

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: лактоза (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 светло-розового цвета. На поперечном разрезе - ядро белого, почти белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

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

Препарат Гефитиниб показан к применению у взрослых:

- 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

По 250 мг 1 раз в сутки.

Пропуск дозы

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 с нежелательными реакциями со стороны кожных покровов возможен краткосрочный перерыв в лечении (до 14 дней) с последующим возобновлением лечения гефитинибом в дозе 250 мг в сутки.

Особые группы пациентов

Не требуется коррекции дозы гефитиниба в зависимости от возраста пациентов, массы тела, этнической и половой принадлежности, а также при печеночной недостаточности средней и тяжелой степени, обусловленной метастатическим поражением печени.

Дети

Препарат противопоказан детям и подросткам младше 18 лет, поскольку безопасность и эффективность гефитиниба у данной группы пациентов не оценена.

Способ применения

Внутрь. Гефитиниб может приниматься независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Повышенная чувствительность к гефитинибу или другим компонентам препарата, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Детский возраст (безопасность и эффективность у данной группы пациентов не оценена).

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 и умеренном повышении активности «печеночных» трансаминаз и концентрации билирубина; при дефиците лактазы, непереносимости лактозы, синдроме глюкозо-галактозной мальабсорбции (так как в лекарственной форме содержится лактоза).

Особые указания

При решении вопроса о назначении гефитиниба у пациентов местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого 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 гефитиниба не рекомендовано вместо химиотерапии у пациентов с отсутствием мутации EGFR.

Интерстициальное заболевание легких

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 гефитиниб) 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 (немелкоклеточный рак легкого) < 6 месяцев, интерстициальная пневмония в анамнезе, пожилой возраст (> 55 лет), сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания.

Гепатотоксичность и печеночная недостаточность

На фоне приема гефитиниба было отмечено бессимптомное повышение активности «печеночных» трансаминаз и концентрации билирубина, нечасто развивался гепатит. Сообщалось о 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 должен быть прекращен.

Дополнительные меры предосторожности

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 гефитинибом следует приостановить. Если симптомы не исчезают или повторно развиваются при возобновлении приема гефитиниба, 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 реакции 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 глюкокортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), язвенная болезнь в анамнезе, пожилой возраст, курение, наличие метастазов в толстую кишку в месте перфорации.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Этот лекарственный препарат содержит лактозы моногидрат.

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Мужчинам и женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом во время лечения гефитинибом и как минимум в течение 3 месяцев после его завершения следует использовать надежные методы контрацепции.

Беременность

Гефитиниб противопоказан для применения в период беременности.

Грудное вскармливание

Гефитиниб противопоказан для применения в период грудного вскармливания.

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

Поскольку при приеме препарата Гефитиниб могут развиваться такие нежелательные реакции как астения, тошнота и рвота, необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами, а также 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.

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 гефитиниба и, как правило, обратимы. Приблизительно у 10 % пациентов отмечались тяжелые нежелательные реакции (3 – 4 степень тяжести согласно общим критериям токсичности). Однако только у 3% пациентов терапия была прекращена вследствие нежелательных явлений.

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 (таблица 1).

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости.

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

Таблица 1. Табличное резюме нежелательных реакций

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	часто	Гематурия и носовое кровотечение
	нечасто	Гипокоагуляция и/или повышение частоты кровотечений на фоне приема варфарина
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 и средней степени тяжести).
	часто	Дегидратация (вследствие диареи, тошноты, рвоты и анорексии), сухость во рту (в основном, легкой степени тяжести).
	нечасто	Панкреатит, перфорация органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	часто	Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) (в основном, легкой или средней степени тяжести), повышение уровня билирубина (в основном, легкой или средней степени тяжести).
	нечасто	Гепатит (сообщалось о единичных случаях развития печеночной недостаточности, в некоторых случаях с летальным исходом).
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).
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	часто	Бессимптомное повышение уровня креатинина в крови, протеинурия, цистит.
	редко	Геморрагический цистит

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
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, аллергические реакции.
	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 иммунной системы	часто	Ангioneвротический отек, крапивница.
Нарушения метаболизма и питания	очень часто	Анорексия (легкой или средней степени тяжести)
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 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 (Росздравнадзор).

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

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

Лечение

Лечение симптоматическое. Антидот не известен.

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

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. 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.

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 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 карбоплатина и паклитаксела в первой линии терапии распространенного НМРЛ (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 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.

Подтверждена чувствительность к гефитинибу при наличии часто встречающихся мутаций рецептора эпидермального фактора роста (делеции 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 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 %, прогрессирования составила 9,7 месяцев. Эти данные аналогичны результатам, полученным у пациентов азиатской расы в исследовании IPASS.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь всасывание происходит относительно медленно. Максимальная концентрация препарата в плазме крови ($C_{\max}$) достигается в течение 3-7 часов ($TC_{\max}$). 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 %.

Биотрансформация

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

Элиминация

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

Кроскармеллоза натрия

Повидон К 30

Натрия лаурилсульфат

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза

Титана диоксид

Макрогол

Краситель железа оксид красный

Краситель железа оксид жёлтый

Краситель железа оксид черный

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 30 таблеток в банки из полиэтилентерефталата или полиэтилена низкого давления, укупоренные крышками из полиэтилена низкого давления с кольцом контроля первого вскрытия или без него.

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

По 1 банке, по 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачки картонные.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ОнкоТаргет»,

109316, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Печатники, Волгоградский пр-кт, д.42, к. 24, этаж 2, ком. 193.

Тел.: (495) 233-01-38

Е-mail: info@oncotarget.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ОнкоТаргет»,

109316, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Печатники, Волгоградский пр-кт, д.42, к. 24, этаж 2, ком. 193.

Тел.: (495) 233-01-38

Е-mail: info@oncotarget.pro

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/>