

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Gefitinib Mylan 250 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg gefinitiba.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 161 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Rjave, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete velikosti približno 11,1 mm × 5,6 mm z oznako "250" na eni strani in brez oznak na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Gefitinib Mylan je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom z aktivacijskimi mutacijami EGFR TK (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Gefitinib Mylan mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Odmerjanje

Priporočeno odmerjanje zdravila Gefitinib Mylan je ena 250 mg tableta enkrat na dan. Če bolnik pozabi vzeti odmerek, ga mora vzeti, čim se spomni. Če je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur, bolnik ne sme vzeti pozabljenega odmerka. Bolnik ne sme vzeti dvojnega odmerka (dveh odmerkov ob istem času), da bi nadomestil pozabljeni odmerek.

Slabi presnavljalci s CYP2D6

Bolniki, ki imajo genotip slabih presnavljalcev s CYP2D6, ne potrebujejo specifične prilagoditve odmerka, vendar jih je treba natančno kontrolirati glede neželenih učinkov (glejte poglavje 5.2).

Prilagoditev odmerka zaradi toksičnih učinkov

Pri bolnikih, ki imajo drisko in jo slabo prenašajo, ali imajo neželene učinke na koži, je stanje mogoče uspešno obvladati s kratko (do 14-dnevno) prekinitvijo zdravljenja, ki ji sledi ponovna uvedba odmerka 250 mg (glejte poglavje 4.8). Bolnikom, ki po prekinitvi zdravljenja zdravila ne prenesejo, je treba gefitinib ukiniti in razmisliti o drugačnem zdravljenju.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Gefitinib Mylan pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni. Gefitinib ni namenjen za uporabo pri indikaciji nedrobnocelični pljučni rak v pediatrični populaciji.

Okvara jeter

Bolniki z zmerno do hudo okvaro jeter (stopnja B ali C po Child-Pughu) imajo zaradi ciroze večjo koncentracijo gefitiniba v plazmi. Takšne bolnike je treba natančno kontrolirati glede neželenih učinkov. Koncentracija v plazmi ni bila povečana pri bolnikih z zvišano aspartat transaminazo (AST), alkalno fosfatazo ali bilirubinom zaradi jetrnih metastaz (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Odmerka ni treba prilagoditi bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic, ki imajo očistek kreatinina > 20 ml/min. Za bolnike z očistkom kreatinina ≤ 20 ml/min je le malo podatkov, zato je pri njih potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Starejši

Odmerka ni treba prilagoditi glede na starost (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Zdravilo Gefitinib Mylan se uporablja peroralno. Tableto je mogoče vzeti s hrano ali brez nje, vsak dan ob približno istem času.

Tableto lahko bolnik pogoltne celo, z nekaj vode, če pa uporaba celih tablet ni mogoča, se jih lahko da v obliki disperzije v (negazirani) vodi. Uporabljena ne sme biti nobena druga tekočina.

Tableto je treba dati v pol kozarca vode za pitje, ne da bi jo zdrobili. Vsebino je treba občasno premešati, dokler se tableta ne razpusti (to lahko traja do 20 minut). Disperzijo je treba popiti takoj, ko se tableta razpusti (tj. v 60 minutah). Kozarec je treba splakniti z vodo in vsebino popiti. Disperzijo je mogoče dati po nazogastrični ali gastrostomijski sondi.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ko presojate o uporabi zdravila Gefitinib Mylan za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka, je pomembno, da pri vseh bolnikih poskusite določiti mutacijo EGFR tumorskega tkiva. Če vzorca tumorja ni mogoče oceniti, se lahko uporabi tumorska DNK v obtoku (ctDNK – cirkulirajoča tumorska DNK), dobljena iz krvi (plazme).

Za določanje EGFR mutacije tumorjev ali ctDNK je treba uporabiti robustne, zanesljive in občutljive preiskave z dokazano uporabnostjo, da bi se izognili lažno negativnim ali lažno pozitivnim rezultatom (glejte poglavje 5.1).

Intersticijska bolezen pljuč (IBP)

Pri 1,3 % bolnikov, ki so dobivali gefitinib, so opazili intersticijsko bolezen pljuč (IBP). Ta se lahko pojavi akutno in je bila v nekaterih primerih smrtna (glejte poglavje 4.8). Če se bolniku poslabšajo dihalni simptomi, npr. dispneja, kašelj in zvišana telesna temperatura, morate zdravljenje z zdravilom Gefitinib Mylan prekiniti in bolnika takoj preiskati. Če je potrjena IBP, morate terapijo z zdravilom Gefitinib Mylan končati in bolnika ustrezno zdraviti.

Japonska farmakoepidemiološka študija primerov s kontrolami je zajela 3159 bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki so dobivali gefitinib ali kemoterapijo. Bolnike so spremljali do 12 tednov. Kot dejavnike tveganja za nastanek IBP (ne glede na to, ali je bolnik dobival gefitinib ali kemoterapijo) so ugotovili: kajenje, slab zmogljivostni status (zmogljivostni status ≥ 2), računalniško-

tomografske (CT) znake zmanjšanja normalnih pljuč ($\leq 50\%$), nedavno postavljeno (< 6 mesecev) diagnozo nedrobnoceličnega raka pljuč, že prej obstoječo IBP, višjo starost (≥ 55 let) in sočasno bolezen srca. Večje tveganje za IBP so med uporabo gefitiniba v primerjavi s kemoterapijo ugotovili predvsem v prvih 4 tednih zdravljenja (korigirano razmerje obetov 3,8; 95 % IZ od 1,9 do 7,7); pozneje se je relativno tveganje zmanjšalo (korigirano razmerje obetov 2,5; 95 % IZ od 1,1 do 5,8). Med bolniki, ki se jim je med zdravljenjem z gefitinibom ali kemoterapijo pojavila IBP, je bilo tveganje umrljivosti večje, če so imeli naslednje dejavnike tveganja: kajenje, računalniško-tomografske znake zmanjšanja normalnih pljuč ($\leq 50\%$), že prej obstoječo IBP, višjo starost (≥ 65 let) in obsežne predele, adherentne plevri ($\geq 50\%$).

Hepatotoksičnost in okvara jeter

Opažene so bile nepravilnosti testov jetrnih funkcij (vključno z zvišanjem alanin-aminotransferaze, aspartat-aminotransferaze, bilirubina), ki so se občasno pokazale kot hepatitis (glejte poglavje 4.8). Opisani so bili posamezni primeri odpovedi jeter; nekateri so se končali s smrtjo. Zato so priporočljive redne kontrole delovanja jeter. V primeru blagih do zmernih sprememb v delovanju jeter je treba gefitinib uporabljati previdno. Če so spremembe hude, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Ugotovljeno je, da okvara delovanja jeter zaradi ciroze zveča koncentracijo gefitiniba v plazmi (glejte poglavje 5.2).

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Induktorji CYP3A4 lahko povečajo presnovo gefitiniba in zmanjšajo njegovo koncentracijo v plazmi. Zato lahko sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 (npr. fenitoina, karbamazepina, rifampicina, barbituratov ali zdravil rastlinskega izvora, ki vsebujejo svetljanževko/*Hypericum perforatum*) zmanjša učinkovitost zdravljenja in se ji je treba izogniti (glejte poglavje 4.5).

Pri posameznih bolnikih, ki imajo genotip slabih presnavljalcev s CYP2D6, lahko zdravljenje z močnim zaviralcem CYP3A4 poveča koncentracijo gefitiniba v plazmi. Na začetku zdravljenja z zaviralcem CYP3A4 je treba bolnike natančno kontrolirati glede neželenih učinkov gefitiniba (glejte poglavje 4.5).

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali varfarin skupaj z gefitinibom, so se pojavili zvišanje internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) in/ali krvavitve (glejte poglavje 4.5). Bolnike, ki sočasno jemljejo varfarin in gefitinib, morate redno kontrolirati glede sprememb protrombinskega časa (PT) ali INR.

