

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ГЕФИТИНИБ

Регистрационный номер:**Торговое название:** Гефитиниб**Международное непатентованное название (МНН):** Гефитиниб**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой**Состав:***1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:**Действующее вещество:* гефитиниб 250,0 мг.*Вспомогательные вещества (ядро):* лактозы моногидрат - 245,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 67,0 мг, повидон К-30 - 5,0 мг, кроскармеллоза натрия - 20,0 мг, натрия лаурилсульфат - 6,0 мг, магния стеарат - 7,0 мг.*Вспомогательные вещества (оболочка):* пленочное покрытие IC-S-2269 – 20,0 мг.*Состав пленочного покрытия IC-S-2269:* гипромеллоза – 60,0 %, полиэтиленгликоль – 12,00 %, тальк – 4,908 %, титана диоксид (Е 171) – 23,0 %, краситель железа оксид желтый (Е 172) – 0,09 %, краситель железа оксид красный (Е 172) – 0,002 %.**Описание**

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от розового до розового с коричневатым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, протеинтирозинкиназы ингибитор.

Код АТХ: L01XX31**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.

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

Клинические данные свидетельствуют о том, что гефитиниб обладает противоопухолевым действием, статистически достоверно увеличивает время до прогрессирования заболевания у пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого.

Исследование III фазы INTEREST показало, что гефитиниб, в сравнении с доцетакселом, обеспечивает сходную общую выживаемость, более благоприятный профиль переносимости и лучшее качество жизни у ранее леченых пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого.

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. C_{max} 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 %.

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

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

Исследования *in vitro* показали, что гефитиниб незначительно ингибирует изофермент CYP2D6. Совместное назначение гефитиниба с метопрололом (субстрат для изофермента 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.

Общий плазменный клиренс гефитиниба - приблизительно 500 мл/мин. Средний $T_{1/2}$ - 41 ч.

Препарат выводится в основном кишечником, менее 4 % от введенной дозы - почками.

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. Данные по 4 пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью вследствие метастазов в печень позволяют предположить, что равновесная концентрация у этих 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 к применению

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

Местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого, рефрактерный к режимам химиотерапии, содержащим производные платины.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к гефитинибу или другим компонентам препарата, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

- идиопатический фиброз легких;
- интерстициальная пневмония;
- пневмокониоз;
- постлучевая пневмония;
- лекарственная пневмония (отмечен повышенный уровень смертности от этих заболеваний на фоне лечения гефитинибом);
- повышение активности «печеночных» трансаминаз и концентрации билирубина;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная недостаточность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

Внутри по 250 мг 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи. В том числе, 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 15 мин) и тут же выпить полученную суспензию. Налить еще половину стакана воды, ополаскивая стенки и выпить полученную суспензию. Суспензию препарата можно также назначать через назо-гастральный зонд.

Не требуется коррекции дозы гефитиниба 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 гефитинибом в дозе 250 мг/сутки.

Побочное действие

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

Обычно неблагоприятные реакции появляются в течение первого месяца применения препарата и, как правило, обратимы.

Приблизительно у 10% пациентов отмечались серьезные 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.

Частота нежелательных явлений определена согласно классификации ВОЗ: очень часто ($\geq 10\%$); часто ($\geq 1 - < 10\%$); нечасто ($\geq 0,1 - < 1\%$); редко ($\geq 0,01 - < 0,1\%$); очень редко ($< 0,01\%$).

Со стороны органов кроветворения: 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 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 степени выраженности), повышение уровня билирубина (в основном, слабой или умеренной степени выраженности); нечасто – панкреатит, перфорация органов ЖКТ, гепатит (сообщалось об 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 – кератит, 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; часто - изменения ногтей, алопеция; редко – буллезные изменения кожи, включая токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона и мультиформная экссудативная эритема, кожный васкулит.

Аллергические реакции: нечасто - ангионевротический отек, крапивница.

Прочие: очень часто – астения (преимущественно слабой степени выраженности); часто - пирексия.

Передозировка

Симптомы (возможные): увеличение частоты и тяжести некоторых побочных реакций, главным образом диареи и кожной сыпи.

Лечение: симптоматическая терапия. Антидот не известен.

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, 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 применение гефитиниба с препаратами, индукторами изофермента CYP3A4, такими как фенитоин, карбамазепин, барбитураты, настойка зверобоя может снизить эффективность гефитиниба.

Особые указания

При решении вопроса о назначении гефитиниба в первой линии терапии местнораспространенного или местатического 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 опухолевой ДНК важно, чтобы была выбрана валидированная и надежная методика, позволяющая минимизировать возможные как ложноотрицательные, так и ложноположительные результаты. В первой линии терапии гефитиниб не может быть применен вместо химиотерапии у пациентов с отсутствием мутации EGFR.

Иногда у пациентов, принимающих гефитиниб, отмечалось 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 гефитиниба прекращают и пациенту назначается соответствующее лечение.

Наиболее часто развитие интерстициальных поражений легких наблюдалось в Японии (приблизительно в 2 % случаев у 27000 пациентов, принимающих препарат) 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 приема 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 контролировать 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 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: воспаление глаз, слезотечения, светочувствительности, нечеткости зрения, болезненности и/или покраснения глаз, пациент должен незамедлительно обратиться к офтальмологу. При подтверждении язвенного кератита терапию гефитинибом следует приостановить. Если симптомы не исчезают или повторно развиваются при возобновлении приема препарата 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 препаратом 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 связано с другими известными факторами риска, такими как одновременный прием стероидов, НПВП, язвенная болезнь в анамнезе, пожилой возраст, курение, наличие метастазов в толстую кишку в месте перфорации.

Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения гефитинибом и, как минимум, в течение 3-х месяцев после него следует использовать надежные методы контрацепции.

Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром мальабсорбции гефитиниб следует назначать с осторожностью, в связи с наличием в составе лактозы.

Влияние на способность к управлению автомобилем и другими механизмами

Пациентов необходимо предупредить о возможности появления во время лечения головокружения, обморока или зрительных расстройств. При возникновении этих симптомов пациентам рекомендуется воздержаться от управления автомобилем и занятий

другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг.

По 10 или 30 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности; по 10 таблеток в блистер из алюминиевой фольги. По 1 флакону или по 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение и организация, принимающая претензии

ООО «Джодас Экспоим»

109651 Россия, г. Москва, ул. Перерва, д. 9, стр. 1

Производитель

Джодас Экспоим Пвт. Лтд., Индия

Участок 55, Фаза-3, Биотек Парк, Каркапатла (Вилладж), Мулугу (М), Медак (Дистрикт) - 502 279, Телангана, Индия.

Директор по экономике
ООО «Джодас Экспоим»



Джиоти Лумба

