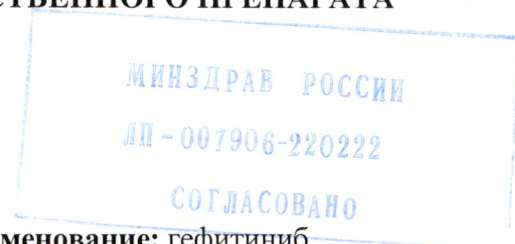


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Гефитиниб-Рус



Регистрационный номер

Торговое наименование: Гефитиниб-Рус

Международное непатентованное или группировочное наименование: гефитиниб

Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: гефитиниб - 250,00 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 29,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) 93,50 мг, повидон (К30) 10,00 мг, кроскармеллоза натрия 40,00 мг, натрия лаурилсульфат 4,50 мг, магния стеарат 3,00 мг;

вспомогательные вещества пленочной оболочки: гипромеллоза 11,40 мг, титана диоксид 0,19 мг, полиэтиленгликоль 6000 2,28 мг, краситель оксид железа красный 1,10 мг, краситель оксид железа желтый 0,095 мг.

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от красного до красновато-коричневого цвета. На поперечном разрезе ядро от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство - протеинтирозинкиназы ингибитор

Код АТХ: L01XE02

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, женский пол или являющиеся представителями азиатской расы, более вероятно будут иметь эффект от терапии препаратом гефитиниба. 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 препарату гефитиниба (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 препарата гефитиниба и комбинации карбоплатин + паклитаксел в первой линии терапии распространенного НМРЛ (стадия IIIБ 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), препарат гефитиниба 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 RGQ 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 в исследовании IPASS.

Фармакокинетика

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 часов. Средние показатели абсолютной биодоступности у пациентов составляют 59%. Прием пищи не влияет на биодоступность препарата. При показателе pH желудочного сока выше 5 биодоступность гефитиниба снижается на 47 %.

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

Гефитиниб подвергается окислительному метаболизму посредством изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450.

Исследования *in vitro* показали, что гефитиниб незначительно ингибирует фермент CYP2D6. Назначение гефитиниба совместно 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, 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.

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

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

На фоне ежедневного приёма 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 умеренной печеночной недостаточностью. 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 исследованы.

Показания для применения

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

Противопоказания

Повышенная чувствительность к гефитинибу или другим компонентам препарата. Беременность и период лактации.

Детский и подростковый возраст (безопасность и эффективность у данной группы пациентов не оценена).

С осторожностью

При идиопатическом фиброзе легких, интерстициальной пневмонии, пневмокониозе, постлучевой пневмонии, лекарственной пневмонии (отмечен повышенный уровень смертности от этих заболеваний на фоне лечения гефитинибом); при слабом и умеренном повышении активности «печеночных» трансаминаз и уровня билирубина, при дефиците лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции (так как в лекарственной форме содержится лактоза).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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 дозы 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 разрушения (приблизительно 20 минут) и тут же выпить полученную суспензию. Налить ещё половину стакана воды, ополаскивая стенки и выпить полученную суспензию. Суспензию препарата можно также назначать через назо-гастральный зонд.

Не требуется коррекции дозы препарата Гефитиниб-Рус 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), с последующим возобновлением лечения препаратом Гефитиниб-Рус в дозе 250 мг/сутки.

Побочное действие

Наиболее распространенными побочными эффектами, 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 серьёзные нежелательные реакции (3-4 степень тяжести согласно общим критериям токсичности).

Однако только у 3% пациентов терапия была прекращена вследствие побочных реакций. Наблюдавшиеся нежелательные реакции представлены ниже.

Определение частоты побочных реакций: очень часто ($\geq 10\%$); часто ($\geq 1 - < 10\%$); нечасто ($\geq 0,1 - < 1\%$); редко ($\geq 0,01 - < 0,1\%$)

Со стороны свертывающей системы крови: часто - гематурия и носовое кровотечение; нечасто - гипокоагуляция и/или повышение частоты кровотечений на фоне приема варфарина.