Zdravila, ki občutno in dolgotrajno zvišajo pH v želodcu npr. zaviralci protonske črpalke in antagonisti H_2 , lahko zmanjšajo biološko uporabnost gefitiniba in njegovo koncentracijo v plazmi in tako zmanjšajo učinkovitost. Redno jemanje antacidov, uporabljenih blizu časa jemanja gefitiniba, ima lahko podoben učinek (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Podatki kliničnih študij II. faze, v katerih so sočasno uporabljali gefitinib in vinorelbin, kažejo, da lahko gefitinib poslabša nevtropenični učinek vinorelbina.

Laktoza

Zdravilo Gefitinib Mylan vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Dodatni previdnostni ukrepi

Bolnikom naročite, da morajo takoj poiskati zdravniško pomoč, če se jim pojavijo huda ali dolgotrajna driska, navzea, bruhanje ali anoreksija, ker lahko vse te posredno povzročijo dehidracijo. Te simptome je treba obvladati, kot je klinično indicirano (glejte poglavje 4.8).

Bolnike z znaki in simptomi, ki kažejo na keratitis, kot so akutni simptomi ali poslabšanja: vnetje oči, solzenje, občutljivost na svetlobo, zamegljen vid, boleče in/ali rdeče oči, je treba takoj napotiti k oftalmologu.

Če je potrjena diagnoza ulcerozni keratitis, je potrebno prekiniti zdravljenje z gefitinibom, v primeru, da simptomi ne prenehajo ali če se simptomi po ponovni uporabi gefitiniba ponovijo, pa je potrebno razmisliti o ukinitvi zdravljenja.

V študiji I./II. faze so raziskovali uporabo gefitiniba in obsevanja pri pediatričnih bolnikih z na novo diagnosticiranim gliomom možganskega debla ali nepopolno resekiranim supratentorijskim malignim gliomom. Med 45 vključenimi bolniki so zabeležili 4 primere krvavitve v osrednje živčevje (od teh je bil 1 smrten). V študiji gefitiniba samega so poročali o še enem primeru krvavitve v osrednje živčevje pri otroku z ependimomom. Pri odraslih bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki dobivajo gefitinib, niso ugotovili povečanega tveganja za možgansko krvavitev.

Opisani so bili posamezni primeri gastrointestinalne perforacije pri bolnikih, ki jemljejo gefitinib. V večini primerov je to povezano z obstoječimi dejavniki tveganja, npr. sočasnim jemanjem zdravil, kot so steroidi ali NSAID, anamnezo gastrointestinalnih razjed, starostjo, kajenjem, metastazami na črevesu na mestih perforacije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Gefitinib se pretežno presnovi prek izoenzima CYP3A4 citokroma P450, pa tudi prek izoenzima CYP2D6.

Učinkovine, ki lahko povečajo koncentracijo gefitiniba v plazmi

Študije *in vitro* so pokazale, da je gefitinib substrat p-glikoproteina (Pgp). Razpoložljivi podatki ne kažejo kliničnih posledic tega izsledka *in vitro*.

Snovi, ki zavirajo CYP3A4, lahko zmanjšajo očistek gefitiniba. Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ketokonazola, posakonazola, vorikonazola, zaviralcev proteaz, klaritromicina, telitromicina) lahko poveča koncentracijo gefitiniba v plazmi. Povečanje bi lahko bilo klinično pomembno, ker so neželeni učinki povezani z odmerkom in izpostavljenostjo. Povečanje je lahko izrazitejše pri bolnikih, ki imajo genotip slabih presnavljalcev s CYP2D6. Predhodno zdravljenje z itakonazolom (močnim zaviralcem CYP3A4) je pri zdravih prostovoljcih povečalo povprečno AUC gefitiniba za 80 %. Med sočasnim zdravljenjem z močnimi zaviralci CYP3A4 je bolnike treba natančno kontrolirati glede neželenih učinkov gefitiniba.

Podatkov o sočasnem zdravljenju z zaviralci CYP2D6 ni, toda močni zaviralci tega encima lahko pri izrazitih presnavljalcih s CYP2D6 povečajo koncentracijo gefitiniba v plazmi za približno 2-krat (glejte poglavje 5.2). V primeru uvedbe sočasnega zdravljenja z močnim zaviralcem CYP2D6 je treba bolnike natančno kontrolirati glede neželenih učinkov.

Učinkovine, ki lahko zmanjšajo koncentracijo gefitiniba v plazmi

Snovi, ki inducirajo CYP3A4, lahko povečajo presnovo in zmanjšajo koncentracijo gefitiniba v plazmi ter tako zmanjšajo učinkovitost gefitiniba. Sočasni uporabi zdravil, ki inducirajo CYP3A4 (npr. fenitoina, karbamazepina, rifampicina, barbituratov ali šentjanževke – *Hypericum perforatum*), se je treba izogniti. Predhodno zdravljenje z rifampicinom (močnim induktorjem CYP3A4) je pri zdravih prostovoljcih zmanjšalo povprečno AUC gefitiniba za 83 % (glejte poglavje 4.4).

Snovi, ki občutno in dolgotrajno zvišajo pH v želodcu, lahko zmanjšajo koncentracijo gefitiniba v plazmi in tako zmanjšajo učinkovitost gefitiniba. Veliki odmerki kratkodelujočih antacidov, uporabljenih blizu časa jemanja gefitiniba, imajo lahko podoben učinek. Sočasna uporaba gefitiniba z ranitidinom v odmerku, ki je dolgotrajno zvišal pH v želodcu ≥ 5 , je pri zdravih prostovoljcih zmanjšala povprečno AUC gefitiniba za 47 % (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Učinkovine, katerih koncentracijo v plazmi lahko spremeni gefitinib

Študije *in vitro* so pokazale omejen potencial gefitiniba za zaviranje CYP2D6. V eni klinični študiji pri bolnikih so gefitinib uporabljali hkrati z metoprololom (ki je substrat CYP2D6). To je povzročilo 35 % povečanje izpostavljenosti metoprololu. Takšno povečanje bi lahko bilo pomembno pri substratih CYP2D6, ki imajo ozek terapevtski indeks. Če razmišljate o sočasni uporabi substratov CYP2D6 v kombinaciji z gefitinibom, morate razmisliti o prilagoditvi odmerka substrata CYP2D6, zlasti pri zdravilih, ki imajo ozko terapevtsko okno.

Gefitinib *in vitro* zavre transportno beljakovino BCRP, vendar klinični pomen tega ni znan.

Druge možne interakcije

Pri nekaterih bolnikih, ki so sočasno jemali varfarin, so se pojavili zvišanje INR in/ali krvavitve (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem ne zanosijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi gefitiniba pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano. Zdravila Gefitinib Mylan se ne sme uporabljati med nosečnostjo, če ni zares nujno.

Dojenje

Ni znano, ali se gefitinib pri človeku izloča v materino mleko. Gefitinib in njegovi presnovki se kopičijo v mleku doječih podgan (glejte poglavje 5.3). Gefitinib je med obdobjem dojenja kontraindiciran, zato je treba med zdravljenjem z gefitinibom dojenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Med zdravljenjem z gefitinibom so poročali o asteniji. Zato morajo biti bolniki, ki se jim pojavi ta simptom, previdni, če vozijo ali upravljajo stroje.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kumulativnem naboru podatkov kliničnih študij III. faze ISEL, INTEREST in IPASS (2462 bolnikov, zdravljenih z gefitinibom) so bili najpogostejše opisani neželeni učinki, ki so se pojavili pri več kot 20 % bolnikov, driska in kožne reakcije (vključno z izpuščajem, aknami, suho kožo in srbenjem). Neželeni učinki se ponavadi pojavijo prvi mesec zdravljenja in so praviloma reverzibilni. Približno 8 % bolnikov je imelo hude neželene učinke (3. ali 4. stopnja po skupnih merilih toksičnosti [common toxicity criteria], CTC).

Približno 3 % bolnikov je zaradi neželenih učinkov prenehalo z zdravljenjem.

