

ГЕФИТИНИБ-НАТИВ**Регистрационный номер:****Торговое название:** *Гефитиниб-натив***Международное непатентованное название:** гефитиниб**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой**Состав на одну таблетку:***Действующее вещество:*

Гефитиниб 250,0 мг

Вспомогательные вещества:

Лактозы моногидрат 163,5 мг

Целлюлоза микрокристаллическая 50,0 мг

Кроскармеллоза натрия 20,0 мг

Повидон К 30 10,0 мг

Натрия лаурилсульфат 1,5 мг

Магния стеарат 5,0 мг

Состав пленочной оболочки

Опадрай пурпурный 12,0 мг

(гипромеллоза – 62,50 %; титана диоксид – 28,95 %;

макрогол 400 – 6,25 %; железа оксид красный – 1,00 %;

железа (II, III) оксид/железа оксид черный – 0,75 %; железа

оксид желтый – 0,55 %)

Описание: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой серо-розового цвета. На изломе – ядро белого или почти белого цвета.**Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство - протеинтирозинкиназы ингибитор.**Код АТХ:** L01XE02**Фармакологические свойства***Фармакодинамика*

Гефитиниб, являясь селективным ингибитором тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), экспрессия которых наблюдается во многих

солидных опухолях, тормозит рост опухоли, метастазирование и ангиогенез, а также ускоряет апоптоз опухолевых клеток.

Гефитиниб тормозит рост различных линий опухолевых клеток человека и повышает противоопухолевую активность химиотерапевтических препаратов, лучевой и гормональной терапии.

Имеются данные, свидетельствующие о том, что гефитиниб обладает объективным противоопухолевым действием, статистически достоверно увеличивает время до прогрессирования заболевания у пациентов с местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого.

Показано, что гефитиниб в сравнении с доцетакселом обеспечивает сходную общую выживаемость, более благоприятный профиль переносимости и превосходящее качество жизни у ранее леченых пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого.

Пациенты, никогда не курившие, имеющие морфологический вариант опухоли аденокарцинома, женский пол 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.

При сравнении гефитиниба и комбинации карбоплатина и паклитаксела в первой линии терапии распространенного немелкоклеточного рака легкого (стадия III Б 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 карбоплатина и паклитаксела 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 отмечено не было.

Подтверждена чувствительность к гефитинибу при наличии часто встречающихся мутаций рецептора эпидермального фактора роста (делеция 19 экзона; L858R). 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 ДНК

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). 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 с использованием тест-системы EGFR Mutation Test Kit (чувствительность составила 43,1 %, специфичность – 100 %).

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

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь всасывание происходит относительно медленно. Максимальная концентрация препарата в плазме крови ($C_{\max}$) достигается в течение 3-7 часов ($T_{\max}$). Стационарная концентрация в плазме крови (C_{ss}) достигается на 7 - 10 сутки приема и превышает концентрацию после однократного приема в 2 - 8 раз. 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 %.

Распределение

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 альфа1-гликопротеином) составляет приблизительно 90 %.

Метаболизм

Гефитиниб подвергается окислительному метаболизму посредством изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450.

Метаболизм гефитиниба происходит тремя путями:

- метаболизм N-пропилморфолиновой группы;
- деметилирование метоксильной группы на хиназолиновую часть;

- 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.

Выведение

Общий плазменный клиренс гефитиниба приблизительно 500 мл/мин. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 41 час. Препарат выводится в основном с фекалиями. Почками выводится менее 4 % от введенной дозы.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Связи между нижним уровнем равновесной концентрации гефитиниба 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 пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени 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

- Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) с наличием активирующих мутаций тирозинкиназного домена рецептора эпидермального фактора роста в первой линии терапии.
- Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого, рефрактерный к режимам химиотерапии, содержащим производные платины.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к гефитинибу или другим компонентам препарата.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- 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 или умеренном повышении активности «печеночных» трансаминаз и концентрации билирубина; при дефиците лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактазной мальабсорбции (так как в лекарственной форме содержится лактоза).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат *Гефитиниб-натив* 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 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 15 минут) и тут же выпить полученную суспензию. Налить еще половину стакана воды, ополаскивая стенки и выпить полученную суспензию. Суспензию препарата *Гефитиниб-натив* можно также назначать через назогастральный зонд.

Не требуется коррекции дозы препарата *Гефитиниб-натив* в зависимости от возраста пациентов, массы тела, этнической и половой принадлежности, а так же при печеночной недостаточности средней и тяжелой степени, обусловленной метастатическим поражением печени.

