**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Gefitinib Mylan 250 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 250 mg gefitinibu.

Pomocná látka so známym účinkom
Každá filmom obalená tableta obsahuje 161 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety (tableta).

Hnedé okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety veľkosti približne 11,1 mm × 5,6 mm. Na jednej strane majú označenie „250“ a na druhej strane sú bez označenia.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Gefitinib Mylan je indikovaný ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) s aktivujúcimi mutáciami EGFR-TK (pozri časť 4.4).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Gefitinibom Mylan má byť iniciovaná a kontrolovaná lekárom, ktorý má skúsenosti v oblasti používania protinádorovej liečby.

Dávkovanie
Odporúčané dávkovanie Gefitinibu Mylan je jedna 250 mg tableta raz denne. Ak sa dávka vynechá, má sa užiť čo najskôr, ako si pacient spomenie. Ak do užitia nasledujúcej dávky ostáva menej ako 12 hodín, pacient nemá užiť vynechanú dávku. Pacienti nemajú užívať dvojnásobnú dávku (dve dávky naraz), aby nahradili vynechanú dávku.

*Slabí CYP2D6 metabolizéri*
Pacientom so známym genotypom slabých CYP2D6 metabolizérov nie je potrebné upravovať dávku, má sa však u nich starostlivo sledovať výskyt nežiaducich účinkov (pozri časť 5.2).

*Úprava dávky kvôli toxicite*
Pacientom, ktorí zle tolerujú hnačku alebo kožné nežiaduce účinky sa môže liečba na krátky čas vysadiť (do 14 dní) a následne môže znovu pokračovať v dávke 250 mg (pozri časť 4.8). Pacientom, ktorí netolerujú liečbu po tomto prerušení sa má gefitinib vysadiť a má sa zvážiť alternatívna liečba.

*Osobitné skupiny pacientov*

*Pediatrická populácia*
Bezpečnosť a účinnosť Gefitinibu Mylan u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nebola stanovená. Použitie gefitinibu sa netýka detí a dospievajúcich v indikácii NSCLC.

*Porucha funkcie pečene*
Pacienti so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh skóre B alebo C) z dôvodu cirhózy majú zvýšené plazmatické koncentrácie gefitinibu. U týchto pacientov sa má starostlivo sledovať výskyt vedľajších účinkov. Plazmatické koncentrácie neboli zvýšené u pacientov so zvýšenými hodnotami aspartáttransaminázy (AST), alkalickej fosfatázy alebo bilirubínu z dôvodu metastáz do pečene (pozri časť 5.2).

*Porucha funkcie obličiek*
U pacientov s poruchou funkcie obličiek pri klírense kreatinínu > 20 ml/min nie je potrebná úprava dávky. Údaje o pacientoch s klírensom kreatinínu ≤ 20 ml/min sú obmedzené a u týchto pacientov je treba postupovať so zvýšenou opatrnosťou (pozri časť 5.2).

*Starší*
Nie je potrebná úprava dávky na základe veku pacienta (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania
Gefitinib Mylan je na perorálne použitie. Tableta sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla približne v rovnaký čas každý deň.
Tableta sa môže prehltnúť celá s trochou vody. Ak nie je možné podať tabletu vcelku, môže sa rozpustiť v neperlivej vode a podať vo forme disperzie. Nemajú sa používať žiadne iné tekutiny. Vhoďte tabletu bez toho, aby ste ju rozdrvili, do pohára do polovice naplneného pitnou vodou. Občas zamiešajte, pokiaľ sa tableta nerozpustí (môže to trvať až 20 minút). Disperziu po rozpustení ihneď vypite (t.j. do 60 minút). Pri vypláchnutí sa pohár do polovice naplní vodou, ktorá sa má tiež vypiť. Disperzia sa môže podať aj cez nazogastrickú alebo gastrostomickú sondu.

## 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Dojčenie (pozri časť 4.6).

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri zvažovaní použitia Gefitinibu Mylan na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického NSCLC je dôležité pokúsiť sa určiť u všetkých pacientov EGFR mutáciu v nádorovom tkanive. Ak vzorka nádorového tkaniva nie je hodnotiteľná, môže sa použiť vzorka cirkulujúcej nádorovej DNA (ctDNA) izolovaná z krvi (plazmy).

Na určenie stavu EGFR mutácie v nádorovom tkanive alebo ctDNA sa má použiť len robustný, spoľahlivý a senzitívny test (testy) s preukázaným prínosom, aby sa predišlo falošne negatívnym alebo falošne pozitívnym výsledkom (pozri časť 5.1).

Intersticiálna pľúcna choroba (ILD)
U 1,3 % pacientov liečených gefitinibom sa zaznamenal výskyt ILD, ktorej nástup môže byť akútny a v niektorých prípadoch sa môže skončiť fatálne (pozri časť 4.8). Pokiaľ dôjde u pacienta k zhoršeniu respiračných symptómov, akými sú dyspnoe, kašeľ a horúčka, podávanie Gefitinibu Mylan sa má prerušiť a začať bezodkladne vyšetrenia. Ak sa potvrdí ILD, Gefitinib Mylan sa musí vysadiť a má sa začať s adekvátnou liečbou.
V rámci japonského farmakoepidemiologického kontrolovaného klinického skúšania u 3 159 pacientov s NSCLC užívajúcich gefitinib alebo chemoterapiu, ktorí boli sledovaní počas 12 týždňov, boli identifikované nasledujúce rizikové faktory pre vznik ILD (bez ohľadu na to, či pacient užíval gefitinibitib alebo chemoterapiu): fajčenie, nízka výkonnosť (performance status, PS ≥ 2), dôkaz redukcie normálneho pľúcneho tkaniva na základe CT vyšetrenia (≤ 50 %), nedávna diagnóza NSCLC (< 6 mesiacov), preexistujúca intersticiálna pľúcna choroba, starší vek (≥ 55 rokov) a súbežne sa vyskytujúce ochorenie srdca. Prevažne počas prvých 4 týždňov liečby bolo zvýšené riziko ILD pri gefitinibe ako pri chemoterapii (dosiahnutý OR 3,8; 95 % IS 1,9 až 7,7); potom relatívne riziko bolo nižšie (dosiahnutý OR 2,5; 95 % IS 1,1 až 5,8). Riziko mortality u pacientov, u ktorých došlo k vzniku ILD pri liečbe gefitinibom alebo pri chemoterapii, bolo vyššie u pacientov

s nasledujúcimi rizikovými faktormi: fajčenie, dôkaz redukcie normálneho pľúcneho tkaniva na základe CT vyšetrenia (≤ 50 %), ILD, starší vek (≥ 65 rokov) a rozsiahle plochy adherentné k pleure (≥ 50 %).

Hepatotoxicita a porucha funkcie pečene
Abnormality pečeňových funkčných testov (vrátane zvýšenia alanínaminotransferázy, aspartátaminotransferázy, bilirubínu), sa pozorovali menej často, prejavujúce sa ako hepatitída (pozri časť 4.8).
Existujú jednotlivé prípady zlyhania pečene, ktoré v niektorých prípadoch viedli k fatálnym koncom. Preto sa odporúča pravidelné testovanie funkcie pečene. Gefitinib sa má používať v prípadoch ľahkých až stredne ťažkých zmien funkcie pečene so zvýšenou opatrnosťou. Ak ide o ťažké zmeny, má sa zvážiť ukončenie terapie.

Ukázalo sa, že porucha funkcie pečene z dôvodu cirhózy vedie k zvýšeniu plazmatických koncentrácií gefitinibu (pozri časť 5.2).

Interakcie s inými liekmi
Induktory CYP3A4 môžu zvýšiť metabolizmus gefitinibu a znížiť plazmatické koncentrácie gefitinibu. Súbežné podávanie induktorov CYP3A4 (napr. fenytoín, karbamazepín, rifampicín, barbituráty alebo rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)) môže preto znížiť účinnosť liečby a takejto kombinácii je potrebné sa vyhnúť (pozri časť 4.5).

U pacientov s genotypom slabých metabolizérov pre substráty CYP2D6 môže viesť liečba silnými inhibítormi CYP3A4 k zvýšeniu plazmatických koncentrácií gefitinibu. Pri začatí liečby inhibítormi CYP3A4 majú byť pacienti starostlivo sledovaní na možné nežiaduce účinku gefitinibu (pozri časť 4.5).

U niektorých pacientov užívajúcich warfarín spolu s gefitinibom bolo zaznamenané zvýšenie International normalised ratio (INR) a/alebo prípady krvácania (pozri časť 4.5). U pacientov užívajúcich warfarín súbežne s gefitinibom sa majú pravidelne monitorovať zmeny protrombínového času (PT) alebo INR.

Lieky, ktoré spôsobujú signifikantné dlhodobé zvýšenie žalúdkového pH, ako sú inhibítory protónovej pumpy a H2 – antagonisty, môžu znižovať biologickú dostupnosť a koncentrácie gefitinibu v plazme, a preto môžu znižovať jeho účinnosť. Ak sa antacidá užívajú pravidelne v krátkom časovom odstupe od podania gefitinibu, môžu mať podobný účinok (pozri časti 4.5 a 5.2).

