

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

Гефтесса, 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 необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: мальтитол (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-коричневого до коричневого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

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

Препарат Гефтесса показан к применению у взрослых.

- Местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого 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

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 ч. Не следует принимать двойную дозу препарата для компенсации пропущенной дозы.

Особые группы пациентов

Не требуется коррекции дозы препарата Гефтесса 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 Гефтесса в дозе 250 мг/сутки.

Дети

Применение у детей и подростков младше 18 лет противопоказано (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности гефитиниба в данной возрастной группе).

Способ применения

Внутрь. Препарат Гефтесса может приниматься независимо от приема пищи.

Таблетка также может быть растворена 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 гефитиниба можно также назначать через назогастральный зонд.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к гефитинибу или к любому из вспомогательных веществ препарата, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность и период лактации.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

При решении вопроса о назначении препарата Гефтесса в первой линии терапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака 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. В первой линии терапии препарат Гефтесса не может быть применен 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 препарата Гефтесса 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 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 печеночную функцию. При выраженном повышении активности трансаминаз и уровня билирубина прием препарата должен быть прекращен.

Дополнительные меры предосторожности

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 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 Гефтесса следует приостановить. Если симптомы не исчезают или повторно развиваются при возобновлении приема препарата Гефтесса, 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 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), язвенная болезнь в анамнезе, пожилой возраст, курение, наличие метастазов в толстую кишку в месте перфорации.

Контрацепция у мужчин и женщин

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

Информация о некоторых вспомогательных веществах, входящих в состав препарата
Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Метаболизм гефитиниба осуществляется посредством изофермента цитохрома P450 CYP3A4 (преимущественно) и посредством CYP2D6.

Активные вещества, способные повысить плазменную концентрацию гефитиниба

В исследованиях *in vitro* было показано, что гефитиниб является субстратом р-гликопротеина. Имеющиеся данные не позволяют предположить каких-либо клинических последствий этого факта. Вещества, ингибирующие CYP3A4, могут снижать клиренс гефитиниба. Сопутствующее применение мощных ингибиторов активности CYP3A4 (например, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, ингибиторы протеазы, кларитромицин, телитромицин) может приводить к повышению концентрации гефитиниба в плазме. Это может быть клинически значимо, поскольку нежелательные реакции связаны с дозой и продолжительностью воздействия препарата. Повышение может быть более существенным у отдельных пациентов с генотипом медленного метаболизма по CYP2D6. При предварительном лечении итраконазолом (мощным ингибитором CYP3A4) средняя площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) гефитиниба у здоровых добровольцев

увеличилась на 80 %. При сопутствующей терапии мощными ингибиторами CYP3A4 необходимо тщательно контролировать возникновение у пациента нежелательных реакций. Данных о сопутствующей терапии ингибиторами CYP2D6 нет, но у пациентов с высокой активностью CYP2D6, мощные ингибиторы этого фермента могут вызвать повышение концентрации гефитиниба в плазме примерно в 2 раза (см. раздел 5.2). Если начато лечение мощным ингибитором CYP2D6, необходимо тщательно следить за возможным возникновением у пациента нежелательных реакций.

Активные вещества, способные понизить плазменную концентрацию гефитиниба

Вещества, индуцирующие активность CYP3A4, могут усилить метаболизм и понизить концентрацию гефитиниба в плазме, таким образом снижая эффективность гефитиниба. Следует избегать сопутствующей терапии лекарственными средствами, индуцирующими CYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, барбитураты или зверобой (*Hypericum perforatum*)). При предварительном лечении рифампицином (мощным индуктором CYP3A4) средняя AUC гефитиниба у здоровых добровольцев снизилась на 83 % (см. раздел 4.4).

Вещества, вызывающие значительное продолжительное увеличение pH содержимого желудка, могут снижать концентрацию гефитиниба в плазме, таким образом снижая эффективность гефитиниба. Высокие дозы антацидных препаратов короткого действия могут оказать сходное действие, если их систематически принимают близко по времени с гефитинибом. Сопутствующее применение с гефитинибом ранитидина в дозировке, вызвавшей продолжительное повышение pH содержимого желудка ≥ 5 , дало снижение средней AUC гефитиниба у здоровых добровольцев на 47 % (см. раздел 4.4 и 5.2).

Активные вещества, плазменные концентрации которых изменяются под влиянием гефитиниба

Исследования *in vitro* показали, что гефитиниб обладает ограниченным потенциалом ингибирования CYP2D6. У пациентов, принимавших гефитиниб параллельно с метопрололом (субстратом CYP2D6), увеличивалась экспозиция (AUC) метопролола на 35 %. Такое повышение концентрации может быть значимым для веществ с узким терапевтическим индексом и являющихся субстратами CYP2D6. При применении действующих веществ, являющихся субстратами CYP2D6 в комбинации с гефитинибом следует оценить необходимость коррекции дозы субстрата CYP2D6, особенно для препаратов с узким «терапевтическим окном».