Intersticijska bolezen pljuč (IBP) se je pojavila pri 1,3 % bolnikov in je bila pogosto huda (3.–4. stopnja po CTC). Poročali so o primerih s smrtnim izidom.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Varnostne značilnosti, prikazane v preglednici 1, temeljijo na programu kliničnega razvoja gefitiniba in pomarketiških izkušnjah. Neželeni učinki so v preglednici 1, kjer je mogoče, razvrščeni po kategorijah pogostnosti na podlagi incidence primerljivih poročil o neželenih učinkih v kumulativnem naboru podatkov kliničnih študijah III. faze ISEL, INTEREST in IPASS (2462 bolnikov, zdravljenih z gefitinibom).

Neželeni učinki so po pogostnosti opredeljeni kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 – Neželeni učinki

Neželeni učinki po organskem sistemu in pogostnosti		
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosti	Anoreksija, blaga do zmerna (1. ali 2. stopnja po CTC)
Očesne bolezni	Pogosti	Konjunktivitis, blefaritis in suho oko*, v glavnem blagi (1. stopnja po CTC)
	Občasni	Erozija roženice, reverzibilna in včasih povezana z aberantno rastjo trepalnic Keratitis (0,12 %)
Žilne bolezni	Pogosti	Krvavitev, npr. epistaksa in hematurija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	Intersticijska bolezen pljuč (1,3 %), pogosto huda (3.– 4. stopnja po CTC). Opisani so bili primeri s smrtnim izidom.
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	Driska, v glavnem blaga ali zmerna (1. ali 2. stopnja po CTC)
		Bruhanje, v glavnem blago ali zmerno (1. ali 2. stopnja po CTC)
		Navzea, v glavnem blaga (1. stopnja po CTC)
		Stomatitis, pretežno blagi (1. stopnja po CTC)
	Pogosti	Dehidracija zaradi driske, navzee, bruhanja ali anoreksije Suha usta*, pretežno blaga (1. stopnja po CTC)
	Občasni	Pankreatitis Gastrointestinalna perforacija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Zelo pogosti	Zvišanje alanin-aminotransferaze, v glavnem blago do zmerno
	Pogosti	Zvišanje aspartat-aminotransferaze, v glavnem blago do zmerno Zvišanje celokupnega bilirubina, v glavnem blago do zmerno
	Občasni	Hepatitis**
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	Kožne reakcije, v glavnem blage ali zmerne (1. ali 2. stopnja po CTC), pustulozen izpuščaj, včasih srbeč s suho kožo, vključno s fisurami na koži, na eritematozni podlagi
	Pogosti	Bolezni nohtov Alopecija
		Alergijske reakcije (1,1 %), vključno z angioedemom in urtikarijo
	Občasni	Sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije
	Redki	Bulozne spremembe, vključno s toksično epidermalno nekrolizo, Stevens-Johnsonovim sindromom in multiformnim eritemom Kožni vaskulitis
Bolezni sečil	Pogosti	Asimptomatsko laboratorijsko zvišanje kreatinina v krvi Proteinurija Cistitis
		Hemoragični cistitis
	Redki	

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	Astenija, pretežno blaga (1. stopnja po CTC)
	Pogosti	Pireksija

Pogostnost neželenih učinkov v zvezi z nenormalnimi laboratorijskimi vrednostmi temelji na bolnikih, ki so se jim ustrezni laboratorijski parametri v primerjavi z izhodiščem spremenili za 2 ali več stopenj po CTC.

* Ta neželeni učinek lahko spremlja druga suha stanja (predvsem kožne reakcije), ki so jih opazili med uporabo gefitiniba.

** To vključuje posamezne primere odpovedi jeter, od katerih so se nekateri končali s smrtjo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Intersticijska bolezen pljuč (IBP)

V študiji INTEREST je bila incidenca učinkov tipa IBP 1,4 % (10 bolnikov) v skupini z gefitinibom in 1,1 % (8 bolnikov) v skupini z docetakselom. En dogodek tipa IBP je bil smrten; pojavil se je pri bolniku, ki je dobival gefitinib.

V študiji ISEL je incidenca učinkov tipa IBP v celotni populaciji, v obeh terapevtskih krakih znašala približno 1 %. Večina učinkov tipa IBP je bila zabeležena pri bolnikih azijske etnične pripadnosti. Incidenca IBP je bila med bolniki azijske etnične pripadnosti, ki so dobivali gefitinib, približno 3 %, in pri tistih, ki so dobivali placebo, približno 4 %. En dogodek tipa IBP je bil smrten; pojavil se je pri bolniku, ki je dobival placebo.

V japonski spremljevalni študiji 3350 bolnikov po začetku trženja je bil delež učinkov tipa IBP med prejemniki gefitiniba 5,8 %. Delež dogodkov tipa IBP s smrtnim izidom je bil 38,6 %.

Odperti klinični študiji III. faze (IPASS) je primerjalo zdravljenje z gefitinibom in dvotirno kemoterapijo s karboplatinom/paklitakselom kot zdravljenje prve linije pri 1217 izbranih bolnikih z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom v Aziji. Incidenca učinkov tipa IBP je bila 2,6 % v terapevtskem kraku z gefitinibom in 1,4 % v terapevtskem kraku s karboplatinom/paklitakselom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje gefitiniba ni. So pa v klinični študiji I. faze manjše število bolnikov zdravili z dnevnimi odmerki do 1000 mg. Opažali so večjo pogostnost in izrazitost nekaterih neželenih učinkov, predvsem driske in kožnega izpuščaja. Neželene učinke, ki spremljajo preveliko odmerjanje, je treba zdraviti simptomatsko; zlasti hudo drisko je treba zdraviti, kot je klinično indicirano. V eni študiji so manjše število bolnikov vsak teden zdravili z odmerki od 1500 mg do 3500 mg. V tej študiji se izpostavljenost gefitinibu z naraščajočim odmerkom ni povečala, neželeni učinki pa so bili večinoma blagi do zmerni in skladni z znanim varnostnim profilom gefitiniba.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, zaviralci proteinskih kinaz; oznaka ATC: L01EB01

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Epidermalni rastni dejavnik (EGF, *epidermal growth factor*) in njegov receptor (EGFR [HER1; ErbB1]) sta bila ugotovljena kot glavna dejavnika celične rasti in proliferacije normalnih in rakavih celic. Mutacija, ki aktivira EGRF v rakavi celici, je pomemben dejavnik, ki prispeva k rasti tumorskih celic, blokiranju apoptoze, povečanemu nastajanju angiogenetskih faktorjev in olajševanju metastaziranja.

Gefitinib je selektiven malomolekulski zaviralec receptorja za epidermalni rastni dejavnik tirozin-kinaze. Je učinkovito zdravilo za bolnike, ki imajo tumorje z aktivacijskimi mutacijami tirozin-kinaze EGFR, ne glede na linijo (izbiro) zdravljenja. Pri bolnikih s tumorji brez mutacije EGFR (negativen status mutacije EGFR) niso ugotovili klinično pomembnega delovanja.

Za pogoste aktivacijske mutacije EGFR (delecije v eksonu 19, L858R) obstajajo trdni podatki o odzivu, ki potrjujejo občutljivost za gefitinib, na primer razmerje ogroženosti (s 95 % IZ) za preživetje brez napredovanja bolezni je 0,489 (0,336, 0,710) za gefitinib v primerjavi s kemoterapijskim dvojčkom [WJTOG3405]. Podatki o odzivu na gefitinib so bolj skromni pri bolnikih, ki imajo tumorje z manj pogostimi mutacijami; podatki, ki so na voljo, kažejo, da mutacije G719X, L861Q in S768I povečujejo občutljivost, sama mutacija T790M ali same insercije v eksonu 20 pa so mehanizmi odpornosti.

Odpornost

Večina tumorjev nedrobnoceličnega raka pljuč, ki imajo aktivacijske mutacije kinaze EGFR, sčasoma razvije odpornost na gefitinib; mediani čas do napredovanja bolezni je 1 leto. V približno 60 % primerov je odpornost povezana s sekundarno mutacijo T790M, pri kateri pridejo kot naslednja linija zdravljenja v poštev proti T790M usmerjeni zaviralci tirozin-kinaze EGFR. Med drugimi možnimi mehanizmi odpornosti, opisanimi po zdravljenju z zaviralci signaliziranja EGFR, so obvodi signaliziranja, npr. amplifikacija genov HER2 in MET ter mutacije PIK3CA. Poleg tega je bila v 5 do 10 % primerov opisana fenotipska sprememba v drobnocelični rak pljuč.

