la pacienții cu tumori care nu exprimă mutații ale EGRF.

Mutațiile comune activatoare ale EGFR (delețiile exonului 19; L858R) au date de răspuns solide cu sensibilitate la gefitinib; de exemplu, o supraviețuire fără progresie a bolii RR (95% ÎI) de 0,489 (0,336, 0,710) pentru gefitinib comparativ cu chimioterapia dublă [WJTOG3405]. Răspunsul la gefitinib este mult mai slab la pacienții ale caror tumori conțin mutații mai puțin frecvente; datele disponibile indică faptul că G719X, L861Q și S768I sunt mutații de sensibilizare; iar T790M singur sau inserții singure în exonul 20 sunt mecanisme de rezistență.

Rezistență

Cele mai multe tumori NSCLC cu mutații sensibilizante ale tirozin kinazei a EGFR dezvoltă eventual rezistență la tratamentul cu gefitinib, cu un timp mediu până la progresia bolii de 1 an. În aproximativ 60 % din cazuri, rezistența este asociată cu o mutație secundară T790M, pentru care inhibitorii de tirozin kinază care ținesc mutația T790M pot fi considerați o nouă linie de tratament. Alte mecanisme potențiale pentru apariția rezistenței au fost raportate ca urmare a tratamentului cu agenți blocați ai semnalelor EGFR: evitarea căilor de semnalizare cum sunt amplificarea genei HER2 și MET și mutațiile PIK3CA. Transformarea fenotipică în cancer pulmonar cu celule mici a fost raportat în 5 % – 10 % din cazuri.

ADN Tumoral Circulant (ADNtc)

În studiul IFUM, statusul mutației a fost evaluat în tumori și mostre ADNtc obținute din plasmă, utilizând Therascreen EGFR RGQ PCR kit (Qiagen). Atât ADNtc cât și mostrele tumorale au fost evaluate la 652 pacienți din cei 1060 selectați. Rata răspunsului obiectiv (RRO) la pacienții care au mutație la nivelul tumorii și ADNtc pozitivă a fost de 77 % (95% ÎI: 66 % până la 86 %), iar la cei care prezintă mutație pozitivă doar la nivel tumoral a fost de 60 % (95 % ÎI: 44 % până la 74 %).

Tabelul 2 – Sumarul statusul inițial al mutației pentru mostrele tumorale și ADNtc la toți pacienții selectați, în cazul cărora au fost evaluate ambele mostre

Măsură	Definiție	Rata IFUM % (ÎI)	IFUM N
Sensibilitate	Proporția tumorii M + care sunt M + de ctDNA	65,7 (55,8, 74,7)	105
Specificitate	Proporția tumorii M - care sunt M - de ctDNA	99,8 (99,0, 100,0)	547

Aceste date sunt în concordanță cu analiza exploratorie a subgrupului de pacienți selectați anterior din studiul IPASS (Goto 2012). În acest studiu a fost utilizat ADNtc obținut din ser și nu din plasmă fiind folosit kitul test pentru mutația EGFR (DxS) (N = 86) pentru analiza mutației EGFR. În acest studiu, sensibilitatea a fost 43,1%, specificitatea a fost 100%.

Eficacitate și siguranță clinică

Tratamentul de primă linie

Studiul randomizat IPASS, de fază III, de primă linie, a fost efectuat la pacienți din Asia¹ cu NSCLC (non small cell lung cancer) avansat (stadiul IIIB și IV) cu aspect histologic de adenocarcinom, foști fumători (care au încetat să fumeze ≥ 15 ani în urmă și au fumat ≤ 10 pachete pe an) sau nefumători (vezi Tabelul 3).

¹China, Hong Kong, Indonezia, Japonia, Malaiezia, Filipine, Singapore, Taiwan și Thailanda.

Tabelul 3 – Rezultatele eficacității gefitinib comparativ cu carboplatin/paclitaxel în studiul IPASS

Populație	N	Rata Răspunsului Obiectiv și Î 95 % pentru diferențele dintre tratamente ^a	Criteriu final primar Supraviețuire fără progresia (SFP) boli ^{a,b}	Supraviețuire generală ^{a,b}
Generală	1217	43,0 % vs 32,2 % [5,3 %, 16,1 %]	RR 0,74 [0,65, 0,85] 5,7 m vs 5,8 m p< 0,0001	RR 0,90 [0,79, 1,02] 18,8 m vs 17,4 m p= 0,1087
Exprimă mutația EGFR	261	71,2 % vs 47,3 % [12,0 %, 34,9 %]	RR 0,48 [0,36, 0,64] 9,5 m vs 6,3 m p< 0,0001	RR 1,00 [0,76, 1,33] 21,6 m vs 21,9 m
Nu exprimă mutația EGFR	176	1,1 % vs 23,5 % [-32,5 %, -43,3 %]	RR 2,85 [2,05, 3,98] 1,5 m vs 5,5 m p< 0,0001	RR 1,18 [0,86, 1,63] 11,2 m vs 12,7 m
Expresia mutației EGFR necunoscută	780	43,3 % vs 29,2 % [7,3 %, 20,6 %]	RR 0,68 [0,58 până la 0,81] 6,6 m vs 5,8 m p< 0,0001	RR 0,82 [0,70 până la 0,96] 18,9 m vs. 17,2 m

a Valorile sunt prezentate pentru gefitinib comparativ cu carboplatin/paclitaxel.

b „m” reprezintă mediana în luni. Numerele din parantezele pătrate corespund unor intervale de încredere de 95 % pentru RR

N Număr de pacienți randomizați.