Údaje z klinických štúdií II. fázy, kde sa súbežne užíval gefitinib a vinorelbín, naznačujú, že gefitinib môže spôsobiť exacerbáciu neutropenického efektu vinorelbínu.

Laktóza
Gefitinib Mylan obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, úplného deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nemajú tento liek užívať.

Sodík
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množsto sodíka.

Ďalšie upozornenia pri užívaní
Pacienti majú byť poučení o tom, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc v prípade, ak u nich dôjde k ťažkej alebo pretrvávajúcej hnačke, nevoľnosti, vracaniu alebo anorexii, nakoľko tieto môžu nepriamo viesť k vzniku dehydratácie. Tieto symptómy sa majú liečiť podľa klinických príznakov (pozri časť 4.8).

Pacientov so známkami a príznakmi svedčiacimi pre keratitídu, akými sú akútny alebo zhoršený: zápal oka, slzenie, citlivosť na svetlo, rozmazané videnie, bolesť očí a/alebo červené oči, by mal bezodkladne prezrieť špecialista oftalmológ.

Ak sa potvrdí diagnóza ulceratívnej keratitídy, liečba s gefitinibom sa má prerušiť, a ak sa príznaky nezlepšia, alebo ak sa príznaky pri znovunasadení gefitinibu znovu vyskytnú, malo by sa uvažovať o trvalom prerušení liečby.

Vo fáze I/II klinickej štúdie sledujúcej podávanie gefitinibu a radiačnej liečby pediatrickým pacientom s novodiagnostikovaným gliómom mozgového kmeňa alebo nekompletnou resekciou supratentoriálneho malígneho gliómu boli hlásené 4 prípady (1 fatálny) krvácania do centrálneho nervového systému (CNS) z celkového počtu 45 pacientov zaradených do skúšania. Ďalší prípad krvácania do CNS bol hlásený u dieťaťa s ependymómom počas klinickej štúdie s gefitinibom samotným. Zvýšené riziko cerebrálnej hemorágie u dospelých pacientov s NSCLC užívajúcich gefitinib nebolo stanovené.

Perforácia gastrointestinálneho traktu sa hlásila u pacientov užívajúcich gefitinib. Vo väčšine prípadov je spojená s ďalšími známymi rizikovými faktormi vrátane súčasného používania liekov, ako sú steroidy alebo NSAIDs, anamnéza gastrointestinálnej ulcerácie, vek, fajčenie alebo črevné metastázy v miestach perforácie.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

Gefitinib sa metabolizuje prostredníctvom izoenzýmu CYP3A4 cytochrómu P450 (prevažne) a prostredníctvom cytochrómu CYP2D6.

<u>Liečivá, ktoré môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie gefitinibu</u>
Štúdie in vitro preukázali, že gefitinib je substrátom p-glykoproteínu (P-gp). Dostupné údaje nenaznačujú žiadne klinické dôsledky k týmto in vitro zisteniam.

Substancie inhibujúce CYP3A4 môžu znížiť klírens gefitinibu. Súbežné podávanie so silnými inhibítormi aktivity CYP3A4 (napr. ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, inhibítory proteázy, klaritromycín, telitromycín) môže zvýšiť plazmatické koncentrácie gefitinibu. Toto zvýšenie môže byť klinicky relevantné, nakoľko nežiaduce účinky majú súvislosť s dávkou a expozíciou. Toto zvýšenie môže byť výraznejšie u jednotlivých pacientov s genotypom slabých CYP2D6 metabolizérov. Predchádzajúca liečba itrakonazolom (silným inhibítorom cytochrómu CYP3A4) mala za následok 80 %-né zvýšenie strednej plochy pod krivkou (AUC) gefitinibu u zdravých dobrovoľníkov. V prípade súbežnej liečby so silnými inhibítormi cytochrómu CYP3A4 sa má u pacientov starostlivo sledovať výskyt nežiaducich účinkov gefitinibu.

Neexistujú údaje o súbežnej liečbe s inhibítormi cytochrómu CYP2D6, ale silní inhibítori tohto enzýmu môžu spôsobiť asi 2-násobné zvýšenie plazmatických koncentrácií gefitinibu u extenzívnych metabolizérov cytochrómu CYP2D6 (pozri časť 5.2). V prípade súbežnej liečby so silnými inhibítormi CYP2D6 sa má u pacientov starostlivo sledovať výskyt nežiaducich účinkov.

<u>Liečivá, ktoré môžu znížiť plazmatické koncentrácie gefitinibu</u>
Substancie, ktoré sú induktormi aktivity CYP3A4, môžu zvýšiť metabolizmus a znížiť plazmatické koncentrácie gefitinibu, a teda znížiť účinnosť gefitinibu. Neodporúča sa súbežné podávanie liekov indukujúcich cytochróm CYP3A4 (napr. fenytoín, karbamazepín, rifampicín, barbituráty alebo ľubovník bodkovaný/ *Hypericum perforatum*), ak je dostupná alternatívna liečba. Predchádzajúca liečba rifampicínom (silným induktorom cytochrómu CYP3A4) znížila u zdravých dobrovoľníkov strednú hodnotu plochy pod krivkou (AUC) gefitinibu o 83 % (pozri časť 4.4).

Substancie, ktoré spôsobujú signifikantnú prolongovanú eleváciu žalúdkového pH, môžu znížiť plazmatické koncentrácie gefitinibu, a tak znížiť účinnosť gefitinibu. Vysoké dávky krátkodobo pôsobiacich antacíd môžu mať podobný účinok, ak sa užívajú pravidelne v krátkom časovom odstupe od užitia gefitinibu. Súbežné podávanie gefitinibu s ranitidínom zdravým dobrovoľníkom v dávkach

spôsobujúcich pretrvávajúce zvýšenie žalúdkového pH ≥ 5 malo za následok zníženie stredného AUC gefitinibu o 47 % (pozri časti 4.4 a 5.2).

Liečivá, ktorých plazmatická koncentrácia môže byť zmenená gefitinibom
Štúdie in vitro preukázali, že gefitinib má obmedzený potenciál inhibovať cytochróm CYP2D6.
V klinickej štúdii sa pacientom súbežne podával gefitinib s metoprololom (substrát CYP2D6). Malo to za následok 35 % zvýšenie expozície metoprololu. Takéto zvýšenie môže byť potenciálne relevantné pre substráty CYP2D6 s úzkym terapeutickým indexom. Ak sa zvažuje podávanie substrátov CYP2D6 v kombinácii s gefitinibom, má sa zvážiť úprava dávky substrátu cytochrómu CYP2D6, a to najmä u produktov s úzkym terapeutickým oknom.

Gefitinib inhibuje transportný proteín BCRP in vitro, klinická závažnosť tohto zistenia však nie je známa.

Ďalšie potenciálne interakcie
Elevácia INR a/alebo prípady krvácania boli hlásené u niektorých pacientov súbežne užívajúcich warfarín (pozri časť 4.4).

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita
Ženám vo fertilnom veku je treba odporučiť, aby počas liečby neotehotneli.

Gravidita
Nie sú k dispozícii údaje o použití gefitinibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Gefitinib Mylan má byť užívaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Dojčenie
Nie je známe, či sa gefitinib vylučuje do materského mlieka. Gefitinib a metabolity gefitinibu sa vylučujú do mlieka dojčiacich potkanov (pozri časť 5.3). Gefitinib je kontraindikovaný počas dojčenia, a preto sa dojčenie počas liečby gefitinibom musí prerušiť (pozri časť 4.3).

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Počas liečby gefitinibom bola pozorovaná asténia. Preto je potrebná zvýšená opatrnosť počas vedenia vozidla či obsluhy strojov u pacientov, ktorí u seba pozorovali tento príznak.

## 4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu
Nežiaduce reakcie zo spoločnej databázy klinických štúdií III. fázy ISEL, INTEREST a IPASS (2 462 pacientov liečených gefitinibom) preukázali, že najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli u viac ako 20 % pacientov, sú hnačka a kožné reakcie (vrátane vyrážky, akné, suchej kože a pruritu). Nežiaduce účinky sa zvyčajne vyskytujú počas prvého mesiaca liečby a vo všeobecnosti sú reverzibilné.
Približne u 8 % pacientov sa objavila ťažká nežiaduca reakcia (common toxicity criteria (CTC), stupeň 3 alebo 4).
Približne 3 % pacientov ukončilo liečbu kvôli nežiaducim účinkom.

Intersticiálna choroba pľúc (ILD), často ťažká (CTC stupeň 3 – 4), sa vyskytla u 1,3 % pacientov. Boli hlásené prípady s fatálnym ukončením.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií
Bezpečnostný profil uvedený v Tabuľke 1 je založený na klinickom vývojovom programe gefitinibu a skúsenostiach po jeho uvedení na trh. Nežiaduce reakcie boli v Tabuľke 1, kde je to možné, zaradené

do kategórií podľa frekvencie na základe výskytu porovnateľných hlásení nežiaducich reakcií z klinických štúdií ISEL, INTEREST a IPASS v III fáze (2 462 pacientov liečených gefitinibom).