Tumorska DNK v obtoku (ctDNK – cirkulirajoča tumorska DNK)

V študiji IFUM so mutacijsko stanje v vzorcih tumorja in iz plazme dobljenih vzorcih ctDNK testirali s kompletom Therascreen EGFR RGQ PCR (Qiagen). Pri 652 od 1060 presejanih bolnikov so bili za ocenjevanje primerni tako vzorci ctDNK kot vzorci tumorja. Objektivni delež odziva (objective response rate – ORR) pri bolnikih s pozitivno tumorsko in ctDNK mutacijo je bil 77 % (95 % IZ: od 66 % do 86 %), pri bolnikih, ki so imeli pozitivno mutacijo le na tumorju, pa 60 % (95 % IZ: od 44 % do 74 %).

Preglednica 2 – Povzetek izhodiščnega stanja mutacije na tumorju in v vzorcih ctDNK pri vseh presejanih bolnikih, ki so imeli za oceno primerna oba vzorca

Mera	Definicija	Delež v IFUM % (IZ)	IFUM N
Senzitivnost	Delež tumorskih M+, ki so M+ po ctDNK	65,7 (55,8; 74,7)	105
Specifičnost	Delež tumorskih M-, ki so M- po ctDNK	99,8 (99,0; 100,0)	547

Ti podatki se skladajo z vnaprej načrtovano eksplorativno analizo japonske podskupine v IPASS (Goto 2012). V tisti študiji so za analizo mutacije EGFR uporabili ctDNK iz seruma, ne iz plazme, določitev pa so opravili s kompletom EGFR Mutation Test (DxS) (N = 86). V tisti študiji je bila senzitivnost 43,1 % in specifičnost 100 %.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravljenje prve izbire

Randomizirana študija III. faze IPASS v zdravljenju prve izbire je bila opravljena pri bolnikih v Aziji¹; bolniki so imeli napredovalega (stadij IIIB ali IV) nedrobnoceličnega pljučnega raka s histološko sliko adenokarcinoma ter so bili nekdanji blagi kadilci (kajenje so opustili pred ≥ 15 let in so kadili ≤ 10 škatlic-let) ali niso nikoli kadili (glejte preglednico 3).

¹ Kitajska, Hongkong, Indonezija, Japonska, Malezija, Filipini, Singapur, Tajvan in Tajska.

Preglednica 3 – Izidi učinkovitosti gefitiniba v primerjavi s karboplatinom/paklitakselom v študiji IPASS

Populacija	N	Objektivni delež odziva in 95 % IZ za razlike med zdravljenji ^a	Primarni opazovani dogodek Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) ^{a,b}	Skupno preživetje ^{a,b}
Celotna	1217	43,0 % v prim. z 32,2 % [5,3 %, 16,1 %]	ROG 0,74 [0,65; 0,85] 5,7 m v prim. s 5,8 m p < 0,0001	ROG 0,90 [0,79; 1,02] 18,8 m v prim. s 17,4 m p = 0,1087
Pozitiven status mutacije EGFR	261	71,2 % v prim. s 47,3 % [12,0 %, 34,9 %]	ROG 0,48 [0,36; 0,64] 9,5 m v prim. s 6,3 m p < 0,0001	ROG 1,00 [0,76; 1,33] 21,6 m v prim. z 21,9 m
Negativen status mutacije EGFR	176	1,1 % v prim. s 23,5 % [-32,5 %, -13,3 %]	ROG 2,85 [2,05; 3,98] 1,5 m v prim. s 5,5 m p < 0,0001	ROG 1,18 [0,86; 1,63] 11,2 m v prim. z 12,7 m
Neznan status mutacije EGFR	780	43,3 % v prim. z 29,2 % [7,3 %, 20,6 %]	ROG 0,68 [0,58–0,81] 6,6 m v prim. s 5,8 m p < 0,0001	ROG 0,82 [0,70–0,96] 18,9 m v prim. s 17,2 m

a Prikazane so vrednosti za gefitinib v primerjavi s karboplatinom/paklitakselom.

b "m" predstavlja mediane v mesecih. Številke v oglatih oklepajih so 95-% intervali zaupanja za razmerje ogroženosti.

N Število randomiziranih bolnikov.

ROG Razmerje ogroženosti (razmerja ogroženosti < 1 so v korist gefitiniba).

Izidi kakovosti življenja so se razlikovali glede na stanje mutacije EGFR. Med bolniki s pozitivno mutacijo EGFR so se kakovost življenja in simptomi pljučnega raka značilno bolj izboljšali bolnikom, zdravljenim z gefitinibom, kot bolnikom, zdravljenim s karboplatinom/paklitakselom (glejte preglednico 4).

Preglednica 4 – Izidi kakovosti življenja z gefitinibom v primerjavi s karboplatinom/paklitakselom v študiji IPASS

Populacija	N	Delež izboljšanja kakovosti življenja po FACT-L ^a %	Delež izboljšanja simptomov po LCS ^a %
Celotna	1151	(48,0 % v prim. s 40,8 %) p = 0,0148	(51,5 % v prim. z 48,5 %) p = 0,3037
Pozitiven status mutacije EGFR	259	(70,2 % v prim. s 44,5 %) p < 0,0001	(75,6 % v prim. s 53,9 %) p = 0,0003
Negativen status mutacije EGFR	169	(14,6 % v prim. s 36,3 %) p = 0,0021	(20,2 % v prim. s 47,5 %) p = 0,0002

Rezultati »study outcome index« (indeks rezultatov študije) so potrdili rezultate FACT-L in LCS.

a Prikazane so vrednosti za gefitinib v primerjavi s karboplatinom/paklitakselom.

N Število bolnikov, primernih za analize kakovosti življenja.

FACT-L Functional assessment of cancer therapy lung (končna ocena zdravljenja pljučnega raka).

LSC Lung cancer subscale (podlestvica pljučnega raka).

V študiji IPASS je gefitinib dokazal, da je boljši glede preživetja brez napredovanja bolezni (PFS), objektivnega deleža odziva (ORR), kakovosti življenja in olajšanja simptomov, brez pomembnih razlik

v skupnem preživetju v primerjavi z zdravljenjem s karboplatinom/paklitakselom pri predhodno nezdravljenih bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki imajo tumorje z aktivacijskimi mutacijami tirozin-kinaze EGFR.

Predhodno zdravljeni bolniki

Randomizirana študija III. faze INTEREST je bila opravljena pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki so predhodno dobivali kemoterapijo na osnovi platine. V celotni populaciji ni bilo opaziti statistično značilne razlike med gefitinibom in docetakselom (75 mg/m²), kar zadeva skupno preživetje, preživetje brez napredovanja bolezni in objektivni delež odziva (glejte preglednico 5).

Preglednica 5 – Izidi učinkovitosti gefitiniba v primerjavi z docetakselom v študiji INTEREST

Populacija	N	Objektivni delež odziva in 95 % IZ za razlike med zdravljenji ^a	Preživetje brez napredovanja bolezni ^{a,b}	Primarni opazovani dogodek – skupno preživetje ^{a,b}
Celotna	1466	9,1 % v prim. s 7,6 % [−1,5 %, 4,5 %]	ROG 1,04 [0,93; 1,18] 2,2 m v prim. z 2,7 m p = 0,4658	ROG 1,020 [0,905; 1,150] 7,6 m v prim. z 8,0 m p = 0,7332
Pozitiven status mutacije EGFR	44	42,1 % v prim. z 21,1 % [−8,2 %, 46,0 %]	ROG 0,16 [0,05; 0,49] 7,0 m v prim. s 4,1 m p = 0,0012	ROG 0,83 [0,41; 1,67] 14,2 m v prim. s 16,6 m p = 0,6043
Negativen status mutacije EGFR	253	6,6 % v prim. z 9,8 % [−10,5 %, 4,4 %]	ROG 1,24 [0,94; 1,64] 1,7 m v prim. z 2,6 m p = 0,1353	ROG 1,02 [0,78; 1,33] 6,4 m v prim. s 6,0 m p = 0,9131
Azijci	323	19,7 % v prim. z 8,7 % [3,1 %, 19,2 %]	ROG 0,83 [0,64; 1,08] 2,9 m v prim. z 2,8 m p = 0,1746	ROG 1,04 [0,80; 1,35] 10,4 m v prim. z 12,2 m p = 0,7711
Neazijci	1143	6,2 % v prim. s 7,3 % [−4,3 %, 2,0 %]	ROG 1,12 [0,98; 1,28] 2,0 m v prim. z 2,7 m p = 0,1041	ROG 1,01 [0,89; 1,14] 6,9 m v prim. s 6,9 m p = 0,9259

a Prikazane so vrednosti za gefitinib v primerjavi z docetakselom.