RR Rata riscului (rata riscului < 1 în favoarea gefitinib)

Rezultatele privind calitatea vieții diferă în funcție de statusul mutațional EGRF. La pacienții cu tumori care exprimă mutații ale EGRF, semnificativ mai mulți pacienți tratați cu gefitinib au prezentat o îmbunătățire a calității vieții și a simptomelor de cancer pulmonar comparativ cu tratamentul cu carboplatin/paclitaxel (vezi Tabelul 4).

Tabelul 4 – Rezultatele referitoare la calitatea vieții pentru gefitinib comparativ cu carboplatin/paclitaxel în studiul IPASS

Populație	N	Chestionar FACT L Rata de îmbunătățire a calității vieții ^a %	Chestionar LCS Rata de îmbunătățire a simptomelor ^a %
Generală	1151	(48,0 % vs 40,8 %) p= 0,0148	(51,5 % vs 48,5 %) p= 0,3037
Exprimă mutația	259	(70,2 % vs 44,5 %)	(75,6 % vs 53,9 %)

EGFR		p < 0,0001	p = 0,0003
Nu exprimă mutația EGFR	169	(14,6 % vs 36,3 %)	(20,2 % vs 47,5 %)
EGFR		p = 0,0021	p = 0,0002

Indexul rezultatelor studiului a fost concordantă cu rezultatele FACT-L și LCS

a Valorile sunt prezentate pentru gefitinib comparativ cu carboplatin/paclitaxel.

N Numărul de pacienți evaluabili pentru analiza calității vieții.

QoL Quality of life (Calitatea vieții).

FACT L Functional assessment of cancer therapy lung (Evaluarea funcțională a terapiei cancerului pulmonar).

LSC Lung Cancer Subscale (Subscala cancerului pulmonar).

În studiul IPASS, gefitinib a demonstrat superioritatea în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), rata răspunsului obiectiv (RRO), calitatea vieții (QoL) și îmbunătățirea simptomelor dar fără diferențe semnificative în ceea ce privește supraviețuirea generală comparativ cu carboplatină/paclitaxel la pacienții cu NSCLC (non small cell lung cancer) netratați anterior ale caror tumori conțin mutații ale tirozin kinazei EGFR.

Pacienți tratați anterior

Studiul randomizat de fază III INTEREST a fost efectuat la pacienți cu NSCLC (non small cell lung cancer) local avansat sau metastatic, tratați anterior cu chimioterapie pe bază de săruri de platină. La nivelul populației generale, nu s-au observat diferențe semnificative statistic între gefitinib și docetaxel (75 mg/m²) cu privire la supraviețuirea globală, supraviețuirea fără progresia bolii și rata răspunsului obiectiv (vezi Tabelul 5).

Tabelul 5 – Rezultatele eficacității gefitinib comparativ cu docetaxel în studiul INTEREST

Populație	N	Rata Răspunsului Obiectiv și Î 95 % pentru diferențele dintre tratamente ^a	Supraviețuire fără progresia bolii ^{a,b}	Criteriu primar final Supraviețuire globală ^{a,b}
Generală	1466	9,1 % vs 7,6 % [- 1,5 %, 4,5 %]	RR 1,04 [0,93,1,18] 2,2 m vs 2,7 m p = 0,4658	RR 1,020 [0,905, 1,150] 7,6 m vs 8,0 m p = 0,7332
Exprimă mutația EGFR	44	42,1 % vs 21,1 % [-8,2 %, 46,0 %]	RR 0,16 [0,05, 0,49] 7,0 m vs 4,1 m p = 0,0012	RR 0,83 [0,41, 1,67] 14,2 m vs 16,6 m p = 0,6043
Nu exprimă mutația EGFR	253	6,6 % vs 9,8 % [-10,5 %, 4,4 %]	RR 1,24 [0,94, 1,64] 1,7 m vs 2,6 m p = 0,1353	RR 1,02 [0,78, 1,33] 6,4 m vs 6,0 m p = 0,9131
Asiatică	323	19,7 % vs 8,7 % [3,1 %, 19,2 %]	RR 0,83 [0,64, 1,08] 2,9 m vs 2,8 m p = 0,1746	RR 1,04 [0,80, 1,35] 10,4 m vs 12,2 m p = 0,7711
Non-asiatici	1143	6,2 % vs 7,3 % [- 4,3 %, 2,0 %]	RR 1,12 [0,98, 1,28] 2,0 m vs 2,7 m p = 0,1041	RR 1,01 [0,89, 1,14] 6,9 m vs 6,9 m p = 0,9259

a Valorile sunt prezentate pentru gefitinib comparativ cu docetaxel.

