

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

ГЕТИНЕКС, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: гефитиниб.

Каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит 250 мг гефитиниба (в пересчете на безводное вещество).

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 коричневого цвета с гравировкой «G9FB 250» на одной стороне. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

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

Препарат ГЕТИНЕКС показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом ГЕТИНЕКС должно быть начато и контролироваться врачом, имеющим опыт в использовании противоопухолевой терапии.

Режим дозирования

Рекомендуемая дозировка – по 250 мг один раз в сутки.

Пропущенная доза

В том случае, если пациент пропустил прием очередной дозы, пропущенную дозу следует принять в том случае, если до приема следующей дозы осталось не менее 12 часов.

Не следует принимать двойную дозу препарата для компенсации пропущенной дозы.

Особые группы пациентов**Пациенты с нарушением функции печени**

У пациентов с печеночной недостаточностью от умеренной до тяжелой (класс В или С по шкале Чайлд – Пью), являющейся следствием цирроза, концентрация гефитиниба в плазме повышена. У таких пациентов следует тщательно контролировать возможность развития нежелательных явлений. Концентрация гефитиниба в плазме крови не была увеличена у пациентов с повышенными вследствие метастазов в печени уровнями аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы или билирубина (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек при клиренсе креатинина > 20 мл/мин коррекции дозы не требуется. Данные о применении гефитиниба у пациентов с клиренсом

креатинина ≤ 20 мл/мин ограничены, поэтому у таких пациентов препарат следует применять с осторожностью.

Пациенты пожилого возраста

Корректировка дозы препарата в зависимости от возраста пациента не требуется.

Пациенты со сниженной активностью гена CYP2D6

Не требуется коррекция дозы препарата у пациентов со сниженной активностью гена CYP2D6, но необходимо тщательно следить за возникновением у таких пациентов нежелательных явлений (см. раздел 5.2.).

Корректировка дозы при возникновении нежелательных реакций

У пациентов с плохо контролируемой диареей на фоне лечения или нежелательными реакциями со стороны кожи возможен краткосрочный перерыв в лечении (до 14 дней) с последующим возобновлением лечения гефитинибом в дозе 250 мг в сутки. Если после перерыва непереносимость препарата сохранилась, следует прекратить прием гефитиниба и рассмотреть возможность альтернативных вариантов лечения.

Дети

Безопасность и эффективность препарата у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, не зависимо от приема пищи, ежедневно примерно в одно и то же время.

Таблетку следует проглотить целиком, запивая водой. Если глотание затруднено, таблетка также может быть растворена в 100 мл питьевой (негазированной) воды. Другие жидкости использовать нельзя. Для правильного растворения необходимо опустить таблетку в половину стакана воды, не разминая, помешивать до полного разрушения (приблизительно 20 минут). Полученную суспензию следует выпить сразу после полного растворения таблетки (т. е. в течение 60 минут). Налить еще половину стакана воды, ополаскивая стенки и выпить полученную суспензию. Суспензию препарата можно также вводить через назогастральный или гастростомический зонд.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к гефитинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Беременность, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

При решении вопроса о назначении препарата ГЕТИНЕКС в первой линии терапии для лечения местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) 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 гефитиниб не может быть применен вместо химиотерапии у пациентов с отсутствием мутации EGFR.

Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ)

У 1,3 % пациентов, получающих гефитиниб, было зарегистрировано ИЗЛ, которое могло характеризоваться острым началом, при этом в некоторых случаях наблюдался летальный исход. 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.

У пациентов с НМРЛ, получающих гефитиниб или проходящих химиотерапию, определены следующие факторы риска развития ИЗЛ (независимо от того, получает ли пациент гефитиниб или проходит химиотерапию): курение, тяжелое общее состояние (функциональный статус ≥ 2), снижение объема нормальной легочной ткани по данным компьютерной томографии ($\leq 50\%$), недавно поставленный диагноз НМРЛ (< 6 месяцев), ИЗЛ в анамнезе, пожилой возраст (≥ 55 лет) и сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. Повышенный риск развития ИЗЛ при лечении гефитинибом по сравнению с химиотерапией преимущественно отмечается в первые 4 недели лечения (скорректированное отношение шансов (ОШ) 3,8; 95 % ДИ от 1,9 до 7,7). В дальнейшем относительный риск меньше (скорректированное ОШ 2,5; 95 % ДИ от 1,1 до 5,8). Риск летального исхода у пациентов с развившимся на фоне приема гефитиниба или химиотерапии ИЗЛ выше при наличии следующих факторов риска: курение, снижение объема нормальной легочной ткани по данным компьютерной томографии ($\leq 50\%$), ИЗЛ в анамнезе, пожилой возраст (≥ 65 лет) и наличие обширных областей, спаянных с плеврой ($\geq 50\%$).