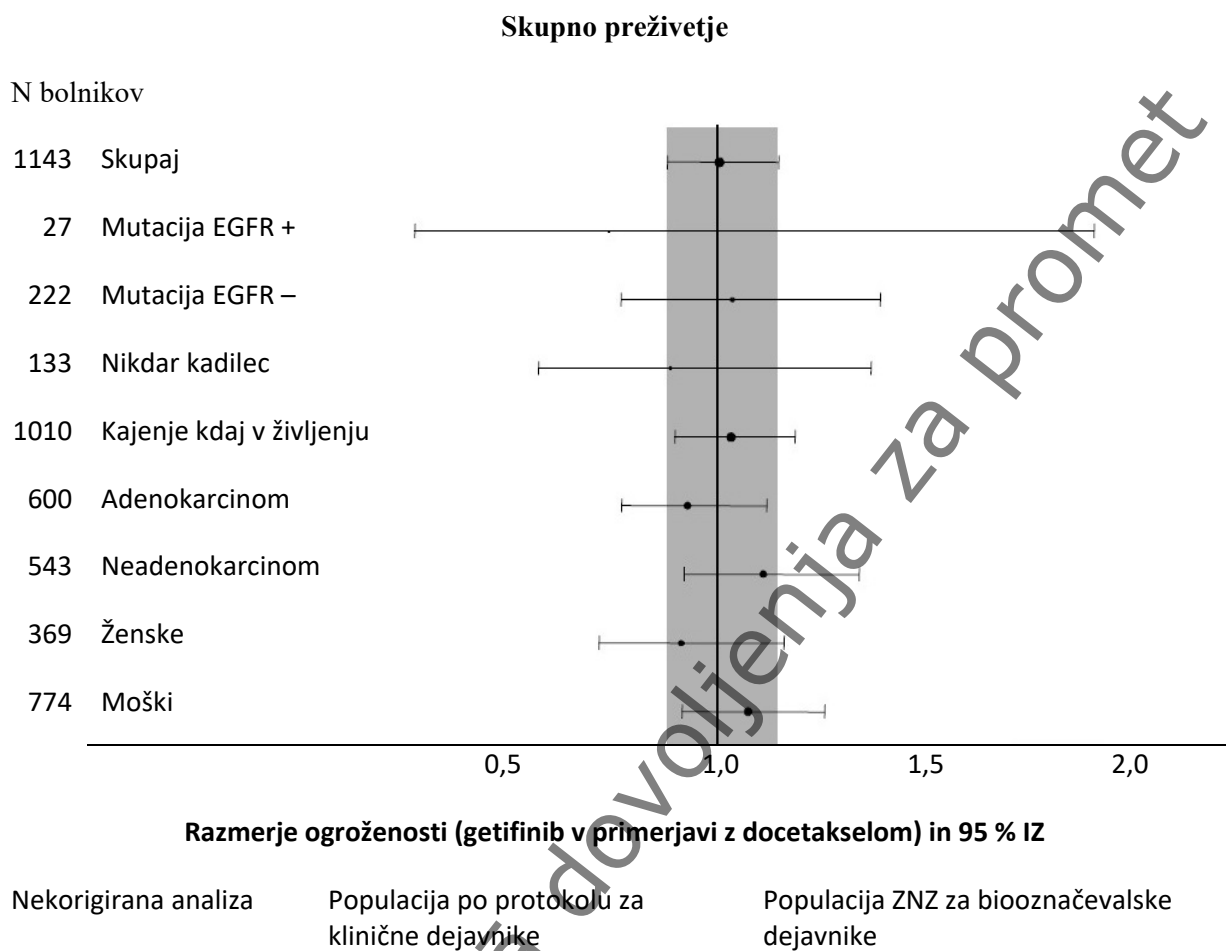
b “m” predstavlja mediane v mesecih. Številke v oglatih oklepajih so 96 % intervali zaupanja za razmerje ogroženosti za skupno preživetje ROG v celotni populaciji, sicer pa 95 % intervali zaupanja za ROG.

c Interval zaupanja je v celoti pod mejo neinferiornosti 1,154.

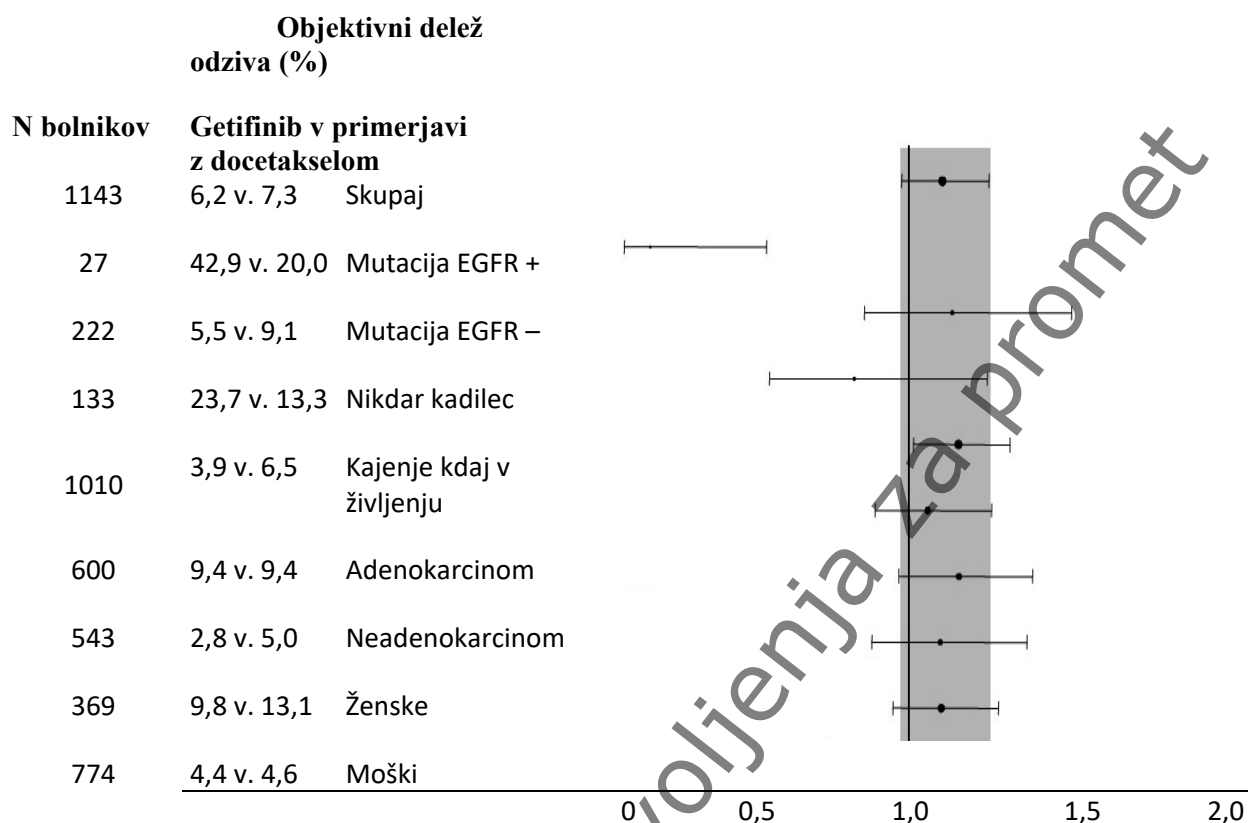
N Število randomiziranih bolnikov.