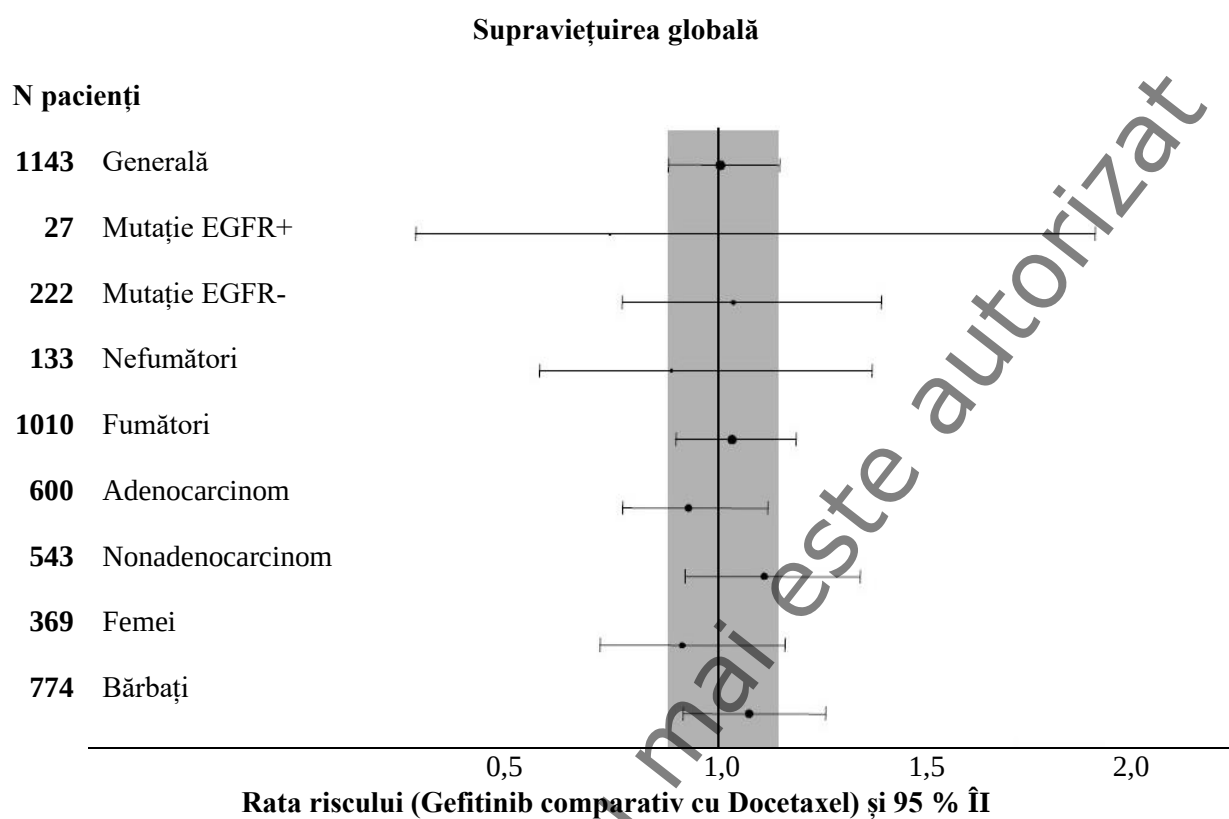
b „m” reprezintă mediana în luni. Numerele din parantezele pătrate corespund unor intervale de încredere de 96 % pentru supraviețuirea globală, sau, în celelalte cazuri, intervalului de încredere de 95 % pentru RR

c Intervalul de încredere complet se află sub limita de non-inferioritate de 1,154

N Număr de pacienți randomizați.

RR Rata riscului (rata riscului < 1 în favoarea gefitinib)

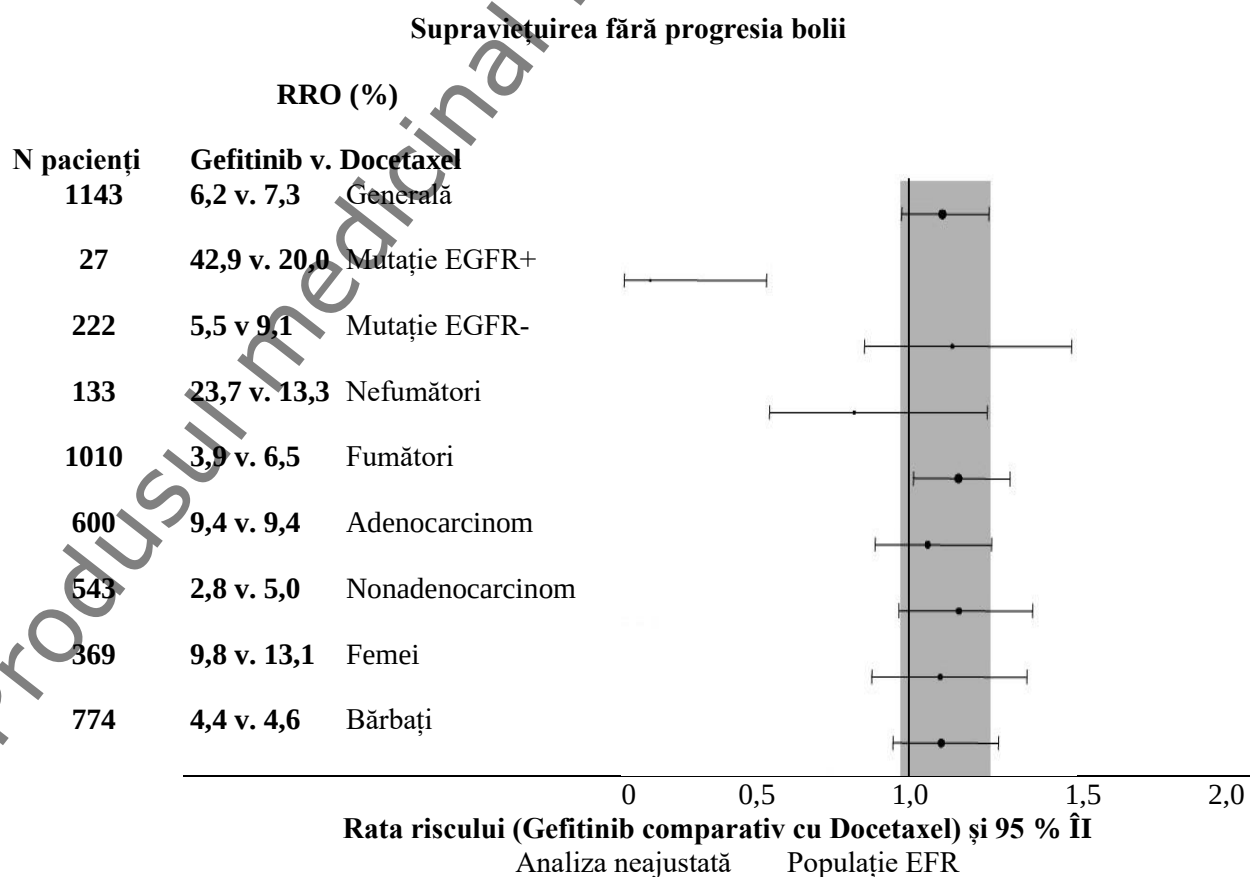
Figurile 1 și 2 – Rezultatele eficacității în subgrupurile de pacienți non-asiatici în studiul INTEREST (N = Număr de pacienți randomizați)



