

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Валкира, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: гефитиниб.

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

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (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. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Валкира показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет в качестве монотерапии для лечения местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с наличием активирующих мутаций тирозинкиназного домена рецептора эпидермального фактора роста.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Валкира следует начинать и проводить под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой терапии.

Режим 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. Если до приема следующей дозы осталось менее 12 часов, пациенту не следует принимать пропущенную дозу. Не следует принимать двойную дозу препарата для компенсации пропущенной дозы.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Коррекция дозы в зависимости от возраста пациента не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени (класс В или С по Чайлд-Пью), обусловленным циррозом, наблюдается повышение концентрации гефитиниба в плазме крови. Такие пациенты должны находиться под пристальным наблюдением на предмет развития нежелательных явлений. Повышения концентрации в плазме не наблюдалось у пациентов с повышенным уровнем аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы или билирубина вследствие метастазов в печень (см. раздел 5.2).

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с нарушением функции почек при клиренсе креатинина >20 мл/мин коррекция дозы не требуется. Данные по пациентам с клиренсом креатинина ≤ 20 мл/мин ограничены, и таким пациентам препарат следует назначать с осторожностью.

Пациенты с низкой метаболической активностью изофермента CYP2D6

Пациентам с установленным генотипом низкой метаболической активности изофермента CYP2D6 специальная коррекция дозы не рекомендуется, однако такие пациенты должны находиться под пристальным наблюдением на предмет развития нежелательных явлений (см. раздел 5.2).

Коррекция дозы в связи с токсичностью

У пациентов с плохо переносимой диареей или кожными нежелательными реакциями успешное лечение может быть достигнуто путем кратковременного (до 14 дней) перерыва в терапии с последующим возобновлением приема в дозе 250 мг (см. раздел 4.8). Пациентам, которые не переносят лечение после перерыва в терапии, следует отменить гефитиниб и рассмотреть возможность альтернативного лечения.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Валкира у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Значимый опыт применения гефитиниба по показанию НМРЛ у пациентов детского и подросткового возраста отсутствует.

Способ применения

Внутрь. Гефитиниб может приниматься независимо от приема пищи.

Таблетку проглатывают целиком, запивая водой. При затруднении проглатывания, таблетку можно растворить в 100 мл питьевой (негазированной) воды. Другие жидкости использовать нельзя. Для правильного растворения необходимо опустить таблетку в воду, не разминая, помешивать до полного разрушения (это может занять до 20 минут) 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, перечисленных в разделе 6.1;
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

При рассмотрении вопроса о назначении гефитиниба у пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ рекомендуется определение мутации в гене EGFR (рецептора эпидермального фактора роста) в опухолевой ткани у всех пациентов. Если образец ткани

опухоли недоступен для исследования, можно использовать циркулирующую опухолевую ДНК, полученную из образцов крови (плазмы). Для определения мутаций в образцах ткани опухоли и циркулирующей опухолевой ДНК важно, чтобы были выбраны надежные, достоверные и чувствительные методы анализа, позволяющие минимизировать возможные как ложноотрицательные, так и ложноположительные результаты (см. раздел 5.1).

Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ)

У 1,3% пациентов, получавших гефитиниб, наблюдалась интерстициальная болезнь легких (ИБЛ), которая может иметь острое начало, а в некоторых случаях приводила к летальному исходу (см. раздел 4.8). При усугублении респираторных симптомов, таких как одышка, кашель и повышение температуры тела, прием гефитиниба следует прервать и немедленно обследовать пациента. При подтверждении ИБЛ прием гефитиниба следует прекратить и назначить пациенту соответствующее лечение.

В японском фармакоэпидемиологическом исследовании «случай-контроль» с участием 3159 пациентов с НМРЛ, получавших гефитиниб или химиотерапию в течение 12 недель, были выявлены следующие факторы риска развития ИБЛ (независимо от того, получал ли пациент гефитиниб или химиотерапию): курение, низкий функциональный статус (индекс Карновского ≥ 2), наличие по данным КТ уменьшенного объема нормальной легочной ткани ($\leq 50\%$), недавняя диагностика НМРЛ (< 6 месяцев), наличие ИБЛ в анамнезе, возраст ≥ 55 лет и сопутствующие заболевания сердца. Повышенный риск развития ИБЛ на фоне приема гефитиниба по сравнению с химиотерапией наблюдался преимущественно в течение первых 4 недель лечения (скорректированное ОШ 3,8; 95% ДИ от 1,9 до 7,7); в дальнейшем относительный риск был ниже (скорректированное ОШ 2,5; 95% ДИ от 1,1 до 5,8). Риск летального исхода среди пациентов, у которых развилась ИБЛ на фоне приема гефитиниба или химиотерапии, был выше у пациентов со следующими факторами риска: курение, наличие по данным КТ уменьшенного объема нормальной легочной ткани ($\leq 50\%$), наличие ИБЛ в анамнезе, возраст ≥ 65 лет и обширные участки спаек с плеврой ($\geq 50\%$).

Гепатотоксичность и печеночная недостаточность

На фоне приема гефитиниба были зарегистрированы отклонения показателей функции печени (включая повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), билирубина), проявлявшиеся в виде гепатита с частотой «нечасто» (см. раздел 4.8).

Сообщалось о единичных случаях развития печеночной недостаточности, в некоторых случаях с летальным исходом.

В связи с чем рекомендуется периодически оценивать функцию печени. Гефитиниб следует применять с осторожностью при легких и умеренных изменениях функции печени. При тяжелых нарушениях прием препарата должен быть прекращен.

Было показано, что нарушение функции печени вследствие цирроза приводит к повышению концентрации гефитиниба в плазме крови (см. раздел 5.2).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Индукторы CYP3A4 могут усиливать метаболизм гефитиниба и снижать его концентрацию в плазме крови.