Гепатотоксичность и печеночная недостаточность

Были отмечены изменения функциональных печеночных проб (включая повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), билирубина), редко сопровождавшихся развитием гепатита (см. раздел 4.8.). Имеются отдельные сообщения о развитии печеночной недостаточности, в некоторых случаях отмечен летальный исход. В связи с этим рекомендуется периодически брать функциональные пробы печени. Гефитиниб следует с осторожностью использовать при имеющихся нарушениях функции печени от легкой до умеренной степени тяжести. Если отмечаются тяжелые нарушения, прием препарата должен быть прекращен.

Нарушение функции печени, вызванное циррозом, приводит к повышению концентрации гефитиниба в плазме (см. раздел 5.2.).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Препараты, индуцирующие CYP3A4, могут усиливать метаболизм гефитиниба и снижать его концентрацию в плазме. Таким образом, сопутствующее применение препаратов-индукторов CYP3A4 (например, фенитоина, карбамазепина, рифампицина, барбитуратов или лекарственных препаратов, содержащих зверобой (*Hypericum perforatum*)) может снизить эффективность лечения, и его следует избегать (см. раздел 4.5.).

У отдельных пациентов, имеющих генотип медленного метаболизма по CYP2D6, терапия мощным ингибитором CYP3A4 может привести к повышению концентрации гефитиниба в плазме. В начале лечения ингибитором CYP3A4 следует провести тщательный мониторинг возникновения нежелательных реакций пациентов на гефитиниб (см. раздел 4.5.).

Сообщалось о повышении международного нормализованного отношения (МНО) и/или возникновении кровотечений у некоторых пациентов, принимающих варфарин совместно с гефитинибом. У пациентов, одновременно принимающих варфарин и гефитиниб, необходимо регулярно контролировать изменения протромбинового времени (ПВ) или МНО.

Лекарственные препараты, вызывающие значительное и длительное повышение pH желудочного содержимого, такие как ингибиторы протонной помпы и антагонисты H_2 -гистаминовых рецепторов, могут снижать биодоступность и концентрацию гефитиниба в плазме, а значит, приводить к снижению его эффективности. Сходным эффектом могут обладать и антацидные препараты, если их систематически принимают близко по времени

с гефитинибом (см. раздел 4.5. и 5.2.).

Данные клинических исследований II фазы, в которых проводилась комбинированная терапия гефитинибом и винорелбином, показывают, что гефитиниб может усиливать нейтропеническое действие винорелбина.

Дополнительные меры предосторожности при использовании

Пациентам следует немедленно обратиться за медицинской помощью при тяжелой или упорной диарее, тошноте, рвоте или анорексии, поскольку эти состояния косвенно могут привести к обезвоживанию. Следует проводить лечение данных явлений в соответствии с клиническими показаниями (см. раздел 4.8.).

Пациенты, у которых возникают признаки и симптомы, указывающие на кератит: острое или усугубляющееся воспаление глаз, слезотечение, повышенная светочувствительность, нечеткость зрения, боль в глазах и/или покраснение глаз, должны незамедлительно обратиться к офтальмологу.

При подтверждении диагноза язвенного кератита лечение гефитинибом следует прервать, а если симптоматика не разрешается или возникает вновь при возобновлении лечения гефитинибом, следует рассмотреть возможность окончательного прекращения приема препарата.