Analiza neajustată

Populație PP pentru factori clinic

Populație ITT pentru biomarkeri



Studiul randomizat de fază III ISEL a fost efectuat la pacienți cu NSCLC (non small cell lung cancer) avansat, care au primit anterior 1 sau 2 cure de chimioterapie și au fost refractari sau au avut intoleranță la cea mai recentă cură. Gefitinib plus cel mai bun tratament de susținere a fost comparat cu placebo plus cel mai bun tratament de susținere. Gefitinib nu a dus la creșterea supraviețuirii în populația totală. Rezultatele cu privire la supraviețuire se deosebesc în funcție de statusul fumător sau nefumător și de originea etnică (vezi Tabelul 6).

Tabelul 6 Rezultatele eficacității gefitinib comparativ cu placebo în studiul ISEL

Populație	N	Rata Răspunsului Obiectiv și Î 95 % pentru diferențele dintre tratamente ^a	Timpul până la eșecul tratamentului ^{a,b}	Criteriu primar final- Supraviețuire globală ^{a,b,c}
Generală	1692	8,0 % vs 1,3 % [4,7 %, 8,8 %]	RR 0,82 [0,73, 0,92] 3,0 m vs 2,6 m p= 0,0006	RR 0,89 [0,77, 1,02] 5,6 m vs 5,1 m p= 0,0871
Exprimă mutația EGFR	26	37,5 % vs 0 % [-15,1 %, 61,4 %]	RR 0,79 [0,20, 3,12] 10,8 m vs 3,8 m p= 0,7382	RR NC NR vs 4,3 m
Nu exprimă mutația EGFR	189	2,6 % vs 0 % [- 5,6%, 7,3%]	RR 1,10 [0,78, 1,56] 2,0 m vs 2,6 m p= 0,5771	RR 1,16 [0,79, 1,72] 3,7 m vs 5,9 m p= 0,4449
Nefumător	375	18,1 % vs 0 % [12,3 %, 24,0 %]	RR 0,55 [0,42, 0,72] 5,6 m vs 2,8 m p< 0,0001	RR 0,67 [0,49, 0,92] 8,9 m vs 6,1 m p= 0,0124
Fumător	1317	5,3 % vs 1,6 % [1,4 %, 5,7 %]	RR 0,89 [0,78, 1,01] 2,7 m vs 2,6 m p= 0,0707	RR 0,92 [0,79, 1,06] 5,0 m vs 4,9 m p= 0,2420
Asiaticid	342	12,4 % vs 2,1 % [4,0 %, 15,8 %]	RR 0,69 [0,52, 0,91] 4,4 m vs 2,2 m p= 0,0084	RR 0,66 [0,48, 0,91] 9,5 m vs 5,5 m p= 0,0100
Non-asiatici	1350	6,8 % vs 1,0 % [3,5 %, 7,9 %]	RR 0,86 [0,76, 0,98] 2,9 m vs 2,7 m p= 0,0197	RR 0,92 [0,80, 1,07] 5,2 m vs 5,1 m p= 0,2942

a Valorile sunt prezentate pentru gefitinib comparativ cu placebo.

b „m” reprezintă mediana în luni. Numerele din parantezele pătrate corespund unor intervale de încredere de 95 % pentru RR.

c Testul statistic Log-rank pentru populația totală; în restul cazurilor modelul Cox proporțional al riscurilor.

d Etnici asiatici exclusiv pacienți de origine indiană și se referă la originea rasială a grupului de pacienți și nu neapărat la locul de naștere.

N Număr de pacienți randomizați.

NC Necalculat pentru RR supraviețuire globală, deoarece numărul de evenimente este prea mic.

NR Neatins.