Frekvencie výskytu nežiaducich účinkov sú definované ako: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé < 1/10 000), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 1 – Nežiaduce reakcie**

| **Nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie** | | |
|---|---|---|
| Poruchy metabolizmu a výživy | Veľmi časté | Anorexia, mierne alebo stredne závažná (CTC stupňa 1 alebo 2). |
| Poruchy oka | Časté | Konjunktivitída, blefaritída a suché oči, hlavne mierne závažné (CTC stupňa 1). |
| | Menej časté | Erózia rohovky, reverzibilná a niekedy spojená s aberantným rastom rias. |
| | | Keratitída (0,12 %) |
| Poruchy ciev | Časté | Krvácanie, ako je epistaxia a hematúria. |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | Časté | Intersticiálna choroba pľúc (1,3 %), často ťažká (CTC stupňa 3 – 4). Boli hlásené prípady s fatálnym ukončením. |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Veľmi časté | Hnačka, najmä mierne alebo stredne závažná (CTC stupňa 1 alebo 2). |
| | | Vracanie, najmä mierne alebo stredne závažné (CTC stupňa 1 alebo 2). |
| | | Nevoľnosť, najmä mierne závažná (CTC stupňa 1). |
| | | Stomatitída, prevažne mierne závažná (CTC stupňa 1). |
| | Časté | Dehydratácia, sekundárna pri hnačke, nevoľnosti, vracaní a anorexii. |
| | | Sucho v ústach*, prevažne mierne závažné (CTC stupňa 1). |
| | Menej časté | Pankreatitída |
| | | Prederavenie (perforácia) gastrointestinálneho traktu. |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | Veľmi časté | Zvýšenia hladiny alanínaminotransferázy, najmä mierne až stredne závažné. |
| | Časté | Zvýšenia hladiny aspartátamonitransferázy, najmä mierne až stredne závažné. |
| | | Zvýšenia hladiny celkového bilirubínu, najmä mierne až stredne závažné. |
| | Menej časté | Hepatitída** |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | Veľmi časté | Kožné reakcie, najmä mierne až stredne závažné (CTC stupňa 1 alebo 2), pustulárna vyrážka, niekedy svrbivá so suchou pokožkou vrátane kožných trhlín na erytematóznom základe. |
| | Časté | Poruchy nechtov |
| | | Alopécia |
| | | Alergické reakcie (1,1 %) vrátane angioedému a žihľavky. |
| | Menej časté | Palmárno-plantárny erytrodyzestetický syndróm |
| | Zriedkavé | Bulózne stavy vrátane toxickej epidermálnej nekrolýzy, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a multiformného erytému. |

| | | |
|---|---|---|
| | | Kutánna vaskulitída |
| Poruchy obličiek a močových ciest | Časté | Asymptomatické zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi v laboratóriu. |
| | | Proteinúria |
| | | Cystitída |
| | Zriedkavé | Hemoragická cystitída |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | Veľmi časté | Asténia, prevažne mierne závažná (CTC stupňa 1). |
| | Časté | Pyrexia |

Frekvencia nežiaducich reakcií na liek súvisiacich s abnormálnymi laboratórnymi hodnotami je založená na pacientoch so zmenou východiskovej hodnoty 2 alebo ďalších stupňov CTC v príslušných laboratórnych parametroch.
*Táto nežiaduca reakcia sa môže vyskytnúť v súvislosti s ďalšími stavmi sucha (hlavne kožnými reakciami) pozorovanými pri gefitinibe.
**Patria sem jednotlivé prípady zlyhania pečene, ktoré v niektorých prípadoch viedli k fatálnym koncom.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

*Intersticiálna pľúcna choroba (ILD)*
V klinickej štúdii INTEREST bola incidencia udalostí typu ILD 1,4 % (10) pacientov v skupine s gefitinibom versus 1,1 % (8) pacientov v skupine s docetaxelom. Jeden prípad ILD sa skončil fatálne, a to u pacienta užívajúceho gefitinib.

V klinickej štúdii ISEL bola incidencia udalostí typu ILD v celkovej populácii približne 1 % v oboch liečebných ramenách. Väčšina hlásených udalostí typu ILD sa týkala pacientov ázijského pôvodu a incidencia ILD u pacientov ázijského pôvodu užívajúcich IRESSU a placebo bola približne 3 % a 4 %. Jeden prípad ILD sa skončil fatálne, a to u pacienta užívajúceho placebo.

V postmarketingovej štúdii zameranej na dohľad, uskutočnenej v Japonsku (3 350 pacientov), bol hlásený výskyt prípadov typu ILD u pacientov užívajúcich gefitinib 5,8 %. Podiel prípadov ILD s fatálnym ukončením bol 38,6 %.

V otvorenej časti klinickej štúdie vo fáze III (IPASS) u 1 217 pacientov porovnávajúcich gefitinib a kombinovanú chemoterapiu karboplatina/ paklitaxel ako prvú líniu liečby u vybraných pacientov s pokročilým NSCLC v Ázii bol výskyt nežiaducich udalostí typu ILD 2,6 % v ramene s gefitinibom verzus 1,4 % v ramene karboplatina/paklitaxel.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## 4.9 Predávkovanie

Pre prípady predávkovania gefitinibom neexistuje žiadna špecifická liečba a možné symptómy predávkovania neboli stanovené. V I. fáze klinickej štúdie bol však obmedzený počet pacientov liečený dennými dávkami až do 1 000 mg. Bolo pozorované zvýšenie frekvencie a závažnosti niektorých nežiaducich reakcií, predovšetkým hnačky a kožnej vyrážky. Nežiaduce účinky spôsobené predávkovaním sa majú liečiť symptomaticky, závažnú formu hnačky treba liečiť podľa klinickej situácie. V jednej štúdii bol obmedzený počet pacientov liečených týždenne dávkami 1 500 mg až 3 500 mg. V tejto štúdii sa expozícia gefitinibu nezvýšila so zvyšujúcou sa dávkou, nežiaduce účinky boli väčšinou mierne až stredne závažné a boli v súlade so známym bezpečnostným profilom gefitinibu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EB01

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky
Epidermálny rastový faktor (EGF) a jeho receptor (EGFR [HER1; ErbB1]) boli identifikované ako kľúčové faktory v procese bunkového rastu a proliferácie normálnych a nádorových buniek. Aktivujúca EGFR mutácia v rámci rakovinovej bunky je dôležitým faktorom v podpore rastu nádorovej bunky blokujúcim apoptózu, zvyšujúci produkciu angiogénnych faktorov a facilitujúci proces metastázovania.

Gefitinib je selektívny malomolekulový inhibítor tyrozínkinázy receptora epidermálneho rastového faktora a je účinnou liečbou pre pacientov s tumormi s aktivujúcimi mutáciami tyrozínkinázovej domény EGFR bez ohľadu na líniu liečby. Nebola preukázaná klinicky relevantná aktivita u pacientov s tumormi so známou negativitou EGFR mutácie.

Bežné EGFR aktivujúce mutácie (delécie exónu 19, L858R) majú robustné údaje o odpovedi, ktoré podporujú citlivosť na gefitinib; napríklad prežívanie bez progresie HR (95 % IS) 0,489 (0,336; 0,710) pre gefitinib oproti kombinovanej chemoterapii [WJTOG3405]. Údajov o odpovedi na gefitinib je menej u pacientov, ktorých nádory obsahujú menej časté mutácie; dostupné údaje naznačujú, že G719X, L861Q a S7681 sú senzibilizujúcimi mutáciami; a samotná prítomnosť mutácie T790M alebo inzercie exónu 20 sú mechanizmami rezistencie.

*Rezistencia*
Pri väčšine NSCLC nádorov so senzitizujúcimi mutáciami EGFR kinázy sa neskôr vyvinie rezistencia na liečbu gefitinibom s mediánom času do progresie ochorenia 1 rok. Asi v 60 % prípadov je rezistencia spojená so sekundárnou mutáciou T790M, v týchto prípadoch je možné zvážiť inhibítory tyrozínkinázy EGFR targetované na T790M ako možnú liečbu v ďalšej línii. Ďalšie potenciálne mechanizmy rezistencie, ktoré boli hlásené po liečbe liekmi blokujúcimi EGFR signály, zahŕňajú: bypassovú signalizáciu ako je génová amplifikácia HER2 a MET a mutácie PIK3CA. V 5 – 10 % prípadov sa zaznamenala fenotypová premena na malobunkový karcinóm pľúc.

*Cirkulujúca nádorová DNA (ctDNA)*
V štúdii IFUM sa stav mutácie hodnotil vo vzorkách nádorového tkaniva a ctDNA izolovanej z plazmy pomocou sady Therascreen EGFR RGQ PCR (Qiagen). Obe vzorky ctDNA aj nádorového tkaniva boli hodnotiteľné u 652 pacientov z 1 060 pacientov v skríningu. Miera objektívnej odpovede (ORR) u pacientov s pozitívnou mutáciou nádorového tkaniva a ctDNA bola 77 % (95 % interval spoľahlivosti: 66 % až 86 %) a u pacientov len s pozitívnou mutáciou nádorového tkaniva 60 % (95 % interval spoľahlivosti: 44 % až 74 %).