Коррекция дозы. У пациентов с плохо купирующейся диареей на фоне лечения или нежелательными реакциями со стороны кожных покровов возможен краткосрочный перерыв в лечении (до 14 дней) с последующим возобновлением лечения препаратом *Гефитиниб-натив* в дозе 250 мг в сутки.

Побочное действие

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

Обычно нежелательные реакции проявляются в течение первого месяца применения гефитиниба и, как правило, обратимы. Приблизительно у 10 % пациентов отмечаются серьёзные нежелательные реакции (3-4 степень тяжести согласно общим критериям токсичности).

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота возникновения нежелательных реакций оценивается следующим образом: возникновение «очень часто» – > 10 %; «часто» – > 1 % и < 10 %, «нечасто» – > 0,1 % и < 1 %, «редко» – > 0,01 % и < 0,1 %, «очень редко» – < 0,01 %, включая отдельные сообщения, «частота неизвестна».

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – гематурия, носовое кровотечение; *нечасто* – гипокоагуляция и/или повышение частоты кровотечений на фоне приема варфарина.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто - ангионевротический отек, крапивница.

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

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто - интерстициальная пневмония (3-4 степени токсичности, вплоть до летального исхода).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: 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 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 АСТ (в основном слабой или умеренной степей выраженности), повышение концентрации билирубина (в основном слабой или умеренной степени выраженности); *нечасто* - панкреатит, перфорация органов желудочно-кишечного тракта, гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – сыпь (пустулезная), зуд, сухость кожи, включая образование трещин на фоне эритемы; *часто* - изменения ногтей, алопеция; *редко* - буллёзные изменения кожи, включая токсический

эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная экссудативная эритема, кожный васкулит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто - бессимптомное повышение концентрации креатинина в крови, протеинурия, цистит; *редко* - геморрагический цистит.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто - астения (преимущественно слабой степени выраженности); *часто* - пирексия.

Передозировка

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Совместное назначение гефитиниба и рифампицина (мощный индуктор изофермента CYP3A4) приводит к уменьшению средних значений «площади под фармакокинетической 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 pH 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-натив** в первой линии терапии местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого рекомендуется определение мутации 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. В первой линии терапии препарат **Гефитиниб-натив** не может быть применен вместо химиотерапии у пациентов с отсутствием мутации EGFR.

Иногда у пациентов, принимающих гефитиниб, отмечается интерстициальное поражение легких, в некоторых 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 **Гефитиниб-натив** прекращают и пациенту назначается соответствующее лечение.

Наиболее часто развитие интерстициальных поражений легких наблюдалось в Японии (приблизительно в 2 % случаев у 27000 пациентов, принимающих гефитиниб) по сравнению с другими странами (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 приема гефитиниба отмечается бессимптомное повышение активности «печеночных» трансаминаз и концентрации билирубина, нечасто развивается гепатит. Сообщалось об единичных случаях развития печеночной недостаточности, в некоторых случаях с летальным исходом. В связи с чем, рекомендуется периодически оценивать печеночную функцию. При выраженном повышении активности трансаминаз и концентрации билирубина прием препарата **Гефитиниб-натив** должен быть прекращен.

Имеются данные о случаях развития сердечно-сосудистых осложнений при применении гефитиниба. Связь с приемом 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 и 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-натив* следует приостановить. Если симптомы не исчезают или повторно развиваются при возобновлении приема препарата *Гефитиниб-натив*, 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 наблюдалось 4 случая (1 летальный) кровоизлияний в головной мозг. Еще один случай кровоизлияния в головной мозг был отмечен у ребенка с эпендимомой при монотерапии гефитинибом. У взрослых пациентов с НМРЛ при лечении гефитинибом подобные побочные явления не зафиксированы ни в одном случае.

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

Мужчинам и женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом во время лечения препаратом *Гефитиниб-натив* 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, следует назначать препарат *Гефитиниб-натив* с осторожностью, так как в лекарственной форме содержится лактоза.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Поскольку при приеме препарата *Гефитиниб-натив* могут развиваться такие нежелательные реакции как астения, тошнота и рвота, необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами, а так же при занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 250 мг.

По 30 таблеток во флаконы из полиэтилентерефталата, укупоренные крышками из полиэтилена высокой плотности.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой ламинированной печатной или пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой ламинированной печатной.

По 1 флакону или по 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

В защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения и производитель

ООО «Натива», Россия

Юридический адрес: 143402, Россия, Московская область, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13.

Тел: (495) 644-00-59

Тел/факс: (495) 502-16-43

e-mail: info@nativa.pro

www.nativa.pro

Адрес производственной площадки:

Московская область, Красногорский район, с. Петрово-Дальнее.

Заместитель генерального директора

ООО «Натива»



В.Ю. Зубарев