RR Rata riscului (rata riscului < 1 în favoarea gefitinib).

Studiul IFUM, cu un singur braț, multicentric, efectuat la pacienți aparținând rasei albe (n = 106) diagnosticați cu NSCLC cu mutație activatoare sensibilă a EGFR a avut ca obiectiv confirmarea similarității activității gefitinib la populația aparținând rasei albe cu cea observată la populația aparținând rasei galbene. Rezultatele studiului au arătat o Rată a Răspunsului Obiectiv (RRO) evaluată de către investigatori de 70% și o supraviețuire fără progresia (SFP) bolii de 9,7 luni. Aceste rezultate sunt similare cu cele înregistrate în studiul IPASS.

Statusul mutației EGFR și caracteristicile clinice

Într-o analiză multivariată efectuată la 786 pacienți caucazieni din studiile cu gefitinib, caracteristicile clinice de nefumător, aspectul histologic de adenocarcinom și sexul feminin s-au dovedit a fi factori predictivi independenți ai statusului mutațional EGFR* (vezi Tabelul 7). De asemenea, pacienții asiatici au o incidență crescută a tumorilor care exprimă mutația EGFR.

Tabelul 7 – Sumarul analizei multivariate prin regresie logistică de identificare a factorilor predictivi pentru exprimarea mutațiilor EGFR la 786 pacienți caucazieni*

Factori predictivi pentru exprimarea mutației EGFR	Valoare p	Probabilitatea unei mutații EGFR	Valoarea predictivă pozitivă (9,5 % din populația totală exprimă mutații EGFR (M+))
Statusul fumător	< 0,0001	De 6,5 ori mai mare la persoanele care nu au fumat niciodată față de fumători	28/70 (40 %) din persoanele nefumătoare au M+. 47/716 (7 %) din fumători au M+.
Aspect histologic	< 0,0001	De 4,4 ori mai mare în caz de adenocarcinom față de absența aspectului histologic de adenocarcinom	63/396 (16 %) din pacienții cu aspect histologic de adenocarcinom au M+. 12/390 (3 %) din pacienții fără aspect histologic de adenocarcinom au M+.
Sex	0,0397	De 1,7 ori mai mare la femei față de bărbați	40/235 (17 %) din femei au M+. 35/551 (6 %) din bărbați au M+.

*din următoarele studii: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, absorbția este moderat lentă, iar concentrațiile plasmatice maxime de gefitinib se ating de obicei după 3 până la 7 ore de la administrare. Biodisponibilitatea absolută medie este de 59 % la pacienții cu cancer. Expunerea la gefitinib nu este semnificativ influențată de alimente. Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși la care pH-ul gastric a fost menținut peste valoarea de 5, expunerea la gefitinib a fost redusă până la 47 %, cel mai probabil din cauza solubilității reduse a gefitinib în stomac (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Distribuție

La starea de echilibru, gefitinib are un volum mediu de distribuție de 1400 l, ceea ce indică o distribuție tisulară extensivă. Legarea de proteine plasmatice se face în proporție de aproximativ 90 %. Gefitinib se leagă de albumina serică și de alfa 1-glicoproteină acidă serică.

Datele *in vitro* indică faptul că gefitinib este un substrat pentru proteina membranară de transport gpP.

Metabolizare

Datele obținute *in vitro* indică faptul că CYP3A4 și CYP2D6 sunt principalele izoenzime ale citocromului P450 implicate în metabolismul oxidativ al gefitinib.

Studiile *in vitro* au demonstrat că gefitinib are un potențial limitat de a inhiba CYP2D6. Nu au fost evidențiate efecte de inducție enzimatică ale gefitinib în studiile la animale și nicio inhibare semnificativă (*in vitro*) a altor enzime ale citocromului P450.

La om, gefitinib este metabolizat extensiv. Au fost identificați complet cinci metaboliți în secreții și 8 în plasmă. Principalul metabolit identificat a fost O-desmetil gefitinib, care este de 14 ori mai slab decât gefitinib în inhibarea creșterii celulare stimulate de EGFR și nu are un efect inhibitor asupra

creșterii tumorale la șoarece. De aceea, se consideră că este puțin probabil să contribuie la activitatea clinică a gefitinib.

In vitro, s-a demonstrat că O-desmetil gefitinib se produce pe calea CYP2D6. Rolul CYP2D6 în clearance-ul metabolic al gefitinib a fost evaluat într-un studiu clinic la voluntari sănătoși cu genotip pentru statusul CYP2D6. La metabolizatorii lenți nu au apărut concentrații măsurabile ale O-desmetil gefitinib. Nivelele de expunere la gefitinib obținute atât în grupul de metabolizatori rapizi, cât și în cel de metabolizatori lenți, au fost largi și superpozabile, dar expunerea medie la gefitinib a fost de 2 ori mai mare în grupul metabolizatorilor lenți. Expunerile medii mai mari care ar putea fi obținute la subiecți fără activitate CYP2D6 ar putea fi relevante din punct de vedere clinic, deoarece reacțiile adverse sunt legate de doză și de expunere.

Eliminare

Gefitinib se excretă în principal sub formă de metaboliți în materiile fecale, eliminarea renală a gefitinib și a metaboliților reprezentând mai puțin de 4 % din doza administrată.