**Tabuľka 2 – Súhrn východiskového stavu mutácie vo vzorkách nádorového tkaniva a ctDNA u všetkých vyšetrených pacientov, u ktorých bolo možné vyhodnotiť obe vzorky**

| Meranie | Definícia | Miera IFUM % (interval spoľahlivosti) | IFUM N |
|---|---|---|---|
| Citlivosť | Podiel nádoru M +, ktorý je M + podľa ctDNA | 65,7 (55,8; 74,7) | 105 |
| Špecifickosť | Podiel nádoru M, ktorý je M podľa ctDNA | 99,8 (99,0; 100,0) | 547 |

Tieto údaje sú v súlade s vopred naplánovanou exploračnou analýzou podskupiny Japoncov v skupine IPASS (Goto 2012). V tejto štúdii bola použitá na analýzu mutácie EGFR pomocou sady EGFR Mutation Test Kit (DxS) ctDNA získaná zo séra, nie z plazmy (N = 86). V tejto štúdii bolo citlivosť 43,1 %, špecificita 100 %.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

*Prvá línia liečby*

Randomizované klinické skúšanie IPASS vo fáze III, prvá línia, bolo hodnotené na pacientoch z Ázie[1] s pokročilým (štádium IIIB alebo IV) NSCLC, histologicky potvrdeným adenokarcinómom, ktorí boli mierni fajčiari (zanechali fajčenie pred ≥ 15 rokmi a fajčili ≤ 10 rokov) alebo nikdy nefajčili (pozri Tabuľka 3).

[1]Čína, Filipíny, Hongkong, Indonézia, Japonsko, Malajzia, Singapur, Taiwan a Thajsko.

**Tabuľka 3 – Výstupy týkajúce sa účinnosti pre gefitinib a pre karboplatinu/paklitaxel zo štúdie IPASS**

| Populácia | N | Miery objektívnej odpovede a 95 % interval spoľahlivosti pre rozdiel medzi liečbami[a] | Primárny koncový ukazovateľ Prežívanie bez progresie (PFS)[a,b] | Celkové prežívanie[a,b] |
|---|---|---|---|---|
| Celkovo | 1 217 | 43,0 % verzus 32,2 % [5,3 %; 16,1 %] | HR 0,74 [0,65; 0,85] 5,7 m verzus 5,8 m p < 0,0001 | HR 0,90 [0,79; 1,02] 18,8 m verzus 17,4 m p = 0,1087 |
| EGFR mutácia pozitívna | 261 | 71,2 % verzus 47,3 % [12,0 %; 34,9 %] | HR 0,48 [0,36; 0,64] 9,5 m verzus 6,3 m p < 0,0001 | HR 1,00 [0,76; 1,33] 21,6 m verzus 21,9 m |
| EGFR mutácia negatívna | 176 | 1,1 % verzus 23,5 % [-32,5 %; -13,3 %] | HR 2,85 [2,05; 3,98] 1,5 m verzus 5,5 m p < 0,0001 | HR 1,18 [0,86; 1,63] 11,2 m verzus 12,7 m |
| EGFR mutácia neznáma | 780 | 43,3 % verzus 29,2 % [7,3 %; 20,6 %] | HR 0,68 [0,58 až 0,81] 6,6 m verzus 5,8 m p < 0,0001 | HR 0,82 [0,70 až 0,96] 18,9 m verzus 17,2 m |

a Predstavené hodnoty platia pre gefitinib a pre karboplatinu/paklitaxel.
b Malé „m“ je hodnota mediánov v mesiacoch. Čísla v hranatých zátvorkách sú 95 % intervaly spoľahlivosti pre HR
N Počet randomizovaných pacientov.
HR Pomer rizík (pomery rizík < 1 v prospech gefitinibu)

Kvalita života bola rozdielna v závislosti od stavu mutácie EGFR. U pacientov s aktivujúcou mutáciou EGFR došlo u významne väčšieho počtu pacientov liečených gefitinibom k zlepšeniu kvality života a príznakov karcinómu pľúc v porovnaní s karboplatinou/paklitaxelem (pozri Tabuľka 4).

**Tabuľka 4 – Výstupy týkajúce sa kvality života pre gefitinib a pre karboplatinu/paklitaxel zo štúdie IPASS**

| Populácia | N | FACT L QoL – miera zlepšenia[a] % | LCS – miera zlepšenia príznakov[a] % |
|---|---|---|---|
| Celkovo | 1 151 | (48,0 % verzus 40,8 %) p = 0,0148 | (51,5 % verzus 48,5 %) p = 0,3037 |
| EGFR mutácia pozitívna | 259 | (70,2 % verzus 44,5 %) p < 0,0001 | (75,6 % verzus 53,9 %) p = 0,0003 |
| EGFR mutácia negatívna | 169 | (14,6 % verzus 36,3 %) p = 0,0021 | (20,2 % verzus 47,5 %) p = 0,0002 |

Výsledky výstupného indexu štúdie podporovali výsledky FACT L a LCS
a Predstavené hodnoty platia pre gefitinib a pre karboplatinu/paklitaxel.
N Počet pacientov, u ktorých je možné hodnotiť analýzy kvality života.

QoL Kvalita života.
FACT L Funkčné hodnotenie liečby rakoviny pľúc.
LSC Podstupnica rakoviny pľúc.

Gefitinib preukázal v štúdii IPASS vynikajúce hodnoty prežitia bez progresie ochorenia (PFS), celkovej miery odpovede (ORR), kvality života (QoL) a zmiernenie symptómov bez signifikantného rozdielu v celkovom prežívaní v porovnaní s karboplatínou/paklitaxelom u predtým neliečených pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC, ktorých nádory mali aktivujúce mutácie EGFR tyrozínkinázy.

*Pacienti s predchádzajúcou liečbou*
V randomizovanej klinickej štúdii INTEREST vo fáze III boli hodnotení pacienti s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC, ktorí najskôr podstúpili chemoterapiu na základe platiny. V celkovej populácii sa nepozoroval štatisticky signifikantný rozdiel medzi gefitinibom a docetaxelom (75 mg/m²) pokiaľ ide o celkové prežívanie, prežívaniebez progresie a mieru objektívnej odpovede (pozri Tabuľka 5).

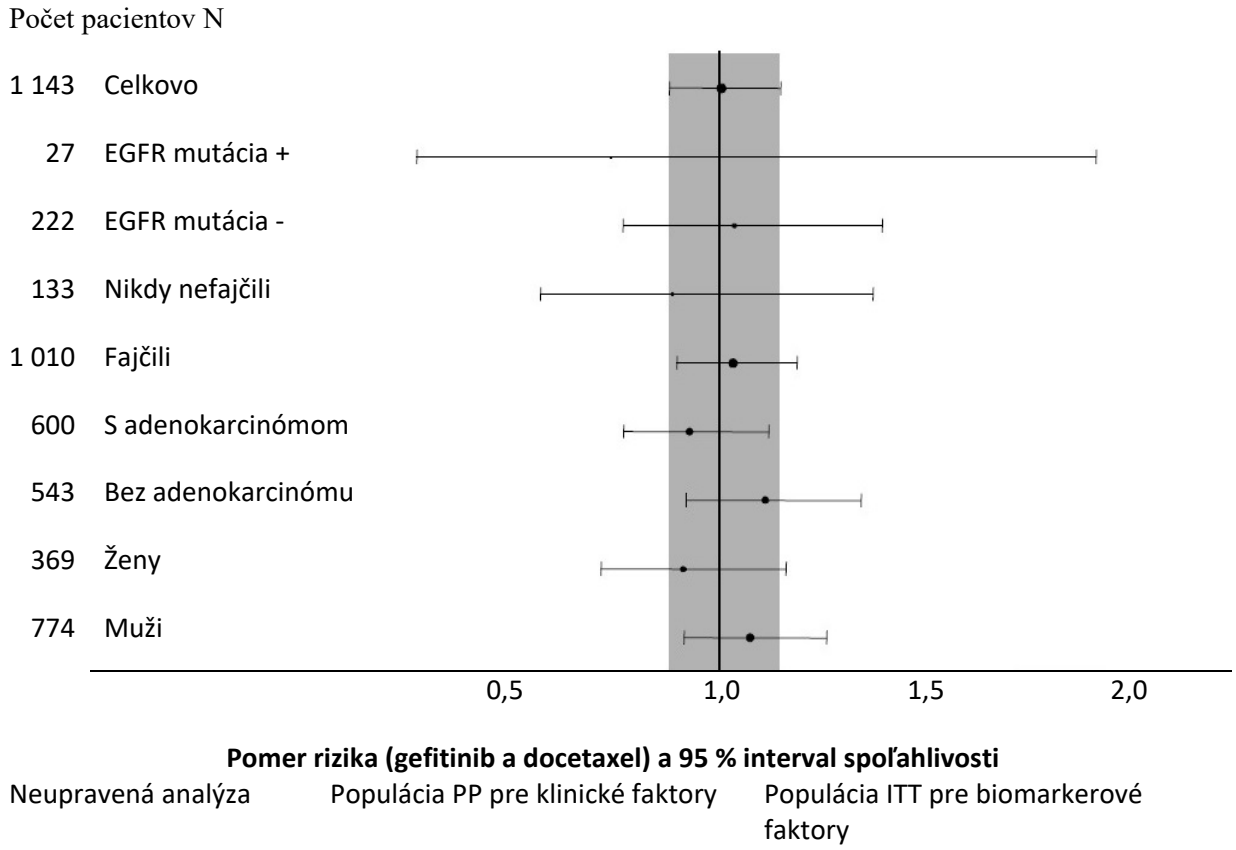
**Tabuľka 5 – Výstupy týkajúce sa účinnosti pre gefitinib verzus docetaxel zo štúdie INTEREST**