ROG Razmerje ogroženosti (razmerja ogroženosti < 1 so v korist gefitiniba).

Sliki 1 in 2 – Izidi učinkovitosti v podskupinah bolnikov Neazijcev v študiji INTEREST
(N bolnikov = število randomiziranih bolnikov)



Preživetje brez napredovanja bolezni



Nekorigirana analiza

Populacija, ocenljiva glede odziva ("populacija EFR")

Randomizirana študija III. faze ISEL je bila opravljena pri bolnikih z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki so dobili 1 ali 2 predhodni kemoterapiji in so bili odporni proti zadnji uporabljeni shemi ali je niso prenesli. Gefitinib in najboljšo podporno oskrbo so primerjali s placebom in najboljšo podporno oskrbo. Gefitinib ni podaljšal preživetja v skupni populaciji. Izidi preživetja se razlikujejo glede na kadilski status in etnično pripadnost (glejte preglednico 6).

Preglednica 6 – Izidi učinkovitosti gefitiniba v primerjavi s placebom v študiji ISEL

Populacija	N	Objektivni delež odziva in 95 % IZ za razlike med zdravljenji ^a	Čas do odpovedi zdravljenja ^{a,b}	Primarni opazovani dogodek – Skupno preživetje ^{a,b,c}
Celotna	1692	8,0 % v prim. z 1,3 % [4,7 %, 8,8 %]	ROG 0,82 [0,73; 0,92] 3,0 m v prim. z 2,6 m p = 0,0006	ROG 0,89 [0,77; 1,02] 5,6 m v prim. s 5,1 m p = 0,0871
Pozitiven status mutacije EGFR	26	37,5 % v prim. z 0 % [-15,1 %, 61,4 %]	ROG 0,79 [0,20; 3,12] 10,8 m v prim. s 3,8 m p = 0,7382	ROG NI ND v prim. s 4,3 m

Negativen status mutacije EGFR	189	2,6 % v prim. z 0 % [−5,6 %, 7,3 %]	ROG 1,10 [0,78; 1,56] 2,0 m v prim. z 2,6 m p = 0,5771	ROG 1,16 [0,79; 1,72] 3,7 m v prim. s 5,9 m p = 0,4449
Nikdar kadilec	375	18,1 % v prim. z 0 % [12,3 %, 24,0 %]	ROG 0,55 [0,42; 0,72] 5,6 m v prim. s 2,8 m p < 0,0001	ROG 0,67 [0,49; 0,92] 8,9 m v prim. s 6,1 m p = 0,0124
Kajenje kdaj v življenju	1317	5,3 % v prim. z 1,6 % [1,4 %, 5,7 %]	ROG 0,89 [0,78; 1,01] 2,7 m v prim. z 2,6 m p = 0,0707	ROG 0,92 [0,79; 1,06] 5,0 m v prim. z 4,9 m p = 0,2420
Azijci	342	12,4 % v prim. z 2,1 % [4,0 %, 15,8 %]	ROG 0,69 [0,52; 0,91] 4,4 m v prim. z 2,2 m p = 0,0084	ROG 0,66 [0,48; 0,91] 9,5 m v prim. s 5,5 m p = 0,0100
Neazijci	1350	6,8 % v prim. z 1,0 % [3,5 %, 7,9 %]	ROG 0,86 [0,76; 0,98] 2,9 m v prim. z 2,7 m p = 0,0197	ROG 0,92 [0,80; 1,07] 5,2 m v prim. s 5,1 m p = 0,2942

- a Prikazane so vrednosti za gefitinib v primerjavi s placebom.
- b "m" predstavlja mediane v mesecih. Številke v oglatih oklepajih so 95 % intervali zaupanja za ROG.
- c Stratificirani log-rang test za celotno, sicer Coxov model sorazmernih ogroženosti.
- d Azijska etnična pripadnost izključuje bolnike indijskega porekla in se nanaša na rasno poreklo skupine bolnikov, ne nujno na kraj rojstva.
- N Število randomiziranih bolnikov.
- NI Ni izračunano za razmerje ogroženosti pri skupnem preživetju, ker je število dogodkov premajhno.
- ND Ni doseženo.
- ROG Razmerje ogroženosti (razmerja ogroženosti < 1 so v korist gefitiniba).

Študija IFUM je bila multicentrična, z enim krakom in je bila izvedena na kavkazijskih bolnikih (n = 106) z nedrobnoceličnim pljučnim rakom s pozitivnim statusom aktivacijskih, senzitivirajočih mutacij EGFR, s katero so potrdili, da je aktivnost gefitiniba podobna pri kavkazijski in azijski populaciji. ORR je bil, glede na pregled preiskovalcev, 70 %, mediana PFS pa je bila 9,7 meseca. Ti podatki so podobni tistim, ki so bili poročani v študiji IPASS.

Stanje mutacije EGFR in klinične značilnosti

Klinične značilnosti, da oseba ni nikdar kadila, da ima histologijo adenokarcinoma in da je ženskega spola, so bile neodvisni napovedniki pozitivnega statusa mutacije EGFR v multivariatni analizi 786 bolnikov-belcev v študijah gefitiniba* (glejte preglednico 7). Tudi azijski bolniki imajo večjo incidenco tumorjev s pozitivnim statusom mutacije EGFR.

Preglednica 7 – Povzetek multivariatne logistične regresijske analize za ugotovitev dejavnikov, ki neodvisno napovejo prisotnost mutacije EGFR, pri 786 bolnikih-belcih*

Dejavniki, ki napovejo prisotnost mutacije EGFR	Vrednost p	Obeti za mutacijo EGFR	Pozitivna napovedna vrednost (9,5 % celotne populacije ima pozitiven status mutacije EGFR (M+))
Kajenje	< 0,0001	6,5-krat večji pri tistih, ki niso nikoli kadili, kot pri tistih, ki so kdaj kadili	28/70 (40 %) tistih, ki niso nikoli kadili, je M+ 47/716 (7 %) tistih, ki so kdaj kadili, je M+
Histologija	< 0,0001	4,4-krat večji pri adenokarcinomu kot pri neadenokarcinomu	63/396 (16 %) bolnikov s histologijo adenokarcinoma je M+ 12/390 (3 %) bolnikov s histologijo neadenokarcinoma je M+
Spol	0,0397	1,7-krat večji pri ženskah kot pri moških	40/235 (17 %) žensk je M+ 35/551 (6 %) moških je M+

*iz študij INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi je absorpcija zmerno počasna in največja koncentracija gefitiniba v plazmi se praviloma pojavi od 3 do 7 ur po uporabi. Povprečna absolutna biološka uporabnost pri onkoloških bolnikih je 59 %. Hrana izpostavljenosti gefitinibu ne spremeni bistveno. Zdravim prostovoljcem, ki so jim v študiji vzdrževali pH v želodcu nad pH 5, se je izpostavljenost gefitinibu zmanjšala za 47 %, verjetno zaradi slabše topnosti gefitiniba v želodcu (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve gefitiniba v stanju dinamičnega ravnovesja je 1400 litrov, kar kaže na izdatno porazdelitev v tkiva. Vezava na beljakovine v plazmi je približno 90 %. Gefitinib se veže na serumski albumin in alfa1-kisli glikoprotein.

Podatki *in vitro* kažejo, da je gefitinib substrat membranske transportne beljakovine Pgp.

Biotransformacija

Podatki *in vitro* kažejo, da sta CYP3A4 in CYP2D6 glavna izoencima P450, vključena v oksidativno presnovo gefitiniba.

Študije *in vitro* so pokazale omejen potencial gefitiniba za zaviranje CYP2D6. Gefitinib v študijah na živalih ne kaže učinkov na indukcijo encimov in (*in vitro*) ne zavira pomembno nobenega drugega encima citokroma P450.

Gefitinib se pri človeku izdatno presnovi. V izločkih so povsem identificirali 5, v plazmi pa 8 presnovkov. Glavni identificirani presnovek je O-desmetilgefitinib. Ta zavre prek EGFR stimulirano rast celic 14-krat manj močno kot gefitinib in pri miših ne zavira rasti tumorskih celic. Zato ni verjetno, da bi prispeval h kliničnemu delovanju gefitiniba.