Clearance-ul plasmatic total al gefitinib este de aproximativ 500 ml/minut, iar timpul mediu terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 41 de ore la pacienții cu neoplazii. Administrarea o dată pe zi a gefitinib duce la acumularea substanței în proporție de 2 până la 8 ori, cu o stare de echilibru plasmatic atinsă după 7 – 10 doze. La starea de echilibru, concentrațiile plasmatice se mențin de obicei într-un interval de 2 până la 3 ori peste intervalul de dozaj de 24 de ore.

Grupuri speciale de pacienți

Analiza datelor de farmacocinetică la pacienții neoplazici nu a identificat corelații între concentrația minimă anticipată la starea de echilibru și vârsta pacientului, greutatea corporală, sexul, rasa sau clearance-ul creatininei (peste 20 ml/minut).

Insuficiență hepatică

Într-un studiu deschis de fază I, cu doză unică de gefitinib de 250 mg, efectuat la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (conform clasificării Child-Pugh) de etiologie cirotică, a fost observată o creștere a expunerii la gefitinib în toate grupurile de pacienți, comparativ cu subiecții sănătoși din grupul de control. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă a fost observată o creștere medie de 3,1 ori a expunerii la gefitinib. Niciunul dintre pacienți nu avea cancer, toți pacienții prezentând ciroză hepatică, iar unii hepatită. Având în vedere faptul că reacțiile adverse sunt legate de doză și de expunerea la gefitinib, această creștere a expunerii poate fi semnificativă clinic.

Gefitinib a fost evaluat într-un studiu clinic care a inclus 41 de pacienți cu tumori solide și funcție hepatică normală sau cu afectare hepatică moderată sau severă (clasificată în conformitate cu gradele Common Toxicity Criteria pentru AST, fosfataza alcalină și bilirubină) prin metastaze hepatice. S-a demonstrat că, după administrarea zilnică a 250 mg gefitinib, timpul până la atingerea stării de echilibru, clearance-ul plasmatic total (C_{max}SS) și expunerea la starea de echilibru (AUC₂₄SS) au fost similare în grupele de pacienți cu funcție hepatică normală și moderat alterată. Datele obținute de la 4 pacienți cu afectare hepatică severă prin metastaze hepatice au sugerat faptul că, la acești pacienți, expunerile la starea de echilibru sunt, de asemenea, similare celor observate la pacienții cu funcție hepatică normală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Reacțiile adverse neraportate în studiile clinice, dar observate la modelele animale la niveluri de expunere similare nivelurilor clinice de expunere care ar putea avea relevanță pentru utilizarea clinică, sunt următoarele:

- Atrofie corneană și translucență corneană
- Necroză papilară renală
- Necroză hepatocelulară și infiltrat cu eozinofile și macrofage în sinusoid.

Datele obținute din studiile non-clinice (*in vitro*) indică faptul că gefitinib are potențial de inhibare a procesului repolarizării acțiunii potențiale cardiace (intervalul QT). Experiența clinică nu a evidențiat o asociere cauzală între prelungirea intervalul QT și gefitinib.

La doza de 20 mg/kg și zi s-a observat o reducere a fertilității la femelele de șobolan.

Studiile publicate au demonstrat că șobolanii modificați genetic la care EGFR nu este exprimat, prezintă defecte de dezvoltare produse de imaturitatea epitelului în numeroase organe printre care se numără pielea, sistemul digestiv și plămânii. Administrarea gefitinib în timpul organogenezei nu a determinat efecte asupra dezvoltării embrio-fetale la șobolan la care s-a administrat doza maximă (30 mg/kg și zi). Cu toate acestea, la iepuri s-a observat reducerea greutateii fetale la doze de 20 mg/kg și zi și mai mari. La niciuna dintre specii nu s-au raportat malformații induse de medicament. Administrarea de gefitinib la șobolan, pe toată durata perioadei de gestație și a nașterii, a fost asociată cu o reducere a duratei de supraviețuire a puilor la doza de 20 mg/kg și zi.

După administrarea orală de gefitinib marcat cu C¹⁴ la șobolan, la 14 zile post-partum, concentrația în lapte a substanței radiomarcate a fost de 11 – 19 ori mai mare decât cea din sânge.

Gefitinib nu a demonstrat potențial genotoxic.

Un studiu de carcinogenitate cu durată de 2 ani efectuat la șobolan, a indicat o creștere ușoară dar semnificativă statistic a adenoamelor hepatocelulare atât la masculii cât și la femelele de șobolan, precum și a hemangiosarcomelor ganglionare mezenterice la femelele de șobolan, dar numai la doza maximă administrată (10 mg/kg și zi). De asemenea, adenoame hepatocelulare au fost observate într-un studiu de carcinogenitate de 2 ani efectuat la șoarece, care a demonstrat o creștere mică a incidenței acestei anomalii la șoarecii masculi cărora li s-a administrat jumătate de doză, și la ambele sexe pentru doza maximă administrată. Efectele au atins pragul de semnificație statistică pentru femelele de șobolan, dar nu și pentru masculi.

Atât la șobolan, cât și la șoarece, nu a existat o marjă de expunere clinică la dozele care nu au efect terapeutic. Relevanța acestor rezultate pentru uzul clinic nu este cunoscută.