При применении гефитиниба и лучевой терапии в качестве терапии первой линии у детей с глиомой ствола мозга или нерадикально удаленной супратенториальной злокачественной глиомой были зарегистрированы 4 случая (1 с летальным исходом) кровоизлияния в центральную нервную систему (ЦНС). Был зарегистрирован случай кровоизлияния в ЦНС у ребенка с эпендимальной глиомой, когда использовалась монотерапия гефитинибом. У взрослых пациентов с НМРЛ, получающих гефитиниб, повышенный риск развития церебральных кровотечений не установлен.

Сообщалось о перфорации желудочно-кишечного тракта у пациентов, принимающих гефитиниб. В большинстве случаев перфорация была ассоциирована с другими известными факторами риска, в том числе сопутствующее применение препаратов, таких как стероидные или нестероидные противовоспалительные средства, наличие в анамнезе изъязвления ЖКТ, возраст, курение или метастазы в кишечник в местах перфорации.

Вспомогательные вещества

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией 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

Беременность

Данные о применении гефитиниба у беременных женщин отсутствуют. В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3.).

Прием препарата ГЕТИНЕКС во время беременности и у женщин с детородным потенциалом, не использующих контрацепцию, не рекомендуется.

Лактация

Сведения о проникновении гефитиниба в грудное молоко человека отсутствуют. Фармакодинамические (токсикологические) данные, полученные на животных, свидетельствуют, что гефитиниб и его метаболиты кумулируют в молоке лактирующих крыс. В период лечения препаратом ГЕТИНЕКС грудное вскармливание следует прекратить.

Контрацепция у мужчин и женщин

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

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

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

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 CTC). Зарегистрированы случаи летального исхода.

Табличное резюме нежелательных реакций

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

Частота возникновения нежелательных реакций: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна ((на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Анорексия, в форме от легкой до умеренной (I или II степень по CTC)
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Конъюнктивит, блефарит и синдром сухого глаза*, в основном в легкой форме (I степень по CTC)
	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
	Нечасто	Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии
	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 Цистит
	Редко	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 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, строение 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

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

Эпидермальный фактор роста (EGF) и его рецептор (EGFR [HER1; ErbB1]) являются основными факторами стимуляции роста и пролиферации нормальных и опухолевых клеток. Активирующая мутация EGFR в опухолевой клетке играет важную роль в стимуляции роста опухолевых клеток, блокировании апоптоза, увеличении продукции ангиогенных факторов и способствует процессу метастазирования.

Гефитиниб – селективный низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста, эффективное средство для лечения пациентов с активирующими мутациями в домене тирозинкиназы EGFR вне зависимости от линии терапии. Клинически значимой активности у пациентов, не имеющих в опухоли мутаций EGFR, выявлено не было.

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, L861Q и S768I, а при изолированной мутации T790M или изолированных инсерциях 20 экзона имеет место резистентность к гефитинибу.

Резистентность

В большинстве случаев НМРЛ с мутациями в домене EGFR, повышающими чувствительность, развивается резистентность к гефитинибу, среднее время до прогрессирования заболевания составляет 1 год от начала терапии. Приблизительно в 60 % случаев устойчивость связана со вторичной мутацией T790M, для которой ингибиторы тирозинкиназы, рецептора эпидермального фактора роста (EGFR TKIs), направленные на T790M, могут рассматриваться в качестве варианта лечения следующей линии. К другим потенциальным механизмам устойчивости, о которых сообщалось после лечения препаратами, блокирующими сигнал рецептора эпидермального фактора роста, относятся амплификация гена HER2 и MET, и мутации PIK3CA. О смене фенотипа на мелкоклеточный рак легкого также сообщалось в 5–10 % случаев.

Циркулирующая опухолевая ДНК

В клинических исследованиях оценивали мутационный статус в образцах опухолевой ткани и образцах циркулирующей опухолевой ДНК (цодНК), полученных из плазмы крови пациентов европеоидной расы, с использованием тест-системы EGFR RGQ PCR (Qiagen). Образцы опухоли и цодНК были исследованы у 652 пациентов из 1060 прошедших скрининг. Частота объективного ответа (ЧОО) у тех пациентов, у которых были выявлены мутации в опухоли и цодНК, составила 77 % (95 % ДИ: от 66 % до 86 %), а с мутацией только в опухолевой ткани – 60 % (95 % ДИ: от 44 % до 74 %). В этом исследовании мутационного статуса в опухоли и цодНК чувствительность составила 65,7 %, специфичность – 99,8 %.