Со стороны органов пищеварения: очень часто - диарея (в отдельных случаях - выраженная), тошнота (в основном, слабой степени выраженности), рвота (в основном, слабой или умеренной степени выраженности), стоматит (в основном, слабой степени выраженности), анорексия (слабой или умеренной степени выраженности), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (в основном, слабой или умеренной степени выраженности);

часто - дегидратация (вследствие диареи, тошноты, рвоты и анорексии), сухость во рту (в основном, слабой степени выраженности), повышение активности аспаратаминотрансферазы (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 о единичных случаях развития печеночной недостаточности, в некоторых случаях с летальным исходом).

Со стороны органов зрения: часто конъюнктивит, блефарит, ксерофтальмия (в основном, слабой степени выраженности); нечасто - обратимая эрозия роговицы нарушение роста ресниц.

Со стороны органов дыхания: часто - интерстициальная пневмония (3-4 степени токсичности, вплоть до летального исхода).

Со стороны мочевыводящей системы: часто - бессимптомное повышение уровня креатинина в крови, протеинурия, цистит; редко - геморрагический цистит.

Со стороны кожи и кожных покровов: 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.

Со стороны иммунной системы: нечасто - ангионевротический отек, крапивница.

Прочие: очень часто - астения (преимущественно легкой степени тяжести); часто - пирексия.

Передозировка

Возможные симптомы - увеличение частоты и тяжести некоторых дозозависимых нежелательных реакций, главным образом, диареи и кожной сыпи.

Лечение симптоматическое. Антидот неизвестен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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, так как нежелательные явления зависят от дозы и концентрации.

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

При совместном применении гефитиниба и винорельбина, возможно усиление нейтропенического действия винорельбина.

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

Иногда у пациентов, принимающих препарат гефитиниба, 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, приём препарата Гефитиниб-Рус прекращают и пациенту назначается соответствующее лечение.

Наиболее часто развитие интерстициальных поражений легких наблюдалось в Японии (приблизительно в 2% случаев у 27000 пациентов, принимающих препарат гефитиниба) по сравнению с другими странами (в 0,3% случаев среди 39000 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 месяцев,

интерстициальная пневмония в анамнезе, пожилой возраст (> 55 лет), сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания.

На фоне приёма 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 препарата гефитиниба были отмечены сердечно-сосудистые осложнения. Связь с приемом препарата гефитиниба не была установлена.

У пациентов, принимающих варфарин, необходимо регулярно контролировать протромбиновое время.

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 Гефитиниб-Рус следует приостановить. Если симптомы не исчезают или повторно развиваются при возобновлении приема препарата Гефитиниб-Рус, следует рассмотреть возможность полной отмены данной терапии.

При применении препарата 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 препаратом гефитиниба. У взрослых пациентов с НМЛР при лечении препаратом гефитиниба подобные побочные явления не зафиксированы ни в одном случае.

Сообщалось о случаях развития перфорации органов ЖКТ у пациентов на фоне приема препарата 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 Гефитиниб-Рус и, как минимум, в течение 3-х месяцев после лечения следует использовать надежные методы контрацепции.

Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдромом мальабсорбции, - препарат Гефитиниб-Рус следует назначать с осторожностью, в связи с наличием в составе лактозы.

Влияние на способность к управлению автомобилем и движущимися механизмами

Поскольку во время проведения терапии препаратом Гефитиниб-Рус 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 плёночной оболочкой, 250 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту

Производитель

РУС-МЕД ЭКСПОРТС ПРАЙВИТ ЛИМИТЕД, Индия

Плот № 2, Промышленная зона АЛЕАП, Гаджуларамарам, Штат Телангана, Индия

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

ООО «Манас Мед», Россия

121471, г. Москва, ул. Рябиновая, д. 43, стр. 1

Организация, принимающая претензии от потребителей

ООО «Манас Мед», Россия

121471, г. Москва, ул. Рябиновая, д. 43, стр. 1

Тел.: +7 (495) 269-77-51

Генеральный директор

ООО «Манас Мед»



Мукеш Кумар