

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ГЕФИБА®ОНКО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Гефиба®онко.

Международное непатентованное или группировочное наименование: gefitinib.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

действующее вещество: gefitinib – 250,0 мг;

вспомогательные вещества: маннитол – 97,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая (PH-101) – 23,0 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 12,0 мг, повидон К-30 – 10,0 мг, кремния диоксид коллоидный – 2,0 мг, кальция стеарат – 6,0 мг;

оболочка: Опадрай II коричневый 85F86748 (поливиниловый спирт, частично гидролизированный (E1203) – 40,000 %, макрогол (E1521) – 20,200 %, титана диоксид (E171) – 15,910 %, тальк (E553v) – 14,800 %, краситель железа оксид красный (E172) – 8,500 %, краситель железа оксид желтый (E172) – 0,560 %, краситель железа оксид черный (E172) – 0,030 %) – 8,0 мг.

Описание: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневого цвета, с гравировкой «Н» на одной стороне и «12» на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).

Код АТХ: L01EB01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Гефитиниб, являясь селективным ингибитором тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста, экспрессия которых наблюдается во многих солидных опухолях, тормозит рост опухоли, метастазирование и ангиогенез, а также ускоряет апоптоз опухолевых клеток. Пациенты, никогда не курившие, имеющие морфологический вариант опухоли аденокарцинома, женского пола или являющиеся представителями азиатской расы, более вероятно будут иметь эффект от терапии гефитинибом. Эти клинические характеристики

также ассоциируются с высокой частотой мутаций рецептора эпидермального фактора роста опухоли.

Резистентность

В большинстве случаев немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с активирующими мутациями в гене рецептора эпидермального фактора роста со временем вырабатывается резистентность к гефитинибу (медиана времени до прогрессирования около 1 года). Примерно в 60 % случаев резистентность обусловлена вторичной мутацией T790M, в связи с чем ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста, эффективные при наличии мутации T790M, могут рассматриваться в качестве следующей линии терапии у пациентов с подтвержденной мутацией T790M. Также после применения препаратов, ингибирующих тирозинкиназу рецептора эпидермального фактора роста, были отмечены другие механизмы резистентности, включающие обходные и нижележащие сигнальные пути, например, амплификация генов HER 2 и MET и мутации PIK3CA. В 5–10 % случаев резистентность может быть связана с изменением фенотипа опухоли – трансформацией в мелкоклеточный рак легкого.

При сравнении гефитиниба и комбинации карбоплатин + паклитаксел в первой линии терапии распространенного НМРЛ (стадия IIIB и IV) у пациентов азиатской расы с гистологической формой опухоли аденокарцинома с неотягощенным анамнезом курильщика (бросившие курить ≥ 15 лет назад и выкуривавшие ≤ 10 пачек в год), гефитиниб продемонстрировал статистически значимые преимущества в выживаемости без признаков прогрессирования и объективном ответе по сравнению с комбинацией карбоплатин + паклитаксел, как во всей группе, так и в группе пациентов, у которых были выявлены мутации гена рецептора эпидермального фактора роста. Статистически значимого различия в общей выживаемости между группами лечения не отмечено.

Чувствительность к гефитинибу при наличии часто встречающихся мутаций рецептора эпидермального фактора роста (делеции 19 экзона; L858R) была убедительно подтверждена результатами клинических исследований. Существуют отдельные данные об ответе на гефитиниб при наличии менее распространенных мутаций. Показана чувствительность к гефитинибу при редких мутациях G719X, L861Q и S7681, а при изолированной мутации T790M или изолированных инсерциях 20 экзона имеет место резистентность к гефитинибу.

Циркулирующая опухолевая дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК)

В исследовании IFUM изучались мутации в образцах ткани опухоли и в образцах циркулирующей опухолевой ДНК, полученных из плазмы крови пациентов европеоидной расы, с использованием тест-системы EGFR RGO PCR (Qiagen). Из 1060 пациентов,

прошедших процедуры отбора в исследование, у 652 для изучения были доступны как образцы опухоли, так и образцы циркулирующей опухолевой ДНК. Чувствительность (доля пациентов с мутацией в ткани опухоли, у которых выявлена мутация в циркулирующей ДНК) составила 65,7 % (доверительный интервал (ДИ): 55,8–74,7 %), специфичность (доля пациентов с отсутствием мутации в ткани опухоли, у которых отсутствует мутация в циркулирующей ДНК) составила 99,8 % (ДИ: 99–100 %). Эти данные согласуются с результатами исследования циркулирующей ДНК у пациентов азиатской расы в исследовании IPASS с использованием тест-системы EGFR Mutation Test Kit (чувствительность составила 43,1 %, специфичность – 100 %).