Эти данные сопоставимы с полученными в азиатской популяции. В этом исследовании для анализа мутаций EGFR использовали цодНК, полученную из сыворотки, а не из плазмы с использованием набора тестов на EGFR мутацию (DxS) (N = 86). В этом исследовании чувствительность составляла 43,1 %, специфичность – 100 %.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность применения гефитиниба в первой линии терапии изучалась в рандомизированном исследовании III фазы IPASS, которое проводилось в Азии (Китай, Гонконг, Индонезия, Япония, Малайзия, Филиппины, Сингапур, Тайвань и Таиланд) с участием пациентов с распространенным НМРЛ (стадия III В или IV) гистологически представленной аденокарциномой, которые имели неотягощенный анамнез курильщика (бросившие курить ≥ 15 лет назад и выкуривавшие ≤ 10 пачек в год) или никогда не курили. По результатам этого исследования было показано статистически значимое преимущество по показателю выживаемости без признаков прогрессирования (ВБП) и в объективном ответе в группе, получавшей гефитиниб, по сравнению с группой, получавшей комбинированную терапию карбоплатин+паклитаксел, как во всей группе, так и в группе пациентов, у которых были выявлены мутации EGFR. Показатели качества жизни различались в зависимости от статуса мутации. При наличии мутации EGFR значительно большее количество пациентов, получавших гефитиниб, отмечали улучшение качества жизни и облегчение симптомов по сравнению с получавшими комбинацию карбоплатин/паклитаксел. В ходе исследования IPASS гефитиниб продемонстрировал превосходящие значения показателей ВБП, ЧОО, улучшение качества жизни и облегчение симптомов без существенной разницы в общей выживаемости по сравнению со стандартной комбинацией карбоплатин/паклитаксел у ранее не леченых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с подтвержденной активирующей мутацией тирозинкиназы EGFR.

Ранее леченные пациенты

Проведенное клиническое исследование с участием пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ, которые предварительно получали химиотерапию на основе платины. В общей популяции не наблюдалось статистически значимой разницы между гефитинибом и доцетакселом (75 мг/м^2) по показателям общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования заболевания и частоты объективного ответа.

В подгруппе пациентов не азиатского происхождения не было отмечено значимой разницы по показателю общей выживаемости между группами, принимавшими гефитиниб и доцетаксел (75 мг/м^2). При оценке частоты объективного ответа отмечено значительное преимущество гефитиниба в подгруппе пациентов с мутацией EGFR.

Также было проведено рандомизированное исследование, в котором приняли участие пациенты с распространенным НМРЛ, предварительно получившие 1 или 2 курса химиотерапии и были нечувствительными к лечению или плохо переносили последний курс лечения. Гефитиниб в сочетании с оптимальной поддерживающей терапией сравнивался с плацебо в сочетании с оптимальной поддерживающей терапией. Гефитиниб

не продлил выживаемость в общей популяции. Результаты выживаемости отличались в зависимости от статуса курения и этнической принадлежности пациента.

Многоцентровое неконтролируемое исследование с участием пациентов европеоидной расы ($n = 106$) с НМРЛ и активирующими, сенсibiliзирующими мутациями EGFR было проведено для подтверждения схожей активности гефитиниба в европеоидной и азиатской популяциях. Частота объективного ответа составила 70 %, а медиана ВБП была 9,7 месяца. Эти данные аналогичны полученным в азиатской популяции.

Статус мутации EGFR и клинические характеристики

В исследованиях гефитиниба установлено, что такие клинические характеристики, как отсутствие курения в анамнезе, гистологически подтвержденная аденокарцинома и женский пол являются независимыми предикторами положительного статуса мутации EGFR у пациентов европеоидной расы. Также распространенность опухолей с наличием мутаций EGFR выше у пациентов азиатской расы.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь всасывание происходит относительно медленно, и максимальная концентрация гефитиниба в плазме достигается в течение 3–7 часов. Средние показатели абсолютной биодоступности у пациентов составляют 59 %. Прием пищи не влияет на биодоступность лекарственного препарата. При показателе pH желудочного сока выше 5, биодоступность гефитиниба снижается на 47 % (раздел 4.4. и 4.5.).