| Populácia | N | Miery objektívnej odpovede a 95 % interval spoľahlivosti pre rozdiel medzi liečbami[a] | Prežitie bez progresie ochorenia[a,b] | Primárny koncový ukazovateľ celkového prežívania[a,b] |
|---|---|---|---|---|
| Celkovo | 1 466 | 9,1 % verzus 7,6 %<br>[1,5 %; 4,5 %] | HR 1,04<br>[0,93; 1,18]<br>2,2 m verzus 2,7 m<br>p = 0,4658 | HR 1,020<br>[0,905; 1,150]<br>7,6 m<br>verzus 8,0 m<br>p = 0,7332 |
| EGFR mutácia pozitívna | 44 | 42,1 % verzus 21,1 %<br>[-8,2 %; 46,0 %] | HR 0,16<br>[0,05; 0,49]<br>7,0 m verzus 4,1 m<br>p = 0,0012 | HR 0,83<br>[0,41; 1,67]<br>14,2 m<br>verzus 16,6 m<br>p = 0,6043 |
| EGFR mutácia negatívna | 253 | 6,6 % verzus 9,8 %<br>[-10,5 %; 4,4 %] | HR 1,24<br>[0,94; 1,64]<br>1,7 m verzus 2,6 m<br>p = 0,1353 | HR 1,02<br>[0,78; 1,33]<br>6,4 m a 6,0 m<br>p = 0,9131 |
| Ázijská populáciac | 323 | 19,7 % verzus 8,7 %<br>[3,1 %; 19,2 %] | HR 0,83<br>[0,64; 1,08]<br>2,9 m verzus 2,8 m<br>p = 0,1746 | HR 1,04<br>[0,80; 1,35]<br>10,4 m<br>verzus 12,2 m<br>p = 0,7711 |
| Neázijská populácia | 1 143 | 6,2 % verzus 7,3 %<br>[4,3 %; 2,0 %] | HR 1,12<br>[0,98; 1,28]<br>2,0 m verzus 2,7 m<br>p = 0,1041 | HR 1,01<br>[0,89; 1,14]<br>6,9 m<br>verzus 6,9 m<br>p = 0,9259 |

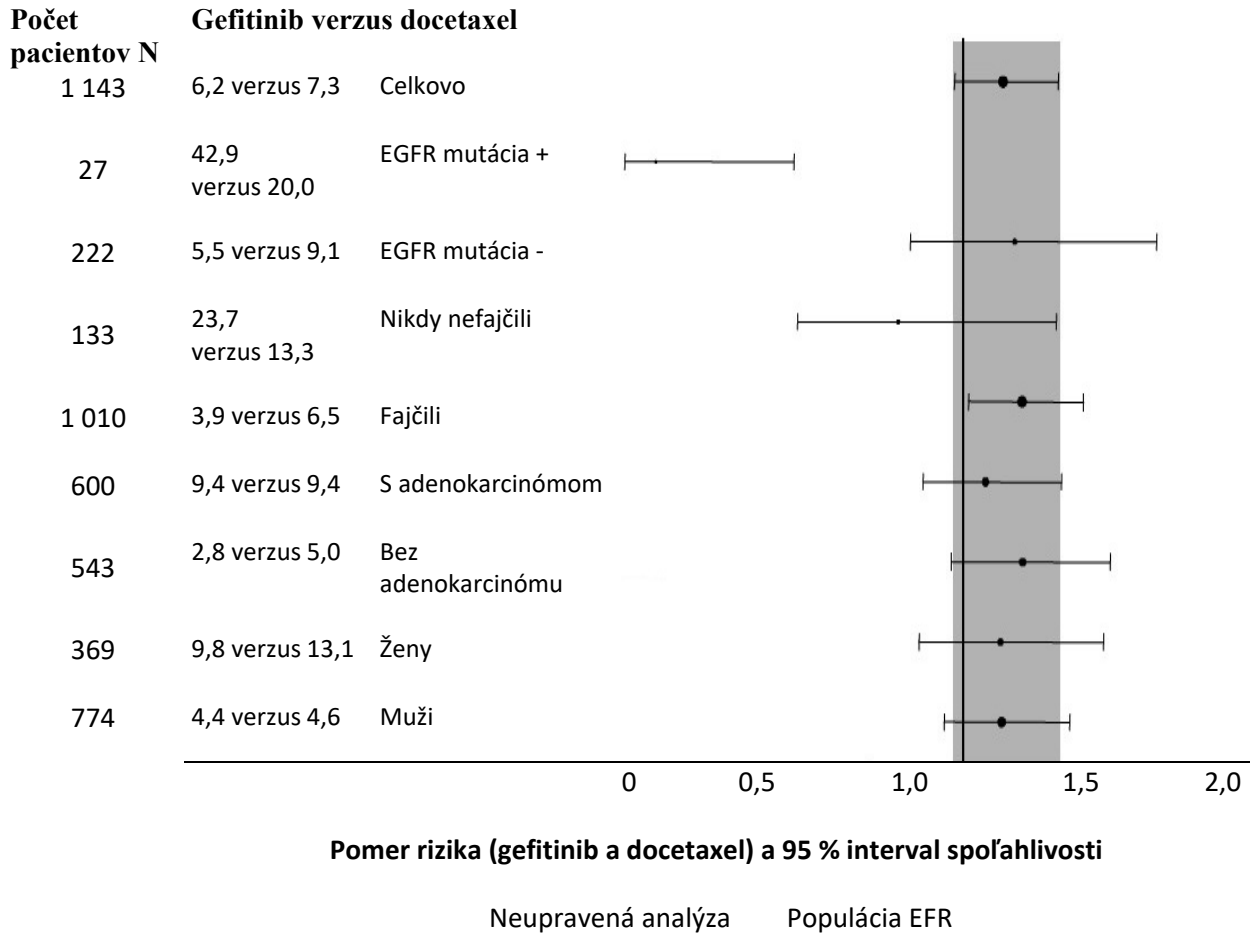
a Predstavené hodnoty platia pre gefitinib a pre docetaxel.
b Malé „m“ je hodnota mediánov v mesiacoch. Čísla v hranatých zátvorkách sú 96 % intervaly spoľahlivosti pre celkové prežívanie HR v celkovej populácii, alebo 95 % intervaly spoľahlivosti pre HR
c Interval spoľahlivosti úplne pod hranicou 1,154, ktorá nie je nevýznamná (non-inferiority margin)
N Počet randomizovaných pacientov.
HR Pomer rizík (pomery rizík < 1 v prospech gefitinibu)

**Obrázky 1 a 2 – Výstupy týkajúce sa účinnosti v podskupinách neázijských pacientov v štúdii INTEREST (počet pacientov N = počet randomizovaných pacientov)**

**Celkové prežívanie**



**Prežitie bez progresie ochorenia**




V randomizovanej klinickej štúdii ISEL vo fáze III boli hodnotení pacienti s pokročilým NSCLC najprv liečení jedným alebo dvoma režimami chemoterapie, a ktorí neodpovedali na posledný režim alebo ho netolerovali. Gefitinib a najlepšia podporná starostlivosť boli porovnávané s placebom plus najlepšia podporná starostlivosť. Gefitinib nepredĺžil prežívanie v celkovej populácii. Výsledky prežívania boli rozdielne v závislosti od stavu fajčenia a rasovej príslušnosti (pozri Tabuľka 6).