Частота объективного ответа на терапию гефитинибом у пациентов европеоидной расы в исследовании IFUM составила 70 %, медиана выживаемости без признаков прогрессирования составила 9,7 месяцев. Эти данные аналогичны результатам, полученным у пациентов азиатской расы IPASS.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь всасывание происходит относительно медленно. Равновесная концентрация достигается после приема 7–10 доз. Регулярное назначение препарата 1 раз в день приводит к увеличению концентрации в 2–8 раз по сравнению с однократным приемом. Максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается в течение 3–7 ч. Средние показатели абсолютной биодоступности у пациентов – 59 %. Прием пищи не влияет на биодоступность препарата. При показателе pH желудочного сока выше 5 биодоступность гефитиниба снижается на 47 %.

Распределение

Объем распределения гефитиниба при достижении равновесной концентрации составляет 1400 л, что свидетельствует об экстенсивном распределении препарата в тканях. Связь с белками плазмы (сывороточным альбумином и альфа-1-кислым гликопротеином) составляет приблизительно 90 %.

Метаболизм

Гефитиниб подвергается окислительному метаболизму при участии изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450.

Исследования *in vitro* показали, что гефитиниб незначительно ингибирует фермент CYP2D6. Совместное назначение гефитиниба с метопрололом (субстрат для CYP2D6) приводило к незначительному повышению (на 35 %) концентрации метопролола, что не является клинически значимым.

Метаболизм гефитиниба происходит тремя путями: метаболизм N-пропилморфолиновой группы, деметилирование метоксильной группы на хиназолиновую часть и окислительное дефосфорилирование галогенированной фенильной группы.

Основной метаболит, определяемый в плазме крови – О-десметилгефитиниб, который обладает в 14 раз меньшей фармакологической активностью по сравнению с гефитинибом в отношении клеточного роста, стимулированного эпидермальным фактором роста, что делает маловероятным его существенное влияние на клиническую активность гефитиниба.

Выведение

Общий плазменный клиренс гефитиниба – приблизительно 500 мл/мин. Средний период полувыведения составляет 41 ч. Препарат выводится в основном с фекалиями. Почками выводится менее 4 % от введенной дозы.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Связи между нижним уровнем равновесной концентрации препарата и возрастом, массой тела, полом, этнической принадлежностью или клиренсом креатинина не выявлено.

На фоне ежедневного приема гефитиниба в дозе 250 мг время достижения равновесной концентрации, общий плазменный клиренс и равновесная концентрация были схожи для групп пациентов с нормальной функцией печени и с печеночной недостаточностью средней степени тяжести. Данные по 4 пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью вследствие метастазов в печень позволяют предположить, что равновесная концентрация у данных пациентов схожа с таковой у пациентов с нормальной функцией печени.

Особенности действия гефитиниба у пациентов с нарушениями функции печени вследствие цирроза или гепатита не изучены.

Показания к применению

Местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого с наличием активирующих мутаций тирозинкиназного домена рецептора эпидермального фактора роста.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к гефитинибу или любым другим компонентам препарата, беременность и период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность у данной группы пациентов не оценены).

С осторожностью: идиопатический фиброз легких; интерстициальная пневмония; пневмокониоз; постлучевая пневмония; лекарственная пневмония (отмечен повышенный уровень смертности от этих заболеваний на фоне лечения гефитинибом); слабое или умеренное повышение активности «печеночных» трансаминаз и уровня билирубина.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Гефиба®онко противопоказан для применения при беременности и в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутрь по 250 мг 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи.

В том случае, если пациент пропустил прием очередной дозы, пропущенную дозу следует принять в том случае, если до приема следующей осталось не менее 12-ти часов. Не следует принимать двойную дозу препарата для компенсации пропущенной дозы.

Таблетка также может быть диспергирована в 100 мл питьевой (негазированной) воды. Другие жидкости использовать нельзя. Для правильного растворения необходимо опустить таблетку в воду, не разминая, помешивать до полного растворения (приблизительно 15 мин) и тут же выпить полученную суспензию. Налить еще половину стакана воды, ополаскивая стенки, и выпить полученную суспензию. Суспензию препарата Гефиба®онко можно также назначать через назогастральный зонд.

Не требуется коррекция дозы препарата Гефиба®онко в зависимости от возраста пациентов, массы тела, этнической и половой принадлежности, функции почек, а также при умеренной и тяжелой печеночной недостаточности, обусловленной метастатическим поражением печени.

Коррекция дозы: у пациентов с плохо купирующейся диареей на фоне лечения или побочными реакциями со стороны кожных покровов возможен краткосрочный перерыв в лечении (до 14 дней) последующим возобновлением лечения препаратом Гефиба®онко в дозе 250 мг/сутки.