Rezultatele unui studiu de fototoxicitate *in vitro* au demonstrat că gefitinib poate avea potențial fototoxic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină (101)
Crospovidonă (Tip A)
Povidonă (K30)
Laurilsulfat de sodiu
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

Alcool polivinilic (E1203)
Macrogol 4000 (E1521)
Talc (E553b)
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC-PVdC/Al în cutii de carton conținând 30 comprimate filmate.
Blistere perforate doză unitară din PVC-PVdC/Al în cutii de carton conținând 30 x 1 comprimate filmate.

Blisterele pot fi ambalate în pungi din aluminiu.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 septembrie 2018
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIATĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS coincide cu data pentru actualizarea PMR, acestea trebuie depuse în același timp.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Gefitinib Mylan 250 mg comprimate filmate
gefitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține gefitinib 250 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

30 comprimate filmate
30 × 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

gefitinib mylan 250 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**PUNGĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Gefitinib Mylan 250 mg comprimate filmate
gefitinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gefitinib Mylan 250 mg comprimate filmate
gefitinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER PERFORAT DOZĂ UNITARĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gefitinib Mylan 250 mg comprimate
gefitinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Gefitinib Mylan 250 mg comprimate filmate gefitinib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Gefitinib Mylan și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Gefitinib Mylan
3. Cum să luați Gefitinib Mylan
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Gefitinib Mylan
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Gefitinib Mylan și pentru ce se utilizează

Gefitinib Mylan conține substanța activă gefitinib care blochează o proteină denumită „receptor al factorului de creștere epidermal uman” (ERFG). Această proteină este implicată în creșterea și proliferarea celulelor canceroase.

Gefitinib Mylan este utilizat pentru a trata pacienții adulți cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici. Acest cancer este o boală în care celule maligne (cancer) se formează în plămâni.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Gefitinib Mylan

Nu luați Gefitinib Mylan:

- dacă sunteți alergic la gefitinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă alăptați.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Gefitinib Mylan, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă ați avut vreodată orice alte probleme pulmonare. Anumite probleme pulmonare se pot agrava în timpul tratamentului cu Gefitinib Mylan.
- dacă ați avut vreodată probleme cu ficatul.
- dacă ați avut vreodată probleme cu stomacul (perforație gastrointestinală)

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți probleme cu deshidratarea sau cu ochii în timp ce luați acest medicament (vezi pct. 4).

Copii și adolescenți

Gefitinib Mylan nu este indicat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Gefitinib Mylan împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În mod deosebit, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente deoarece acestea pot afecta modul în care acționează gefitinib:

- Fenitoină sau carbamazepină (pentru epilepsie).
 - Rifampicină (pentru tuberculoză).
 - Itraconazol (pentru infecții fungice).
 - Barbiturice (un tip de medicamente folosite în insomnii).
 - Remedii din plante conținând sunătoare (numită și *Hypericum perforatum*, pentru depresie și anxietate).
 - Inhibitori ai pompei de protoni, antagoniști ai receptorilor H₂ și antiacide (pentru ulcer, indigestie, arsuri și pentru reducerea acidității gastrice).
 - Warfarină (un așa-numit anticoagulant oral, pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge).
- Dacă luați un medicament conținând această substanță activă, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă efectueze mai frecvent analize de sânge.

Dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus sau dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Gefitinib Mylan.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Se recomandă să evitați apariția unei sarcini în timpul tratamentului cu acest medicament deoarece Gefitinib Mylan ar putea avea efecte nocive pentru copilul dumneavoastră.

Nu luați Gefitinib Mylan dacă alăptați. Acest lucru este necesar pentru siguranța copilului dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este posibil să vă simțiți slăbiți în timpul tratamentului cu acest medicament. Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule și nu utilizați unelte sau utilaje.

Gefitinib Mylan conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Gefitinib Mylan conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Gefitinib Mylan

Luați întotdeauna Gefitinib Mylan exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

- Doza recomandată este de un comprimat de 250 mg pe zi.
- Luați comprimatul la aproximativ aceeași oră, în fiecare zi.
- Comprimatul trebuie înghițit cu puțină apă, cu sau fără alimente.
- Nu luați antiacide (pentru reducerea nivelului de aciditate din stomac) cu 2 ore înainte de administrarea Gefitinib Mylan sau 1 oră după aceasta.

Dacă aveți probleme cu înghițirea comprimatului, îl puteți dizolva în jumătate de pahar cu apă plată (necarbonată). Nu utilizați alte tipuri de lichide. Nu zdrobiți comprimatul. Agitați apa până la dizolvarea comprimatului. Aceasta poate să dureze aproximativ 20 minute. Beți imediat lichidul.

Pentru a fi sigur că ați băut tot medicamentul, clătiți bine paharul cu o jumătate de pahar cu apă și beți lichidul.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Gefitinib Mylan

Dacă ați luat mai multe comprimate decât trebuie, discutați imediat cu un medic sau un farmacist.

Dacă uitați să luați Gefitinib Mylan

Ceea ce trebuie să faceți în cazul în care ați uitat să luați un comprimat depinde de cât timp mai este până când trebuie să luați doza următoare.

- Dacă sunt 12 ore sau mai mult până la doza următoare: luați comprimatul uitat imediat ce vă amintiți. Apoi luați doza următoare la ora obișnuită.
- Dacă sunt mai puțin de 12 ore până la doza următoare: nu mai luați comprimatul uitat. Apoi luați doza următoare la ora obișnuită.