**Tabuľka 6 – Výstupy týkajúce sa účinnosti pre gefitinib a pre placebo zo štúdie ISEL**

| **Populácia** | **N** | **Miery objektívnej odpovede a 95 % interval spoľahlivosti pre rozdiel medzi liečbami[a]** | **Čas do zlyhania liečby[a,b]** | **Primárny koncový ukazovateľ celkového prežívania[a,b,c]** |
|---|---|---|---|---|
| Celkovo | 1 692 | 8,0 % verzus 1,3 %<br>[4,7 %; 8,8 %] | HR 0,82<br>[0,73; 0,92]<br>3,0 m<br>verzus 2,6 m<br>p = 0,0006 | HR 0,89<br>[0,77; 1,02]<br>5,6 m<br>verzus 5,1 m<br>p = 0,0871 |
| EGFR mutácia pozitívna | 26 | 37,5 % verzus 0 %<br>[-15,1 %; 61,4 %] | HR 0,79<br>[0,20; 3,12]<br>10,8 m<br>verzus 3,8 m<br>p = 0,7382 | HR NC<br><br>NR verzus 4,3 m |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| EGFR mutácia negatívna | 189 | 2,6 % averzus0 %<br>[5,6 %; 7,3 %] | HR 1,10<br>[0,78; 1,56]<br>2,0 m<br>verzus 2,6 m<br>p = 0,5771 | HR 1,16<br>[0,79; 1,72]<br>3,7 m<br>verzus 5,9 m<br>p = 0,4449 |
| Nikdy nefajčili | 375 | 18,1 % verzus 0 %<br>[12,3 %; 24,0 %] | HR 0,55<br>[0,42; 0,72]<br>5,6 m<br>verzus 2,8 m<br>p < 0,0001 | HR 0,67<br>[0,49; 0,92]<br>8,9 m<br>verzus 6,1 m<br>p = 0,0124 |
| Fajčili | 1 317 | 5,3 % verzus 1,6 %<br>[1,4 %; 5,7 %] | HR 0,89<br>[0,78; 1,01]<br>2,7 m<br>verzus 2,6 m<br>p = 0,0707 | HR 0,92<br>[0,79; 1,06]<br>5,0 m<br>verzus 4,9 m<br>p = 0,2420 |
| Ázijská populáciad | 342 | 12,4 % verzus 2,1 %<br>[4,0 %; 15,8 %] | HR 0,69<br>[0,52; 0,91]<br>4,4 m<br>verzus 2,2 m<br>p = 0,0084 | HR 0,66<br>[0,48; 0,91]<br>9,5 m<br>verzus 5,5 m<br>p = 0,0100 |
| Neázijská populácia | 1 350 | 6,8 % verzus 1,0 %<br>[3,5 %; 7,9 %] | HR 0,86<br>[0,76; 0,98]<br>2,9 m<br>verzus 2,7 m<br>p = 0,0197 | HR 0,92<br>[0,80; 1,07]<br>5,2 m<br>verzus 5,1 m<br>p = 0,2942 |

a Predstavené hodnoty platia pre gefitinib verzus placebo.
b Malé „m“ je hodnota mediánov v mesiacoch. Čísla v hranatých zátvorkách sú 95 % intervaly spoľahlivosti pre HR.
c Stratifikovaný logaritmický test poradí pre celkový počet. V inom prípade Coxov model pomerov rizík.
d Ázijský pôvod nezahŕňa pacientov s indickým pôvodom a odkazuje na rasový pôvod skupiny pacientov, a nie nevyhnutne na ich miesto narodenia.
N Počet randomizovaných pacientov.
NC Nevypočítané pre celkové prežívanie HR, pretože počet prípadov je príliš malý.
NR Nedosiahnuté.
HR Pomer rizík (pomery rizík < 1 v prospech gefitinibu).

Štúdia IFUM bola jednoramenná, multicentrická štúdia vykonaná u pacientov kaukazskej populácie (n = 106) s pozitívnou aktivujúcou senzibilizujúcou mutáciou EGFR u NSCLC. Táto štúdia potvrdila, že pôsobenie gefitinibu je podobné u kaukazskej a ázijskej populácie. ORR bolo podľa hodnotenia investigátora 70 % a medián PFS bol 9,7 mesiaca. Tieto údaje sú podobné tým, ktoré sú uvedené v IPASS štúdii.

*Stav mutácie EGFR a klinické charakteristiky*
Multiviariačnou analýzou u 786 pacientov kaukazskej populácie z klinických štúdií s gefitinibom* (Tabuľka 7) sa preukázalo, že klinické charakteristiky ako nefajčiar (nikdy nefajčil), histologicky preukázaný adenokarcinóm a ženské pohlavie sú nezávislými predpovedajúcimi faktormi pre prítomnosť aktivujúcej mutácie EGFR. Ázijskí pacienti mali tiež vyšší výskyt nádorov s prítomnosťou aktivujúcej mutácie EGFR.

**Tabuľka 7 – Súhrn multivariačnej logistickej regresnej analýzy na identifikáciu faktorov, ktoré nezávisle predpovedali prítomnosť mutácií EGFR u 786 pacientov kaukazskej populácie***

| Faktory, ktoré predpovedali prítomnosť mutácie EGFR | p hodnota | Rozdiely mutácie EGFR | Pozitívna prediktívna hodnota (u 9,5 % celkovej populácie je mutácia EGFR pozitívna (M+)) |
|---|---|---|---|
| Fajčiari a nefajčiari | < 0,0001 | 6,5-krát vyššia u ľudí, ktorí nikdy nefajčili, ako u tých, ktorí sú alebo boli fajčiarmi | 28/70 (40 %) nefajčiarov je M+.<br>47/716 (7 %) fajčiarov je M+. |
| Histológia | < 0,0001 | 4,4-krát vyššia v prípade adenokarcinómu,, ako v prípade iného typu karcinómu | 63/396 (16 %) pacientov s histologicky preukázaným adenokarcinómom je M+.<br>12/390 (3 %) pacientov s histologicky preukázaným iným typom karcinómu je M+. |
| Pohlavie | 0,0397 | 1,7-krát vyššia u žien ako u mužov | 40/235 (17 %) žien je M+.<br>35/551 (6 %) mužov je M+. |

*Z týchto štúdií: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia
Absorpcia gefitinibu po perorálnom podaní je pomalšia a k maximálnym koncentráciám gefitinibu v plazme dochádza obvykle 3 až 7 hodín po podaní. U pacientov s karcinómom je priemerná absolútna biologická dostupnosť 59 %. Expozícia gefitinibu nie je výrazne ovplyvnená jedlom. V klinickej štúdii u zdravých dobrovoľníkov, u ktorých bolo pH žalúdka udržiavané nad pH5, bola expozícia gefitinibu znížená o 47 %, pravdepodobne z dôvodu zhoršenej rozpustnosti gefitinibu v žalúdku (pozri časti 4.4 a 4.5).

Distribúcia
Priemerný distribučný objem gefitinibu je v ustálenom stave 1 400 l, čo naznačuje rozsiahlu distribúciu do tkanív. Väzba na bielkoviny krvnej plazmy dosahuje približne 90 %. Gefitinib sa viaže na sérový albumín a α1-kyslý glykoproteín.

*In vitro* údaje naznačujú, že gefitinib je substrátom membránového transportného proteínu Pg-p.

Biotransformácia
*In vitro* údaje naznačujú, že cytochróm CYP3A4 a CYP2D6 sú hlavnými izoenzýmami P450, podieľajúcimi sa na oxidačnom metabolizme gefitinibu.

Štúdie *in vitro* preukázali, že gefitinib má obmedzenú schopnosť inhibovať cytochróm CYP2D6. Gefitinib nevykazuje v skúškach na zvieratách žiadny účinok na indukciu enzýmov, ani signifikantnú inhibíciu (in vitro) akéhokoľvek iného enzýmu cytochrómu P450.

Gefitinib sa u ľudí extenzívne metabolizuje. Päť metabolitov bolo kompletne identifikovaných v stolici a 8 metabolitov v plazme. Hlavným identifikovaným metabolitom bol O-desmetyl gefitinib, ktorý bol 14-násobne menej účinný ako gefitinib v inhibícii EGFR stimulovaného bunkového rastu a nemal žiadny inhibičný efekt na rast nádorových buniek u myší. Nepredpokladá sa preto, že by prispieval ku klinickej aktivite gefitinibu.

V štúdii *in vitro* sa preukázalo, že tvorba O-desmetyl gefitinibu prebieha prostredníctvom cytochrómu CYP2D6. Úloha CYP2D6 v metabolickom klírens gefitinibu bola zhodnotená v klinickom skúšaní u zdravých dobrovoľníkov, genotypizovaných pre stav CYP2D6. U slabých metabolizérov neboli vyprodukované merateľné hladiny O-desmetyl gefitinibu. Hladiny expozície gefitinibu dosiahnuté u extenzívnych, ako aj slabých skupín metabolizérov mali rozličnú škálu hodnôt, ale priemerná expozícia gefitinibu bola 2-násobne vyššia v skupine slabých metabolizérov. Vyššie priemerné

expozície, ktoré by mohli byť dosiahnuté u ľudí bez aktívneho CYP2D6, môžu byť klinicky relevantné, nakoľko nežiaduce účinky súvisia s dávkou a expozíciou.

Eliminácia
Gefitinib sa vylučuje prevažne vo forme metabolitov stolicou, pričom eliminácia gefitinibu a jeho metabolitov obličkami predstavuje menej ako 40 % podanej dávky.

Celkový plazmatický klírens gefitinibu je približne 500 ml/min a stredný terminálny polčas je u onkologických pacientov 41 hodín. Podávanie gefitinibu raz denne má za následok 2- až 8-násobnú akumuláciu, pričom rovnovážne expozície sa dosahujú po 7 až 10 dávkach. Cirkulujúce plazmatické koncentrácie v ustálenom stave sa zvyčajne udržiavajú v 2 až 3-násobnom rozmedzí počas 24-hodinového dávkovacieho intervalu.