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 %. Данные *in vitro* указывают на то, что гефитиниб является субстратом для мембранных транспортных белков Р-гликопротеинов (Р-рр).

Биотрансформация

Данные *in vitro* показывают, что CYP3A4 и CYP2D6 являются основными изоферментами P450, участвующими в окислительном метаболизме гефитиниба.

Исследования *in vitro* показали, что гефитиниб является слабым ингибитором CYP2D6. В исследованиях на животных показано, что гефитиниб не оказывает индуцирующего влияния на ферменты и в исследованиях *in vitro* не выявлено значительного ингибирующего воздействия в отношении какого-либо фермента цитохрома P450.

У людей гефитиниб подвергается метаболизму в значительной степени. 5 метаболитов были идентифицированы в кале и 8 метаболитов в плазме крови. Основным идентифицированным метаболитом был О-десметилгефитиниб, который в 14 раз менее активно ингибирует активность стимулированного EGFR, чем гефитиниб, и не оказывает ингибирующего действия на рост опухолевых клеток у мышей. Поэтому считается маловероятным, что он способствует клинической активности гефитиниба.

В исследованиях *in vitro* было показано, что образование О-десметилгефитиниба происходит с участием CYP2D6. Роль CYP2D6 в метаболическом клиренсе гефитиниба была оценена в клиническом исследовании у здоровых добровольцев, генотипированных по статусу CYP2D6. У слабых метаболизаторов не определялось измеримых концентраций О-десметилгефитиниба. Экспозиции гефитиниба, достигнутые как в группе интенсивных, так и медленных метаболизаторов, были разнообразными и частично совпадающими, но значения экспозиции гефитиниба были в 2 раза выше в группе медленных метаболизаторов. Более высокие средние экспозиции, которые могут быть достигнуты у лиц, не имеющие активного CYP2D6, могут быть клинически значимыми, поскольку побочные эффекты

связаны с дозой и воздействием.

Элиминация

Гефитиниб выводится преимущественно в виде метаболитов с калом, менее 4 % принятой дозы выводится почками в виде гефитиниба и его метаболитов.

Общий клиренс гефитиниба у онкологических пациентов составляет около 500 мл/мин, а средний конечный период полувыведения – 41 час. Применение гефитиниба 1 раз в сутки приводит к увеличению его кумуляции в 2–8 раз, а равновесная экспозиция достигается после приема 7–10 доз. В равновесном состоянии концентрация в плазме крови обычно в 2–3 раза выше, чем после его применения с интервалом 24 часа.

Особые популяции пациентов

При анализе популяционных фармакокинетических данных у онкологических пациентов не было выявлено взаимосвязей между прогнозируемой равновесной концентрацией и возрастом пациентов, массой тела, полом, этнической принадлежностью или клиренсом креатинина (выше 20 мл/мин).

Печеночная недостаточность

В ходе I фазы открытого исследования при применении разовой дозы гефитиниба 250 мг у пациентов с легкими, умеренными или тяжелыми (по классификации Чайлд – Пью) нарушениями функции печени, обусловленными циррозом, наблюдали увеличение экспозиции гефитиниба во всех группах по сравнению с соответствующими показателями у здоровых добровольцев. У пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени наблюдали увеличение экспозиции гефитиниба в среднем в 3,1 раза. Никто из пациентов не страдал онкологическими заболеваниями, но у всех был цирроз печени и у некоторых – гепатит. Такое повышение экспозиции может иметь значение с клинической точки зрения, поскольку побочные реакции зависят от дозы и экспозиции гефитиниба. Фармакокинетика гефитиниба оценивалась в ходе клинического исследования с участием 41 пациента с солидными опухолями и нормальной функцией печени, а также у пациентов с умеренными, или тяжелыми нарушениями функции печени из-за метастатического процесса (по оценке показателей АСТ, щелочной фосфатазы и билирубина). Было установлено, что после ежедневного применения 250 мг гефитиниба, время до достижения равновесной концентрации, максимальные концентрации по достижении равновесной концентрации (C_{maxSS}) и равновесная экспозиция (AUC_{24SS}) были сходными для групп с нормальной функцией печени и умеренными нарушениями функции печени. Данные о 4 пациентах с тяжелыми нарушениями функции печени вследствие метастазов в печень, указывают на то, что равновесные экспозиции у этих пациентов также аналогичны таковым у пациентов с нормальной функцией печени.