Побочное действие

Наиболее распространенными нежелательными реакциями, наблюдаемыми более чем в 20 % случаев, являлись диарея, кожная и угревая сыпь, зуд, сухость кожи.

Обычно нежелательные реакции проявляются в течение первого месяца применения препарата и, как правило, обратимы. Приблизительно у 10 % пациентов отмечались

серьезные нежелательные реакции (3–4-я степень тяжести согласно общим критериям токсичности).

Однако только у 3 % пациентов терапия была прекращена вследствие нежелательных реакций.

Ниже представлены нежелательные реакции по данным объединенного анализа результатов клинических исследований III фазы ISEL, INTEREST и IPASS, включавших 2462 пациента, получавших гефитиниб.

Определение частоты нежелательных реакций: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Часто: гематурия и носовое кровотечение;

Нечасто: гипокоагуляция и/или повышение частоты кровотечений на фоне приема варфарина.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Часто: ангионевротический отек, крапивница.

Нарушения со стороны органа зрения:

Часто: конъюнктивит, блефарит, ксерофтальмия (в основном легкой степени тяжести);

Нечасто: кератит, обратимая эрозия роговицы, иногда в сочетании с нарушением роста ресниц.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Часто: интерстициальная пневмония (часто 3–4 степени тяжести, вплоть до летального исхода).

Желудочно-кишечные нарушения:

Очень часто: диарея (в отдельных случаях – тяжелая), тошнота (в основном легкой степени тяжести), рвота (в основном легкой или средней степени тяжести), стоматит (в основном легкой степени тяжести), анорексия (легкой или средней степени тяжести), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (в основном легкой или средней степени тяжести);

Часто: дегидратация (вследствие диареи, тошноты, рвоты и анорексии), сухость во рту (в основном легкой степени тяжести), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) (в основном легкой или средней степени тяжести), повышение уровня билирубина (в основном легкой или средней степени тяжести);

Нечасто: панкреатит, перфорации органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), гепатит (сообщалось об единичных случаях развития печеночной недостаточности, в некоторых

случаях с летальным исходом).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Очень часто: сыпь (пустулезная), зуд, сухость кожи, включая образование трещин на фоне эритемы (в основном легкой или средней степени тяжести);

Часто: изменения ногтей, алопеция;

Нечасто: синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии;

Редко: буллезные изменения кожи, включая токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона и мультиформную экссудативную эритему, кожный васкулит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Часто: бессимптомное повышение уровня креатинина в крови, протеинурия, цистит;

Редко: геморрагический цистит.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

Очень часто: астения (преимущественно легкой степени тяжести);

Часто: пирексия.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

Возможные симптомы – увеличение частоты и тяжести некоторых побочных реакций, главным образом диареи и кожной сыпи. Лечение симптоматическое. Антидот не известен.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Совместное назначение гефитиниба и рифампицина (мощный индуктор изофермента CYP3A4) приводит к уменьшению средних значений «площади под кривой» (AUC) для гефитиниба на 83 %.

Одновременное назначение гефитиниба и итраконазола (ингибитор изофермента CYP3A4) приводит к увеличению на 80 % AUC гефитиниба, что может быть клинически значимым, т.к. нежелательные явления зависят от дозы и концентрации.

Одновременное назначение гефитиниба и препаратов, способствующих значительному (≥ 5) и длительному повышению pH желудочного содержимого, приводило к уменьшению AUC для гефитиниба на 47 %.

При совместном применении гефитиниба и винорелбина возможно усиление нейтропенического действия винорелбина.

Лекарственные средства, индуцирующие активность изофермента CYP3A4, могут повышать метаболизм и снижать концентрацию гефитиниба в плазме крови. Таким образом, одновременное назначение гефитиниба с препаратами, индукторами изофермента CYP3A4, такими как фенитоин, карбамазепин, барбитураты, настойка зверобоя, может снизить эффективность гефитиниба.

Особые указания

При решении вопроса о назначении препарата Гефиба®онко у пациентов с местно-распространенным или метастатическим НМРЛ рекомендуется определение мутации EGFR (рецептора эпидермального фактора роста) в опухолевой ткани у всех пациентов. Если образец ткани недоступен для исследования, можно использовать циркулирующую опухолевую ДНК, полученную из образцов крови (плазмы). Для определения мутаций в образцах ткани опухоли и циркулирующей опухоли ДНК важно, чтобы была выбрана валидированная и надежная методика, позволяющая минимизировать возможные как ложноотрицательные, так и ложноположительные результаты. Применение препарата Гефиба®онко не рекомендовано вместо химиотерапии у пациентов с отсутствием мутации EGFR.