*Osobitné skupiny pacientov*
V analýzach založených na populačných farmakokinetických údajoch u onkologických pacientov nebol zistený žiadny vzťah medzi predpokladanou koncentráciou v ustálenom stave a vekom pacienta, telesnou hmotnosťou, pohlavím, etnickým pôvodom alebo klírensom kreatinínu (viac ako 20 ml/min).

*Porucha funkcie pečene*
V I. fáze otvorenej klinickej štúdie, pri ktorom sa pacientom s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene z dôvodu cirhózy (v súlade s Childovou-Pughovou klasifikáciou) podala jediná dávka gefitinibu 250 mg, bolo pozorované zvýšenie expozície vo všetkých skupinách v porovnaní so zdravou kontrolnou skupinou. Bolo pozorované priemerne 3,1-násobné zvýšenie expozície gefitinibu u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene. Nikto z pacientov nemal nádorové ochorenie, všetci mali cirhózu pečene a niektorí mali hepatitídu. Toto zvýšenie expozície môže byť klinicky relevantné, nakoľko nežiaduce skúsenosti súvisia s dávkou a expozíciou gefitinibu.

Gefitinib bol hodnotený v klinickom skúšaní zahŕňajúcom 41 pacientov so solídnymi tumormi a s normálnou funkciou pečene alebo stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene (klasifikovanou v súlade s Common Toxicity Criteria pre AST, alkalickú fosfatázu a bilirubín) v dôsledku pečeňových metastáz. Ukázalo sa, že po podávaní gefitinibu v dennej dávke 250 mg boli čas do dosiahnutia ustáleného stavu, celkový plazmatický klírens (CmaxSS) a expozícia v ustálenom stave (AUC24SS) podobné u skupiny pacientov s normálnou a stredne ťažko poškodenou funkciou pečene. Údaje zo sledovania 4 pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene z dôvodu metastáz do pečene naznačujú, že expozície v ustálenom stave sú u týchto pacientov tiež podobné ako u pacientov s normálnou funkciou pečene.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nežiaduce reakcie, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované u zvierat pri expozíciách podobných klinickým a s možným významom pre klinické použitie, boli tieto:
– korneálna epiteliálna atrofia a korneálna translucencia,
– renálna papilárna nekróza,
– hepatocelulárna nekróza a eozinofilná sínusová makrofágová infiltrácia.

Údaje z predklinických štúdií (in vitro) naznačujú, že gefitinib má schopnosť inhibovať akčný potenciál procesu repolarizácie srdca (napr. QT interval). Klinické skúsenosti nepreukázali príčinnú súvislosť medzi predĺžením QT intervalu a gefitinibom.

Zníženie fertility u samíc potkanov bolo pozorované pri dávkach 20 mg/kg/deň.

Publikované štúdie preukázali, že u geneticky modifikovaných myší, u ktorých chýbala expresia EGFR, sa prejavili vývojové defekty súvisiace s epiteliálnou nezrelosťou rôznych orgánov vrátane kože, gastrointestinálneho traktu a pľúc. Počas podávania gefitinibu potkanom počas organogenézy nebol pozorovaný žiadny účinok na embryofetálny vývoj pri najvyšších dávkach (30 mg/kg/deň). U králikov bola však pozorovaná redukcia hmotností plodov o 20 mg/kg/deň a viac. Ani u jedného

živočíšneho druhu neboli pozorované žiadne liečivom indukované malformácie. Pri podávaní potkanom počas gravidity a pôrodu v dávkach 20 mg/kg/deň bolo pozorované skrátené prežívanie mláďat.

Po perorálnom podaní gefitinibu značeného uhlíkom14 dojčiacim potkanom 14 dní po pôrode boli koncentrácie rádioaktivity v mlieku 11 až 19-krát vyššie ako v krvi.

Gefitinib nepreukázal žiadny genotoxický potenciál.

V 2-ročnej štúdii karcinogenity u potkanov sa zistilo malé, ale štatisticky signifikantné zvýšenie incidencie hepatocelulárnych adenómov u samcov aj samíc potkanov a hemangiosarkómov mezenteriálnych lymfatických uzlín u samíc potkanov len pri najvyššej dávke (10 mg/kg/deň). Počas 2-ročnej štúdie karcinogenity na myšiach boli tiež pozorované hepatocelulárne adenómy, čo dokazuje mierne zvýšenú incidenciu tohto nálezu u samcov myší pri strednej dávke a u samcov a samíc myší pri najvyššej dávke. Tieto účinky sa ukázali ako štatisticky významné u samíc myší, nie však u samcov. Pri podávaní neúčinných hladín liečiva myšiam a potkanom nebol pozorovaný žiadny rozdiel v klinickej expozícii. Klinický význam týchto nálezov nie je známy.

Výsledky štúdie in vitro fototoxicity preukázali, že gefitinib môže mať fototoxický potenciál.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety
Monohydrát laktózy
Mikrokryštalická celulóza (101)
Krospovidón (typ A)
Povidón (K30)
Nátriumlaurylsulfát
Magnéziumstearát

Obal tablety
Polyvinylalkohol (E1203)
Makrogol 4000 (E1521)
Mastenec (E553b)
Oxid titaničitý (E171)
Oxid železitý červený (E172)
Oxid železitý žltý (E172)

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/hliníkový blister v škatuliach s obsahom 30 filmom obalených tabliet.

PVC/PVDC/hliníkový perforovaný blister s jednotlivými dávkami, v škatuliach s obsahom 30 x 1 filmom obalených tabliet.

Blistre môžu byť balené do hliníkových vreciek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. septembra 2018
Dátum posledného predĺženia registrácie:

## 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

# PRÍLOHA II

**A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

**B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

**C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

## B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (PSURs)**

Požiadavky na predloženie PSURs tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

# A. OZNAČENIE OBALU

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA**

## 1. NÁZOV LIEKU

Gefitinib Mylan 250 mg filmom obalené tablety
gefitinib

## 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 250 mg gefitinibu.

## 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

## 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet
30 × 1 filmom obalená tableta

## 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

## 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

## 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

## 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

## 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

## 10. ŠPECIÁLNE OPATRENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

## 11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## 12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

## 13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

## 14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## 15. POKYNY NA POUŽITIE

## 16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

gefitinib mylan 250 mg

## 17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

## 18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VRECKO**

## 1. NÁZOV LIEKU

Gefitinib Mylan 250 mg filmom obalené tablety
gefitinib

## 2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Mylan Pharmaceuticals Limited

## 3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

## 4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

## 5. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

## 1. NÁZOV LIEKU

Gefitinib Mylan 250 mg filmom obalené tablety
gefitinib

## 2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Mylan Pharmaceuticals Limited

## 3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

## 4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

## 5. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER S PERFORÁCIOU, UMOŽŇUJÚCI ODDELENIE JEDNOTLIVEJ DÁVKY**

## 1. NÁZOV LIEKU

Gefitinib Mylan 250 mg tablety
gefitinib

## 2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Mylan Pharmaceuticals Limited

## 3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

## 4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

## 5. INÉ

## B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

**Písomná informácia pre používateľa**

**Gefitinib Mylan 250 mg filmom obalené tablety**
gefitinib

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**
1. Čo je Gefitinib Mylan a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Gefitinib Mylan
3. Ako užívať Gefitinib Mylan
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Gefitinib Mylan
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

## 1. Čo je Gefitinib Mylan a na čo sa používa

Gefitinib Mylan obsahuje liečivo gefitinib, ktorý blokuje bielkovinu nazývanú „receptor epidermálneho rastového faktora“ (EGFR). Táto bielkovina sa zúčastňuje na raste a šírení nádorových buniek.

Gefitinib Mylan sa používa na liečbu dospelých s nemalobunkovým karcinómom pľúc. Toto nádorové ochorenie postihuje zhubnými nádorovými bunkami pľúca.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Gefitinib Mylan

**Neužívajte Gefitinib Mylan:**
- ak ste alergický (precitlivený) na gefitinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak dojčíte.

**Upozornenia a opatrenia**
Predtým, ako začnete užívať Gefitinib Mylan, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika
- ak máte alebo ste mali akékoľvek iné ťažkosti s pľúcami. Niektoré pľúcne ochorenia sa môžu počas liečby Gefitinibom Mylan zhoršiť.
- ak máte alebo ste mali problémy s pečeňou.
- ak máte alebo ste mali problémy so žalúdkom (gastrointestinálna perforácia).

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás počas užívania tohto lieku vyskytne dehydratácia alebo problémy s očami (pozri časť 4).