5.3. Данные доклинической безопасности

Реакции, не наблюдавшиеся в клинических исследованиях, но наблюдавшиеся у животных при уровнях воздействия, аналогичных клиническим уровням воздействия и имеющих возможное отношение к клиническому применению, были следующими:

- атрофия эпителия роговицы и снижение прозрачности роговицы;
- почечный папиллярный некроз;
- гепатоцеллюлярный некроз и эозинофильная макрофагальная инфильтрация синусоид печени.

Данные неклинических (*in vitro*) исследований показывают, что гефитиниб потенциально может нарушать процесс реполяризации миокарда (например, интервал QT). В клинической практике не было подтверждено связи применения гефитиниба и удлинения интервала QT.

Снижение фертильности наблюдалось у самок крыс при введении гефитиниба в дозе 20 мг/кг/сут.

Результаты опубликованных исследований показали, что мыши, генетически лишенные экспрессии EGFR, имели дефекты развития, связанные с незрелостью эпителия в различных органах, включая кожу, желудочно-кишечный тракт и легкие. При введении гефитиниба крысам в период органогенеза не наблюдалось влияния на эмбрио-фетальное развитие в самой высокой изученной дозе (30 мг/кг/сут). Однако у кроликов наблюдалось снижение массы плодов при введении гефитиниба самкам в дозе 20 мг/кг/сут и выше. Ни у одного из других изученных видов не было выявлено нарушений развития, вызванных гефитинибом. При введении крысам в течение беременности и родов наблюдалось снижение выживаемости приплода при введении беременным самкам в дозе 20 мг/кг/сут. После перорального введения С-14 меченого гефитиниба лактирующим крысам через 14 дней после родов концентрация радиоактивности в молоке была в 11–19 раз выше, чем в крови.

Гефитиниб не проявлял генотоксической активности.

В двухлетнем исследовании канцерогенного потенциала было выявлено небольшое, но статистически значимое увеличение частоты возникновения гепатоцеллюлярных аденом у самцов и самок крыс и гемангиосарком мезентеральных лимфатических узлов у самок крыс только в самой высокой дозе (10 мг/кг/сут). Гепатоцеллюлярные аденомы были также выявлены в двухлетнем исследовании канцерогенного потенциала у мышей. Установлено некоторое увеличение частоты гепатоцеллюлярной аденомы у самцов, получавших средние дозы гефитиниба, а также и у самцов, и у самок в группе, получавшей высокие дозы. Различия в частоте выявления аденом были статистически достоверны для самок, но не для самцов. Максимальные переносимые дозы, при введении которых у крыс и мышей не наблюдали никаких токсических реакций, были выше чем расчетные для применения в клинической практике. Клиническая значимость этих данных не установлена.

Результаты исследования фототоксичности *in vitro* показали, что гефитиниб потенциально фототоксичен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат
Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101)
Кроскармеллоза натрия
Повидон (К 29/32)
Магния стеарат
Натрия лаурилсульфат

Состав оболочки

Опадрай П коричневый:
Поливиниловый спирт
Макрогол 4000
Тальк
Краситель железа оксид красный (Е 172)
Краситель железа оксид желтый (Е 172)
Краситель железа оксид черный (Е 172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Не хранить при температуре выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой трехслойной (поливинилхлорид/алюминий/ориентированный полиамид) и фольги алюминиевой.

По 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению (листок-вкладыш) помещают в пачку из картона для упаковывания лекарственных препаратов.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Рафарма»

399540, Липецкая обл., район Тербунский, с. Тербуны, ул. Дорожная, д. 6А

Тел.: +7 (47474) 2-16-72

Электронная почта: rafarma@rafarma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Рафарма»

399540, Липецкая обл., район Тербунский, с. Тербуны, ул. Дорожная, д. 6А

Тел.: +7 (47474) 2-16-72

Электронная почта: pharmacovigilance@sotex.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000097)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 8 декабря 2020 года.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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