Nu luați o doză dublă (două comprimate o dată) pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Anunțați imediat medicul dacă observați apariția oricăreia dintre următoarele reacții adverse – este posibil să aveți nevoie de tratament medical imediat:

- Reacție alergică (mai puțin frecventă) mai ales dacă simptomele includ umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului, dificultate la înghițire, blânde, erupție însoțită de umflături pe piele (urticarie) și dificultate la respirație.
- Senzație gravă de lipsă de aer sau agravarea bruscă a acestei senzații, posibil însoțită de tuse sau de febră. Acestea pot fi determinate de o inflamație la nivelul plămânilor, denumită „boală pulmonară interstițială”. Această reacție adversă poate apărea la aproximativ 1 din 100 de pacienți tratați cu Gefitinib Mylan și poate fi letală.
- Reacții severe ale pielii (rare), afectând suprafețe mari ale corpului. Aceste semne pot include roșeață, durere, ulcere, bășici și descuamarea pielii. De asemenea, pot fi afectate buzele, nasul, ochii și organele genitale.
- Deshidratare (frecventă) determinată de diaree severă sau prelungită, vărsături (stare de rău), greață sau lipsa poftei de mâncare.
- Probleme oculare (mai puțin frecvente), cum sunt durere, înroșirea ochilor, lacrimație în exces, sensibilitate la lumină, modificări ale vederii sau gene crescute spre interior. Aceasta poate însemna că aveți un ulcer pe suprafața ochiului (cornee).

Spuneți medicului dumneavoastră cât mai curând posibil dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Diaree.
- Vărsături.
- Greață.
- Reacții ale pielii cum ar fi o erupție asemănătoare acnee, uneori însoțită de mâncărime și piele uscată și/sau crăpată.
- Lipsa poftei de mâncare.
- Stare de slăbiciune.
- Înroșire a mucoasei bucale, însoțită de dureri.
- Creștere a enzimelor ficatului cunoscute ca alanin aminotransferaza, în analizele de sânge; dacă aceste enzime sunt prea mari, medicul dumneavoastră vă poate spune să întrerupeți definitiv tratamentul cu acest medicament.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Gură uscată.
- Uscăciune sau înroșire a ochilor, însoțită de mâncărime.
- Înroșire a pleoapelor, însoțită de dureri.
- Modificări ale unghiilor.
- Cădere a părului.
- Febră.
- Sângerare (cum ar fi sângerarea din nas sau sânge în urină).
- Proteinurie (evidențiată prin test de urină).
- Creșterea bilirubinei și a altei enzime a ficatului cunoscute ca aspartat aminotransferaza, în analizele de sânge; dacă aceste enzime sunt prea mari, medicul dumneavoastră vă poate spune să întrerupeți definitiv tratamentul cu acest medicament.
- Creșterea valorilor creatininei evidențiată la o analiză de sânge (corelată cu funcția rinichiului).
- Cistită (senzație de arsură în timpul urinării și nevoia frecventă de a urina).

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- Inflamație la nivelul pancreasului. Simptomele includ dureri foarte severe în partea de sus a abdomenului, senzație intensă de greață și vărsături.
- Inflamația ficatului. Simptomele pot include o stare generală de rău cu sau fără icter posibil (îngălbenirea pielii și a ochilor). Aceste reacții adverse sunt mai puțin frecvente, cu toate acestea, unii pacienți au decedat din cauza acestui lucru.
- Perforație gastrointestinală.
- Reacție pe piele la nivelul palmelor și tălpilor, incluzând furnicături, amorțeală, durere, umflături sau înroșire (cunoscută sub numele de sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară sau sindrom mână-picior).

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- Inflamație a vaselor de sânge ale pielii. Acestea pot apărea ca vânătăi sau pete roșii pe piele ce nu dispar la presiune.
- Hemoragie chistică (senzație de arsură în timpul urinării și nevoia frecventă de a urina cu prezența sângelui în urină).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Gefitinib Mylan

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și cutie sau pungă, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Gefitinib Mylan

- Substanța activă este gefitinib. Fiecare comprimat filmat conține gefitinib 250 mg.
- Celelalte componente sunt: lactoză monohidrat, celuloză microcristalină (101), crospovidonă (tip A), povidonă (K30), laurilsulfat de sodiu, stearat de magneziu (în nucleul comprimatului). Învelișul filmat al comprimatului conține alcool polivinilic (E1203), macrogol 4000 (E1521), talc (E553b), dioxid de titan (E171), oxid roșu de fer (E172), oxid galben de fer (E172).

Cum arată Gefitinib Mylan și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Gefitinib Mylan sunt de culoare maro, rotunde, biconvexe, de aproximativ 11,1 mm × 5,6 mm, inscripționate cu „250” pe una dintre fețe și netede pe cealaltă față. Acestea sunt furnizate în blistere din PVC-PVdC/Al, în cutii cu 30 comprimate filmate sau sub formă de blistere perforate doză unitară din PVC-PVdC/Al, în cutii cu 30 × 1 comprimate filmate. Blisterele pot fi ambalate în pungi din aluminiu.

Este posibil ca nu toate marimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Viatri Healthcare GmbH
Tel.: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal
Tel.: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

Viatri 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

Nederland

Mylan BV
Tel.: + 31 (0)20 426 3300

Norge

Viatri 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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Produsul medicinal nu mai este autorizat