**Deti a dospievajúci**
Gefitinib Mylan nie je určený na použitie u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

**Iné lieky a Gefitinib Mylan**
Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Informujte svojho lekára alebo lekárnika predovšetkým vtedy, keď užívate niektoré z nasledujúcich liekov, pretože môžu ovplyvniť spôsob ako gefitinib účinkuje:
– Fenytoín alebo karbamazepín (na liečbu epilepsie).
– Rifampicín (na liečbu tuberkulózy).
– Itrakonazol (na liečbu hubových infekcií).
– Barbituráty (lieky používané pri problémoch so spánkom).
– Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (Hypericum perforatum, používaný na liečbu depresie a úzkosti).
– Inhibítory protónovej pumpy, H2-antagonisty a antacidá (na liečbu žalúdkových vredov, porúch trávenia, pálenia záhy a na zníženie žalúdkovej kyseliny).
– Warfarín (takzvané perorálne antikoagulans, na prevenciu vzniku krvných zrazenín). Ak užívate liek, ktorý obsahuje toto liečivo, váš lekár vám môže robiť krvné testy častejšie.

Ak sa vás týka čokoľvek z vyššie spomenutého alebo máte pochybnosti, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Gefitinib Mylan.

**Tehotenstvo a dojčenie**
Ak ste tehotná, ak môžete otehotnieť alebo ak dojčíte, poraďte sa so svojím lekárom.

Počas liečby týmto liekom sa odporúča vyhnúť sa tehotenstvu, pretože Gefitinib Mylan môže poškodiť vaše dieťa.

Neužívajte Gefitinib Mylan počas dojčenia. Je to kvôli bezpečnosti vášho dieťaťa.

**Vedenie vozidiel a obsluha strojov**
Počas užívania tohto lieku môžete pociťovať slabosť. Ak pociťujete slabosť, neveďte motorové vozidlo ani neobsluhujte nástroje alebo stroje.

**Gefitinib Mylan obsahuje laktózu**
Ak vám váš lekár povedal, že trpíte neznášanlivosťou niektorých cukrov, poraďte sa s ním predtým, ako začnete tento liek užívať.

**Gefitinib Mylan obsahuje sodík**
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## 3. Ako užívať Gefitinib Mylan

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

- Odporúčaná dávka je jedna 250 mg tableta denne.
- Užívajte tabletu každý deň v približne rovnakom čase.
- Tabletu treba prehltnúť s trochou vody, s jedlom alebo bez jedla.
- Neužívajte antacidá (lieky na zníženie hladiny kyseliny v žalúdku) 2 hodiny pred alebo 1 hodinu po užití Gefitinibu Mylan.

Ak máte problémy s prehltnutím tablety, rozpustite ju v polovici pohára nesýtenej (neperlivej) vody. Nepoužívajte žiadne iné tekutiny. Tabletu nedrvte. Miešajte, pokiaľ sa tableta nerozpustí. Môže to trvať až 20 minút. Tekutinu potom ihneď vypite.
Aby ste sa ubezpečili, že ste užili všetok liek, dobre opláchnite pohár polovicou pohára vody a vypite.

**Ak užijete viac Gefitinibu Mylan, ako máte**
Ak ste užili viac tabliet, ako ste mali, ihneď sa poraďte s lekárom alebo lekárnikom.

**Ak zabudnete užiť Gefitinib Mylan**
Čo treba robiť v prípade, že zabudnete užiť tabletu, závisí od toho koľko času ostáva do užitia ďalšej dávky.
- Ak do času užitia ďalšej dávky ostáva 12 hodín alebo viac: užite vynechanú tabletu hneď, ako si spomeniete. Nasledujúcu dávku potom užite vo zvyčajnom čase.
- Ak do času užitia ďalšej dávky ostáva menej ako 12 hodín: vynechajte zabudnutú tabletu. Nasledujúcu tabletu potom užite vo zvyčajnom čase.

Neužívajte dvojnásobnú dávku (dve tablety naraz), aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Okamžite kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás objaví akýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov – možno budete potrebovať neodkladné lekárske ošetrenie:**
- Alergická reakcia (časté), predovšetkým ak príznaky zahŕňajú opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla, sťažené prehĺtanie, žihľavku, vyrážku a ťažkosti s dýchaním.
- Ťažká dušnosť alebo náhle zhoršenie dušnosti, ktoré môže byť sprevádzané kašľom alebo horúčkou. Môže to znamenať, že máte zápal pľúc, nazývaný „intersticiálna pľúcna choroba“. Tento vedľajší účinok sa môže vyskytnúť približne u 1 zo 100 pacientov užívajúcich gefitinib a môže byť život ohrozujúci.
- Závažné kožné reakcie (zriedkavé), ktoré postihujú veľké plochy tela. Príznaky môžu zahŕňať sčervenanie, bolesť, vredy, pľuzgiere a odlupovanie kože. Postihnuté môžu byť aj pery, nos, oči a pohlavné orgány.
- Dehydratácia/odvodnenie (časté) spôsobená dlhotrvajúcou alebo ťažkou hnačkou, vracaním, nevoľnosťou alebo stratou chuti do jedla.
- Očné problémy (menej časté) ako sú bolesť, začervenanie, slziace oči, citlivosť na svetlo, zmena zraku alebo vrastajúce mihalnice. Môže to znamenať, že máte vred na povrchu oka (na rohovke).

**Informujte svojho lekára ihneď ako to bude možné, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:**

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)
- Hnačka.
- Vracanie.
- Nevoľnosť.
- Kožné reakcie, ako sú vyrážky podobné akné, niekedy svrbivé so suchou a/alebo popraskanou kožou.
- Strata chuti do jedla.
- Slabosť.
- Sucho v ústach alebo začervenaná a boľavá sliznica úst.
- Zvýšenie hladín pečeňového enzýmu nazývaného alanínaminotrasferáza v krvnom teste; pokiaľ je príliš vysoká, môže vám lekár povedať, aby ste prestali užívať tento liek.

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)
- Sucho v ústach.
- Suché, začervenané alebo svrbiace oči.
- Začervenanie a bolestivosť očných viečok.
- Problémy s nechtami.
- Vypadávanie vlasov.
- Horúčka.
- Krvácanie (napr. krvácanie z nosa alebo krv v moči).
- Bielkovina v moči (preukázaná močovým testom).

- Zvýšenie hladiny bilirubínu a iného pečeňového enzýmu nazývaného aspartátamonitransferáza v krvnom teste; pokiaľ sú príliš vysoké, môže vám lekár povedať, aby ste prestali užívať tento liek.
- Zvýšenie hladiny kreatinínu v krvnom teste (súvisí s funkciou obličiek).
- Cystitída (pálenie pri močení a častá, naliehavá potreba močiť).

**Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)
- Zápal pankreasu. Prejavuje sa veľmi silnou bolesťou v hornej časti brucha, silnou nevoľnosťou a vracaním.
- Zápal pečene. Príznaky môžu zahŕňať všeobecný pocit slabosti s alebo bez možnej žltačky (zožltnutie kože a očí). Tento nežiaduci účinok je menej častý, ale niektorí pacienti na to zomreli.
- Prederavenie (perforácia) gastrointestinálneho traktu.
- Kožná reakcia na dlaniach a chodidlách vrátane brnenia, necitlivosti, bolesti, opuchu alebo začervenania (známa ako palmárno-plantárny erytrodyzestetický syndróm alebo syndróm ruka-noha).

**Zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)
- Zápal krvných ciev v koži. Vzhľadom sa to môže podobať modrinám alebo plochám neblednúcej vyrážky na koži.
- Krvácavý zápal močového mechúra (pálenie pri močení a častá, naliehavá potreba močiť s prímesou krvi v moči).

**Hlásenie vedľajších účinkov**
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Gefitinib Mylan

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuli alebo vrecku po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

**Čo Gefitinib Mylan obsahuje**
- Liečivo je gefitinib. Každá filmom obalená tableta obsahuje 250 mg gefitinibu.
- Ďalšie zložky v jadre tablety sú monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza (101), krospovidón (typ A), povidón (K30), nátriumlaurylsulfát, magnéziumstearát. Obal tablety obsahuje polyvinylalkohol (E1203), makrogol 4000 (E1521), mastenec (E553b), oxid titaničitý (E171), oxid železitý červený (E172), oxid železitý žltý (E172).

**Ako vyzerá Gefitinib Mylan a obsah balenia**
Tablety Gefitinib Mylan sú hnedé okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety veľkosti približne 11,1 mm × 5,6 mm. Na jednej strane majú označenie „250“ a na druhej strane sú bez označenia.

Dodáva sa v PVC/PVDC/hliníkových blistroch v baleniach po 30 filmom obalených tabliet alebo v PVC/PVDC/hliníkových perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami, v baleniach po 30 x 1 filmom obalených tabliet. Blistre môžu byť balené do hliníkových vreciek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**
Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Írsko

**Výrobca**
Ardena Pamplona S.L.
Poligono Mocholi, C/Noáin, nº1
31110 Noáin (Navarra)
Španielsko

**Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:**

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

**Danmark**
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

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

**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

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

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

**Norge**
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**
Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**
Viatris Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

**France**
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

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

**Ireland**
Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**
Icepharma hf.
Simi: +354 540 8000

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

**Κύπρος**
Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**
Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

**Österreich**
Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

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

**Portugal**
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

**România**
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**
Viatris AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: http://www.ema.europa.eu.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.