Гефитиниб является ингибитором «белка устойчивости рака молочной железы» (BCRP) *in vitro*, но клиническое значение этих данных не установлено.

Другие потенциальные взаимодействия

У некоторых пациентов, одновременно получавших варфарин, отмечали повышение МНО и/или кровотечения (см. раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

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

Беременность

Препарат Гефтесса противопоказан для применения в период беременности.

Лактация

Препарат Гефтесса противопоказан для применения в период грудного вскармливания.

Фертильность

Отсутствуют данные о влиянии гефитиниба на фертильность.

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

Поскольку во время проведения терапии препаратом Гефтесса 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто встречающимися зарегистрированными нежелательными реакциями, наблюдавшимися более чем у 20 % пациентов, были диарея и кожные реакции (в том числе сыпь, акне, сухость кожи и кожный зуд).

Нежелательные реакции обычно возникали в течение первого месяца лечения и, как правило, имели обратимый характер. Примерно у 8 % пациентов встречаются тяжелые побочные действия (токсичность III или IV степени по Шкале общих критериев токсичности Национального института рака (NCI CTC, далее CTC)). Примерно 3 % пациентов прекратили применение препарата вследствие нежелательных реакций.

Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) развилось у 1,3 % пациентов, часто в тяжелой

форме (токсичность III или IV степени по шкале ОКТ). Зарегистрированы случаи летального исхода.

Резюме в форме таблицы нежелательных реакций

Профиль безопасности, представленный в таблице 1, основан на данных, полученных в клинических исследованиях, и опыте пострегистрационного применения гефитиниба.

Частота выявления нежелательных реакций: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).

Таблица 1. Нежелательные реакции по системно-органным классам и частоте проявления

Системно-органный класс	Категория частоты	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны метаболизма и питания	Очень часто	Анорексия, в форме от легкой до умеренной (I или II степень по СТС))
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Конъюнктивит, блефарит и синдром сухого глаза*, в основном в легкой форме (I степень по СТС)
	Нечасто	Эрозия роговицы, обратимая, иногда в сочетании с аномальным ростом ресниц Кератит (0,12%)
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Кровотечения, такие как носовое кровотечение и гематурия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Интерстициальное заболевание легких (1,3%), часто в тяжелой форме (III–IV степень по шкале СТС). Зарегистрированы случаи с летальным исходом.
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Диарея, в основном от легкой до умеренной (I или II степень по СТС). Рвота, в основном от легкой до умеренной (I или II степень по СТС). Тошнота, в основном легкая (I степень по СТС).

		Стоматит, преимущественно в легкой форме (I степень по СТС).
	Часто	Обезвоживание, вызванное диареей, тошнотой, рвотой или анорексией. Сухость во рту*, преимущественно в легкой форме (I степень по СТС).
	Нечасто	Панкреатит Перфорация желудочно-кишечного тракта
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень часто	Повышение уровня АЛТ, в основном, от легкого до умеренного.
	Часто	Повышение уровня АСТ, в основном от легкого до умеренного Повышение уровня общего билирубина, в основном от легкого до умеренного
	Нечасто	Гепатит**
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Кожные реакции, в основном в форме от легкой до умеренной (I или II степень по СТС), пустулезная сыпь, иногда с зудом и сухостью кожи, включая трещины кожи на фоне эритемы.
	Часто	Поражения ногтей Алопеция Аллергические реакции (1,1%), в том числе ангионевротический отек и крапивница
	Редко	Буллезные изменения кожи, включая токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, полиморфную эритему. Кожный васкулит.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Бессимптомное повышение уровня креатинина в крови Протеинурия

	Редко	Цистит Геморрагический цистит
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Астения, преимущественно в легкой форме (I степень по СТС).
	Часто	Лихорадка

Частота нежелательных реакций, связанных с отклонением от нормы результатов лабораторных тестов, включает показатели, изменившиеся на 2 и более пункта шкалы СТС по сравнению с исходными.

* Эта нежелательная реакция может возникнуть параллельно с иными явлениями сухости (преимущественно реакциями кожи), наблюдавшимися в исследовании с гефитинибом.

** Включая отдельные сообщения о печеночной недостаточности, которые в некоторых случаях окончились летальным исходом.

Описание отдельных нежелательных реакций

Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ)

В клинических исследованиях частота ИЗЛ составила 1,4 % (10 пациентов) в группе, где применяли гефитиниб против 1,1 % (8 пациентов) в группе, где использовали доцетаксел. Один из случаев проявления ИЗЛ завершился летальным исходом в группе пациентов, принимавших гефитиниб.