In vitro je ugotovljeno, da O-desmetilgefitinib nastaja z delovanjem CYP2D6. Vlogo CYP2D6 v presnovnem očistku gefitiniba so ocenili v klinični študiji pri zdravih prostovoljcih, genotipiziranih glede statusa CYP2D6. Pri slabih presnavljalcih niso ugotovili merljive koncentracije O-desmetilgefitiniba. Ravni izpostavljenosti gefitinibu, dosežene v skupini izrazitih in slabih presnavljalcev so bile široke in so se prekrivale, a je bila povprečna izpostavljenost gefitinibu v skupini slabih presnavljalcev 2-krat večja. Večja povprečna izpostavljenost, ki jo lahko dosežejo posamezniki brez aktivnega CYP2D6, bi lahko bila klinično pomembna, ker so neželeni učinki povezani z odmerkom in izpostavljenostjo.

Izločanje

Gefitinib se izloči predvsem v obliki presnovkov v blatu; na račun odstranjevanja gefitiniba in presnovkov skozi ledvice gre manj kot 4 % uporabljenega odmerka.

Celotni plazemski očistek gefitiniba je približno 500 ml/min in povprečni terminalni razpolovni čas je pri onkoloških bolnikih 41 ur. Uporaba gefitiniba enkrat na dan povzroči od 2- do 8-kratno kopičenje; izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena po 7 do 10 odmerkih. V stanju dinamičnega ravnovesja se koncentracija v krožeči plazmi v 24-urnem odmernem intervalu praviloma ohrani znotraj 2- do 3-kratnega območja.

Posebne populacije

Analize populacijskih farmakokinetičnih podatkov onkoloških bolnikov niso pokazale povezanosti med napovedano najnižjo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja ter bolnikovo starostjo, telesno maso, spolom, etnično pripadnostjo ali očistkom kreatinina (nad 20 ml/min).

Okvara jeter

V odprti študiji I. faze z enkratnim odmerkom 250 mg gefitiniba pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter zaradi ciroze (razvrstitev po Child-Pughu) so v vseh skupinah ugotovili večjo izpostavljenost v primerjavi z zdravimi primerjalnimi osebami. Pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro jeter so ugotovili v povprečju 3,1-krat večjo izpostavljenost gefitinibu. Noben bolnik ni imel raka, vsi so imeli cirozo in nekateri so imeli hepatitis. To povečanje izpostavljenosti bi lahko bilo klinično pomembno, ker so neželeni učinki povezani z odmerkom in izpostavljenostjo gefitinibu.

Gefitinib so ocenili v klinični študiji 41 bolnikov s čvrstimi tumorji in normalnim delovanjem jeter ali zmerno do hudo okvaro jeter (razvrščeno po izhodiščnih stopnjah skupnih meril toksičnosti [Common Toxicity Criteria – CTC] za AST, alkalno fosfatazo in bilirubin) zaradi metastaz na jetrih. Ugotovili so, da so bili po uporabi 250 mg gefitiniba dnevno čas do stanja dinamičnega ravnovesja, celotni plazemski očistek (C_{maxSS}) in izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja (AUC_{24SS}) podobni v skupinah z normalnim in zmerno okvarjenim delovanjem jeter. Podatki 4 bolnikov s hudo okvaro jeter zaradi metastaz na jetrih kažejo, da je izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja tudi pri teh bolnikih podobna kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neželeni učinki, ki jih v kliničnih študijah niso opazili, opazili pa so jih v študijah na živalih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti in so morda pomembni za klinično uporabo, so naslednji:

- atrofija roženičnega epitelija in translucence roženice
- renalna papilarna nekroza
- hepatocelularna nekroza in eozinofilna sinusoidalna infiltracija z makrofagi

Podatki iz predkliničnih (*in vitro*) študij kažejo, da lahko gefitinib zavre akcijski potencial repolarizacijskega procesa srca (npr. interval QT). Klinične izkušnje ne kažejo vzročne povezave med podaljšanjem intervala QT in gefitinibom.

Pri podganah je bilo pri odmerku 20 mg/kg/dan opaženo zmanjšanje plodnosti.

Objavljene študije kažejo, da se pri genetsko spremenjenih miših, ki nimajo izraženega EGFR, pojavljajo razvojne hibe, povezane z nedozorelostjo epitelija v številnih organih, vključno s kožo, prebavili in pljuči. Če je bil gefitinib pri podganah uporabljen med obdobjem organogeneze, tudi z največjim odmerkom (30 mg/kg/dan) niso ugotovili učinkov na embrio-fetalni razvoj, pri kuncih pa se je pri odmerkih 20 mg/kg/dan in več pojavilo zmanjšanje telesne mase plodov. Pri drugih živalskih vrstah spojina ni izzvala malformacij. Če je bil uporabljen pri podganah med celotno gestacijo in kotenjem, se je pri odmerku 20 mg/kg/dan skrajšalo preživetje mladičev.

Po peroralni uporabi s C-14 označenega gefitiniba pri doječih podganah 14 dni po skotitvi je bila koncentracija radioaktivnosti v mleku od 11- do 19-krat večja kot v krvi.

Gefitinib ni pokazal genotoksičnega potenciala.

Dveletna študija kancerogenosti pri podganah je pokazala majhno, toda statistično značilno povečanje incidence hepatocelularnih adenomov pri podganih samcih in samicah ter hemangiosarkomov mezenteričnih bezgavk pri podganih samicah samo pri največjem odmerku (10 mg/kg/dan).

Hepatocelularne adenome so ugotovili tudi v 2-letni študiji kancerogenosti pri miših. Pokazala je majhno povečanje incidence tega izsledka pri mišjih samcih, ki so dobivali srednji odmerek in pri mišjih samicah in samicah, ki so dobivali visoki odmerek. Ti učinki so dosegli statistično značilnost pri mišjih samicah, ne pa pri samcih.

Na ravni brez učinka pri miših in podganah ni bilo meje klinične izpostavljenosti. Klinični pomen teh izsledkov ni znan.

Rezultati študije fototoksičnosti *in vitro* so pokazali, da gefitinib morda ima fototoksičen potencial.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (101)
krospovidon (vrsta A)
providon (K30)
natrijev lavrilsulfat
magnezijev stearat

Obloga tablete

polivinilalkohol (E1203)
makrogol 4000 (E1521)
smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PVDC/aluminija v škatlah, ki vsebujejo 30 filmsko obloženih tablet.
Perforirani pretisni omot za posamezne odmerke iz PVC/PVDC/aluminija v škatlah, ki vsebujejo 30 × 1 filmsko obloženo tableto.

Pretisni omoti so lahko pakirani v aluminijaste vrečice.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. september 2018
Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitve PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Gefitinib Mylan 250 mg filmsko obložene tablete
gefitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg gefinitiba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

30 × 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

gefitinib mylan 250 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VREČKA

1. IME ZDRAVILA

Gefitinib Mylan 250 mg filmsko obložene tablete
gefitinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Gefitinib Mylan 250 mg filmsko obložene tablete
gefitinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PERFORIRANI PRETISNI OMOT ZA POSAMEZNE ODMERKE

1. IME ZDRAVILA

Gefitinib Mylan 250 mg tablete
gefitinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Gefitinib Mylan 250 mg filmsko obložene tablete gefitinib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Gefitinib Mylan in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Gefitinib Mylan
3. Kako jemati zdravilo Gefitinib Mylan
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Gefitinib Mylan
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Gefitinib Mylan in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Gefitinib Mylan vsebuje učinkovino gefitinib, ki blokira beljakovino, imenovano “receptor epidermalnega ravnega dejavnika” (EGFR). Ta beljakovina je vpletena v rast in širjenje rakavih celic.

