

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Гефитиниб, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: гефитиниб.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 250 мг гефитиниба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до коричневатого-желтого цвета. На поперечном разрезе таблетки видны два слоя: ядро почти белого цвета и пленочная оболочка.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Гефитиниб показан к применению у взрослых по показаниям:

- Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) с наличием активирующих мутаций тирозинкиназного домена рецептора эпидермального фактора роста.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования*Взрослые*

По 250 мг 1 раз в сутки.

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.

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 в дозе 250 мг/сут.

Особые группы пациентов

Не требуется коррекции дозы препарата Гефитиниб в зависимости от возраста пациента, массы тела, этнической и половой принадлежности, функции почек, а также при умеренной и тяжелой печеночной недостаточности, обусловленной метастатическим поражением печени.

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи.

Таблетку можно растворить в 100 мл питьевой (негазированной) воды. Другие жидкости использовать нельзя. Для правильного растворения необходимо опустить таблетку в воду, не дробя, перемешать до полного растворения (приблизительно 15 минут) и сразу же выпить полученную суспензию, затем налить еще половину стакана воды, ополаскивая стенки, и выпить полученную суспензию. Суспензию препарата Гефитиниб также можно вводить через назогастральный зонд.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к гефитинибу и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский и подростковый возраст (безопасность и эффективность у данной группы пациентов не оценивались).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 уровня билирубина.

Особые указания

При решении вопроса о назначении препарата Гефитиниб у пациентов с местно-распространенным или метастатическим НМРЛ рекомендуется определение мутации в гене EGFR (рецептора эпидермального фактора роста) в опухолевой ткани у всех

пациентов. Если образец ткани опухоли недоступен для исследования, можно использовать циркулирующую опухолевую дезоксирибонуклеиновую кислоту (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 не может быть применен 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 Гефитиниб прекращают, и пациенту назначается соответствующее лечение.

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

Среди факторов, повышающих риск развития интерстициального поражения легких, были отмечены следующие: курение, тяжелое общее состояние ($PS > 2$), нормальная легочная ткань по данным компьютерной томографии $< 50 \%$, продолжительность болезни (НМРЛ) менее 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 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.

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 следует приостановить. Если симптомы не исчезают или повторно развиваются при возобновлении приема препарата Гефитиниб, 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 НМРЛ при лечении гефитинибом подобные побочные явления не зафиксированы ни в одном случае.

Сообщалось о случаях развития перфорации органов желудочно-кишечного тракта (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), язвенной болезнью в анамнезе, пожилым возрастом, курением, наличием метастазов в толстую кишку в месте перфорации.

Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения препаратом Гефитиниб и как минимум в течение 3 месяцев после лечения следует использовать надежные методы контрацепции.

Вспомогательные вещества

Препарат Гефитиниб содержит лактозу. Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный лекарственный препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Совместное назначение гефитиниба и рифампицина (мощного индуктора изофермента CYP3A4) приводит к уменьшению средних значений площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) для гефитиниба на 83 %.

Одновременное назначение гефитиниба и итраконазола (ингибитора изофермента CYP3A4) приводит к увеличению AUC гефитиниба на 80 %, 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 винорелбина возможно усиление нейтропенического действия винорелбина.

Лекарственные препараты, 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, препараты на основе зверобоя продырявленного, может снизить эффективность гефитиниба.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Гефитиниб во время беременности противопоказано.

Лактация

Применение препарата Гефитиниб в период грудного вскармливания противопоказано.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Поскольку во время проведения терапии препаратом Гефитиниб могут развиваться такие побочные действия, 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.

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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 тяжелые нежелательные реакции (3-й или 4-й степени тяжести согласно общим критериям токсичности). Однако только у 3% пациентов терапия была прекращена вследствие нежелательных реакций.

Резюме нежелательных реакций

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

Частота встречаемости нежелательных реакций определяется следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$, до $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$, до $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10000$, до $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10000$); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

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), рвота (в основном легкой или средней степени тяжести), тошнота (в основном легкой 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 о 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Увеличение частоты и тяжести некоторых побочных реакций, главным образом диареи и кожной сыпи.

Лечение

Лечение симптоматическое. Антидот неизвестен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L01EB01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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 монголоидной 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 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 HER2 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 (стадии IIIB и IV) у пациентов монголоидной 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-го 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-го экзона имеет место резистентность к гефитинибу.

Циркулирующая опухолевая 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 монголоидной 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 – 9,7 месяца. Эти данные аналогичны результатам, полученным у пациентов монголоидной расы в исследовании IPASS.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь всасывание происходит относительно медленно. Равновесная концентрация гефитиниба 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 %.

Распределение

Объем распределения гефитиниба при достижении равновесной концентрации составляет 1400 л, что свидетельствует об экстенсивном распределении препарата в тканях. Связь с белками плазмы крови (сывороточным альбумином и α_1 -гликопротеином) составляет приблизительно 90 %.

Биотрансформация

Гефитиниб подвергается окислительному метаболизму посредством изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450.

Исследования *in vitro* показали, что гефитиниб незначительно ингибирует изофермент

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;
- 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.

Элиминация

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.

Особые группы пациентов

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

Пациенты с нарушением функции печени

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 таких пациентов схожа с таковой у пациентов с нормальной функцией печени. Особенности действия гефитиниба у пациентов с нарушениями функции печени вследствие цирроза или гепатита не исследовались.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- Лактозы моногидрат
- Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101)
- Кроскармеллоза натрия
- Повидон-K25

- Магния стеарат
- Натрия лаурилсульфат

Состав оболочки:

- Поливиниловый спирт
- Макрогол-4000
- Титана диоксид
- Краситель железа оксид желтый

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 3, 6 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10, 20, 30, 40, 50, 60 или 100 таблеток в банки из полиэтилентерефталата для лекарственных средств или полипропиленовые для лекарственных средств, укупоренные крышками из полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия, или крышками полипропиленовыми с системой «нажать-вернуть», или крышками из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия.

Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают в картонную упаковку (пачку).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «Озон Медика»

445043, Самарская область, г.о. Тольятти, ТЕР. ОЭЗ ППТ, МГСТР. 3-я, здание 11, строение 1, ком. 37.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Озон»

445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Гефитиниб доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.