В другом сравнительном исследовании гефитиниба частота ИЗЛ составила около 1 % в обеих группах. Большинство случаев типа ИЗЛ было отмечено у пациентов азиатского происхождения. Частота случаев ИЗЛ у пациентов азиатского происхождения, получавших терапию гефитинибом и плацебо, была около 3 % и 4 % соответственно. В одном случае ИЗЛ закончилось летальным исходом, пациент относился к группе, принимавшей плацебо. В пострегистрационном исследовании, проведенном в Японии (3350 пациентов), частота зарегистрированных случаев ИЗЛ у пациентов, принимавших гефитиниб, составила 5,8 %. Частота ИЗЛ с летальным исходом составила 38,6 %.

В открытом клиническом исследовании с участием 1217 пациентов сравнивали терапию гефитинибом с двухкомпонентной химиотерапией карбоплатином/паклитакселом в качестве терапии первой линии у пациентов с распространенным НМРЛ в Азии. Частота случаев ИЗЛ составила 2,6 % в группе лечения гефитинибом в сравнении с 1,4 % в группе применения карбоплатина/паклитаксела.

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

Гефтесса через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Тел.: +7 (499) 578-06-70 (доб.187), +7 (499) 578-02-20

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Тел.: 0800-800-26-26, + 996-312-21-92-88

Адрес электронной почты: dlomt@pharm.kg

Интернет-сайт: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

В клинических исследованиях I фазы ограниченное число пациентов получало ежедневно до 1000 мг гефитиниба. Наблюдалось увеличение частоты и тяжести некоторых нежелательных реакций, в основном диареи и кожных реакций.

В ранее проведенном исследовании ограниченное число пациентов получало еженедельно гефитиниб в дозировке от 1500 до 3500 мг. В этом исследовании экспозиция гефитиниба не нарастала с увеличением дозы, нежелательные реакции были в основном от легкой до умеренной степени выраженности и соответствовали известному профилю безопасности гефитиниба.

Лечение

Специфического лечения случаев передозировки гефитинибом нет. Нежелательные реакции, вызванные передозировкой, следует лечить симптоматически, при особенно тяжелых формах диареи лечение проводится в соответствии с клиническими показателями.

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. 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 объективным противоопухолевым действием, статистически достоверно увеличивает время до прогрессирования заболевания у пациентов с местнораспространенным 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.

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 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 гефитиниба и комбинации карбоплатин + паклитаксел в первой линии терапии распространенного немелкоклеточного рака легкого (стадия IIIB 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.

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, L86IQ и S7681, а при изолированной мутации T790M или изолированных инсерциях 20 экзона имеет место резистентность к гефитинибу.

Циркулирующая опухолевая ДНК

В клиническом исследовании изучались мутации в образцах ткани опухоли и в образцах циркулирующей опухолевой ДНК, полученных из плазмы крови пациентов европеоидной расы, с использованием тест-системы EGFRGQPCR (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 в клиническом исследовании 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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 ч. 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 альфа 1-гликопротеином) составляет приблизительно 90%.

Биотрансформация

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.

Элиминация

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

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Связи между нижним значением 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 умеренной печеночной недостаточностью. Данные по 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Мальтитол

Стеарилмакроголглицериды (50/13)

Желатин (180 блюм)

Сорбитана лаурат (Спан 20)

Полакрилин калия

Глицерил дибегенат

Поливиниловый спирт

Макрогол 4000

Тальк

Кальция карбонат

Краситель железа оксид желтый

Краситель железа оксид красный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

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

По 10 или 30 таблеток в банку полимерную из полиэтилена низкого давления с крышкой, натягиваемой с контролем первого вскрытия из полиэтилена низкого давления вместе с пакетиком силикагеля. Свободное пространство заполняют ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной, или писчей или из полимерных материалов,

самоклеящиеся.

Промежуточная упаковка лекарственного препарата

По 1 или 3 контурных ячейковых упаковок вместе с пакетиком силикагеля помещают в пакет термосвариваемый из буфлена или фольги ламинированной или из полимерных материалов.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 1 пакету термосвариваемому вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром - эрзац. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги. Дополнительно на пачку могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром - эрзац. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги. Дополнительно на пачку могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов. Пачки помещают в групповую упаковку.

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

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

Адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А, помещ. 1-Н

Тел.: +7 (812) 240-45-15

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

Адрес: 197375, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Лётчика Акаева, д. 8, к. 3,
стр. 1

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

Кыргызская Республика

ТОО «Adalan»

Адрес: 720016, Кыргызская Республика, г. Бишкек, с. Орто-Сай, ул. Иманалиева, д. 52.

Моб. тел. (24 часа): +996-555-262-680

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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