Zdravilo Gefitinib Mylan se uporablja za zdravljenje odraslih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom. Ta rak je bolezen, pri kateri v pljučnem tkivu nastajajo maligne (rakave) celice.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Gefitinib Mylan

Ne jemljite zdravila Gefitinib Mylan:

- če ste alergični na gefitinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Gefitinib Mylan se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- če ste kdaj imeli kakšne druge težave s pljuči – nekatere težave s pljuči se lahko med zdravljenjem z zdravilom Gefitinib Mylan poslabšajo;
- če ste kdaj imeli težave z jetri.
- če ste kdaj imeli težave z želodcem (perforacijo prebavil)

Takoj povejte zdravniku, če doživite dehidracijo ali imate težave z očmi, medtem ko jemljete zdravilo (glejte poglavje 4).

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Gefitinib Mylan pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, ni priporočljiva.

Druga zdravila in zdravilo Gefitinib Mylan

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še zlasti morate zdravniku ali farmacevtu povedati, če jemljete katero od naslednjih zdravil, ki lahko vplivajo na delovanje gefitiniba:

- fenitoin ali karbamazepin (za epilepsijo)
- rifampicin (za tuberkulozo)
- itrakonazol (za glivične okužbe)
- barbiturate (vrsto zdravil, ki se uporabljajo za težave s spanjem)
- zeliščna zdravila, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*, za depresijo in tesnobo (anksioznost))
- zaviralce protonske črpalke, antagonist H2 ali antacide (za razjede, težave z želodcem, zgago in zmanjšanje kisline v želodcu).
- varfarin (t. i. peroralni antikoagulant, za preprečevanje krvnih strdkov). Če jemljete kakšno zdravilo, ki vsebuje to učinkovino, vam bo zdravnik morda pogosteje kontroliral kri.

Če kaj od naštetega velja za vas, ali če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete zdravilo Gefitinib Mylan.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, če bi lahko zanosili ali če dojite, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Priporočljivo je, da med zdravljenjem z zdravilom Gefitinib Mylan ne zanosite, kajti zdravilo Gefitinib Mylan lahko škoduje vašemu otroku.

Če dojite, ne jemljite zdravila Gefitinib Mylan. To je zaradi varnosti vašega otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med jemanjem tega zdravila se lahko počutite šibke. Če se vam to zgodi, ne vozite ali upravljajte orodij ali strojev.

Zdravilo Gefitinib Mylan vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Gefitinib Mylan vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Gefitinib Mylan

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Priporočeni odmerek je ena 250 mg tableta na dan.
- Tableto vzemite vsak dan ob približno istem času.
- Tableto pogoltnite z nekaj vode in jo lahko vzamete s hrano ali brez nje.
- Ne jemljite antacidov (zdravil za zmanjšanje kisline v želodcu) 2 uri pred jemanjem zdravila Gefitinib Mylan ali 1 uro po tem.

Če tableto težko pogoltnete, jo raztopite v pol kozarca negazirane vode (vode brez mehurčkov). Za raztapljanje ne smete uporabiti nobene druge tekočine. Tablete ne smete zdrobiti. Vodo mešajte, dokler se tableta ne raztopi. To lahko traja do 20 minut. Tekočino takoj popijte.

Da boste zaužili res vse zdravilo, kozarec nato zelo dobro splaknite s pol kozarca vode in to vodo popijte.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Gefitinib Mylan, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet, kot bi smeli, se morate takoj posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Gefitinib Mylan

Če pozabite vzeti tableto, je ukrepanje odvisno od tega, koliko časa je še do naslednjega odmerka.

- Če je do naslednjega odmerka 12 ur ali več: vzemite pozabljeno tableto, čim se spomnite. Potem vzemite naslednji odmerek kot ponavadi.
- Če je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur: izpustite pozabljeno tableto. Naslednjo tableto vzemite ob običajnem času.

Ne vzemite dvojnega odmerka (dveh tablet hkrati), če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, nemudoma obvestite zdravnika. Morda boste potrebovali nujno zdravniško pomoč:

- Alergijska reakcija (pogosta), zlasti če so med simptomi oteklost obraza, ustnic, jezika ali žrela, težko požiranje, koprivnica, izpuščaj in težave z dihanjem.
- Resna zasoplost ali nenadna in čedalje hujša zasoplost, lahko s spremljajočim kašljem ali zvišano telesno temperaturo. To lahko pomeni, da imate vnetje pljuč, imenovano »intersticijska bolezen pljuč«. To se lahko pojavi pri približno 1 od 100 bolnikov, ki jemljejo zdravilo Gefitinib Mylan, in je lahko življenjsko nevarno.
- Hude kožne reakcije (redke), ki prizadenejo obširne dele telesa. Med znaki so lahko pordelost, bolečine, razjede, mehurji in lupljenje kože. Prizadete so lahko tudi ustnice, nos, oči in spolovila.
- Dehidracija (pogosta) zaradi dolgotrajne ali hude driske, bruhanje, siljenje na bruhanje (slabost v želodcu) ali izguba apetita.
- Težave z očmi (občasne), npr. bolečine, pordelost, solzenje, občutljivost na svetlobo, spremembe vida ali vraščanje trepalnic. To lahko pomeni, da imate razjedo na površini očesa (roženici).

Zdravniku povejte, takoj ko je to mogoče, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- driska
- bruhanje
- siljenje na bruhanje
- kožne reakcije, npr. aknam podoben izpuščaj, ki je včasih srbeč in ga spremlja suha in/ali razpokana koža
- izguba apetita
- šibkost
- rdeča ali vnetja usta
- zvišanje jetrnega encima, imenovanega alanin-aminotransferaza, na preiskavi krvi; če je raven tega encima previsoka, vam bo zdravnik morda naročil, da nehajte jemati zdravilo Gefitinib Mylan

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- suha usta
- suhe, pordele in srbeče oči
- pordele in pekoče veke
- težave z nohti
- izpadanje las
- zvišana telesna temperatura
- krvavitev (npr. krvavitev iz nosu ali kri v urinu)
- beljakovine v urinu (to pokaže preiskava urina)

- zvišanje bilirubina in drugega jetrnega encima, imenovanega aspartat-aminotransferaza, na preiskavi krvi; če je njuna raven previsoka, vam bo zdravnik morda naročil, da nehajte jemati to zdravilo
- zvečanje koncentracije kreatinina na preiskavi krvi (povezano z delovanjem ledvic)
- cistitis (pekoč občutek med uriniranjem in pogosto, nujno siljenje na vodo)

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- vnetje trebušne slinavke. Med znaki so zelo hude bolečine v zgornjem delu trebuha in močno siljenje na bruhanje ali bruhanje.
- vnetje jeter. Med simptomi so lahko splošno slabo počutje z zlatenico (porumenelostjo kože in oči) ali brez nje. Ta neželeni učinek je občasen, vendar so nekateri bolniki zaradi njega umrli.
- gastrointestinalna perforacija.
- kožna reakcija na dlane in podplati, vključno z mravljinčenjem, otrplostjo, bolečino, oteklino ali pordelostjo (znana kot sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije ali sindrom roka-noga).

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- vnetje žil v koži. To lahko daje videz podplutb ali predelov nezbledevajočega izpuščaja na koži.
- hemorični cistitis (pekoč občutek med uriniranjem in pogosto, nujno siljenje na vodo s krvjo v urinu)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Gefitinib Mylan

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in na škatli ali vrečki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Gefitinib Mylan

- Učinkovina je gefitinib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg gefinitiba.
- Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza (101), krospovidon (vrsta A), povidon (K30), natrijev lavrilsulfat, magnezijev stearat v jedru tablete. Obloga tablete vsebuje polivinilalkohol (E1203), makrogol 4000 (E1521), smukec (E553b), titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Gefitinib Mylan in vsebina pakiranja

Tablete zdravila Gefitinib Mylan so rjave, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete velikosti približno 11,1 mm × 5,6 mm z oznako "250" na eni strani in brez oznak na drugi strani.

Na voljo so v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija v pakiranjih po 30 filmsko obloženih tablet ali v perforiranih pretisnih omotih za posamezne odmerke iz PVC/PVDC/aluminija v pakiranjih po 30 × 1 filmsko obložena tableta. Pretisni omoti so lahko pakirani v aluminijaste vrečice.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

Magyarország

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

Danmark

Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: + +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

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

France

Viartis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland.

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viartis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.