Иногда у пациентов, принимающих гефитиниб, отмечалось интерстициальное поражение легких, в редких случаях – с летальным исходом. При нарастании таких симптомов как одышка, кашель, лихорадка, применение препарата должно быть прекращено и незамедлительно проведено обследование. Если у пациента подтверждается наличие интерстициального легочного заболевания, прием препарата Гефиба®онко прекращают и пациенту назначается соответствующее лечение.

Наиболее часто развитие интерстициальных поражений легких наблюдалось в Японии (приблизительно в 2 % случаев у 27 000 пациентов, принимающих гефитиниб) по сравнению с другими странами (в 0,3 % случаев среди 39 000 пациентов).

Среди факторов, повышающих риск развития интерстициального поражения легких, были отмечены: курение, тяжелое общее состояние ($PS > 2$), нормальная легочная ткань по данным компьютерной томографии $< 50 \%$, продолжительность болезни (НМРЛ) < 6 мес., интерстициальная пневмония в анамнезе, пожилой возраст (> 55 лет), сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания.

На фоне приема препарата гефитиниба было отмечено бессимптомное повышение активности «печеночных» трансаминаз и уровня билирубина, нечасто развивался гепатит. Сообщалось о единичных случаях развития печеночной недостаточности, в некоторых

случаях с летальным исходом. В связи с чем рекомендуется периодически оценивать функцию печени. При выраженном повышении активности трансаминаз и уровня билирубина прием препарата должен быть прекращен.

В клинических исследованиях гефитиниба были отмечены сердечно-сосудистые осложнения. Связь с приемом гефитиниба не была установлена.

У пациентов, принимающих варфарин, необходимо регулярно контролировать протромбиновое время (ПВ).

При развитии тяжелой или продолжительной диареи, тошноты, рвоты или анорексии пациент должен незамедлительно обратиться к врачу.

При остром развитии или ухудшении признаков и симптомов кератита: воспаления глаз, слезотечения, светочувствительности, нечеткости зрения, болезненности и/или покраснения глаз, пациент должен незамедлительно обратиться к офтальмологу. При подтверждении язвенного кератита терапию препаратом Гефиба®онко следует приостановить. Если симптомы не исчезают или повторно развиваются при возобновлении приема препарата Гефиба®онко, следует рассмотреть возможность полной отмены данной терапии.

При применении гефитиниба в комбинации с лучевой терапией в качестве терапии первой линии у детей с глиомой ствола мозга или нерадикально удаленной глиомой супратенториальной локализации сообщалось о 4 случаях (один летальный) кровоизлияний в головной мозг. Еще один случай кровоизлияния в головной мозг отмечен у ребенка с эпендимомой при монотерапии гефитинибом. У взрослых пациентов с немелкоклеточным раком легкого при лечении гефитинибом подобные нежелательные явления не зафиксированы ни в одном случае.

Сообщалось о случаях развития перфорации органов ЖКТ у пациентов на фоне приема гефитиниба. В большинстве случаев это связано с другими известными факторами риска, такими как одновременный прием стероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), язвенная болезнь в анамнезе, пожилой возраст, курение, наличие метастазов в толстую кишку в месте перфорации.

Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения препаратом Гефиба®онко и как минимум в течение 3-х месяцев после лечения следует использовать надежные методы контрацепции.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Поскольку при приеме препарата Гефиба®онко могут развиваться такие нежелательные реакции как астения, тошнота и рвота, необходимо соблюдать осторожность при вождении автомобиля и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг.

При производстве на Хетеро Лабс Лимитед

10 таблеток в блистер Аллюминий/ПВХ. 3 блистера помещают в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

30 таблеток во флакон из ПЭНД. По 1 флакону помещают в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

При упаковке на ООО «МАКИЗ-ФАРМА», Россия

По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

1 флакон вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/Фасовщик/Упаковщик

Хетеро Лабс Лимитед, Индия

Адрес места производства: Юнит - VI, уч. № 410 и 411, ТСИИК, Формулэйшн СЭЗ, Полепалли Вилладж, Джадчерла Мандал, район Махабубнагар, Телангана, 509301, Индия

Упаковщик

ООО «МАКИЗ-ФАРМА», Россия

Адрес места производства: 109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр. 4, стр. 6, стр. 8

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

Хетеро Лабс Лимитед, Индия

Адрес: «Хетеро Корпорейт», 7-2-A2, Индастриал Эстейтс, Санат Нагар, Хайдарабад – 500018, Телангана, Индия

Организация, принимающая претензии:

Московское представительство компании «Хетеро Лабс Лимитед» (Индия):

Адрес: 109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр. 5

Тел./факс: +7 (495) 981-00-88

e-mail: DrugSafety-Russia@heterodrugs.com