Поэтому следует избегать одновременного применения индукторов CYP3A4 (например, фенитоина, карбамазепина, рифампицина, барбитуратов или растительных препаратов, содержащих зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*)), так как это может снизить эффективность лечения (см. раздел 4.5).

У отдельных пациентов с генотипом низкой метаболической активности изофермента CYP2D6 лечение мощным ингибитором CYP3A4 может привести к повышению уровня гефитиниба в плазме крови. В начале лечения ингибитором CYP3A4 пациенты должны

находиться под пристальным наблюдением на предмет нежелательных реакций на гефитиниб (см. раздел 4.5).

У некоторых пациентов, получавших варфарин одновременно с гефитинибом, сообщалось о повышении международного нормализованного отношения (МНО) и/или кровотечениях (см. раздел 4.5). У пациентов, получающих варфарин и гефитиниб одновременно, следует регулярно контролировать протромбиновое время (ПВ) или МНО.

Лекарственные препараты, вызывающие значительное и длительное повышение pH желудочного сока, такие как ингибиторы протонной помпы и H₂-антигистаминные препараты, могут снижать биодоступность и концентрацию гефитиниба в плазме крови и, следовательно, могут снижать его эффективность. Антациды при регулярном приеме в непосредственной близости от времени приема гефитиниба могут оказывать аналогичный эффект (см. разделы 4.5 и 5.2).

Данные клинических исследований II фазы, в которых гефитиниб и винорелбин применялись одновременно, указывают на то, что гефитиниб может усиливать нейтропенический эффект винорелбина.

Дополнительные меры предосторожности

При развитии тяжелой или продолжительной диареи, тошноты, рвоты или анорексии пациент должен незамедлительно обратиться к врачу, поскольку эти состояния могут косвенно привести к обезвоживанию. Лечение этих симптомов следует проводить в соответствии с клиническими показаниями (см. раздел 4.8).

При остром развитии или ухудшении признаков и симптомов кератита: воспаление глаз, слезовыделение, светочувствительность, помутнение поля зрения, боль в глазу и/или краснота 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.

В исследовании I/II фазы по изучению применения гефитиниба и лучевой терапии у детей с впервые диагностированной глиомой ствола мозга или неполностью резецированной супратенториальной злокачественной глиомой было зарегистрировано 4 случая (1 с летальным исходом) кровоизлияния в центральную нервную систему (ЦНС) из 45 включенных в исследование пациентов. Еще об одном случае кровоизлияния в ЦНС сообщалось у ребенка с эпендимомой в исследовании монотерапии гефитинибом. Повышенный риск внутримозгового кровоизлияния у взрослых пациентов с НМРЛ, получающих гефитиниб, не установлен.

Сообщалось о случаях развития перфорации желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов на фоне приема гефитиниба. В большинстве случаев это связано с другими известными факторами риска, такими как одновременный прием стероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), изъязвление стенки ЖКТ в анамнезе, пожилой возраст, курение, наличие метастазов в толстую кишку в месте перфорации.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на таблетку, то есть, по сути, "не содержит натрия".

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Действующие вещества, которые могут повышать концентрацию гефитиниба в плазме крови

Исследования *in vitro* показали, что гефитиниб является субстратом Р-гликопротеина (Pgp). Имеющиеся данные не указывают на какие-либо клинические последствия этого установленного *in vitro* факта.

Вещества, ингибирующие CYP3A4, могут снижать клиренс гефитиниба. Одновременное применение с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазолом, позаконазолом, вориконазолом, ингибиторами протеазы, кларитромицином, телитромицином) может повышать концентрацию гефитиниба в плазме крови. Такое повышение может быть клинически значимым, поскольку нежелательные реакции связаны с дозой и экспозицией. Повышение концентрации может быть более выраженным у отдельных пациентов с генотипом медленного метаболизатора по CYP2D6. Предварительный прием итраконазола (мощного ингибитора CYP3A4) приводил к увеличению среднего значения AUC гефитиниба на 80% у здоровых добровольцев. В ситуациях одновременного лечения мощными ингибиторами CYP3A4 следует тщательно наблюдать за пациентами на предмет нежелательных реакций на гефитиниб.

Данные об одновременном лечении ингибитором CYP2D6 отсутствуют, однако мощные ингибиторы этого фермента могут вызывать повышение концентрации гефитиниба в плазме крови примерно в 2 раза у интенсивных метаболизаторов по CYP2D6 (см. раздел 5.2). Если начато одновременное лечение мощным ингибитором CYP2D6, следует тщательно наблюдать за пациентом на предмет нежелательных реакций.

Действующие вещества, которые могут снижать концентрацию гефитиниба в плазме крови

Вещества, являющиеся индукторами активности CYP3A4, могут усиливать метаболизм и снижать концентрацию гефитиниба в плазме крови, тем самым уменьшая эффективность гефитиниба. Следует избегать одновременного применения лекарственных препаратов, индуцирующих CYP3A4 (например, фенитоина, карбамазепина, рифампицина, барбитуратов или зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*)).

Предварительный прием рифампицина (мощного индуктора CYP3A4) у здоровых добровольцев снижал среднее значений AUC гефитиниба на 83% (см. раздел 4.4).

Вещества, вызывающие значительное и длительное повышение pH желудочного сока, могут снижать концентрацию гефитиниба в плазме крови и, таким образом, уменьшать эффективность гефитиниба. Высокие дозы антацидов короткого действия могут оказывать аналогичный эффект при регулярном приеме в непосредственной близости ко времени приема гефитиниба. Одновременное применение гефитиниба с ранитидином в дозе, вызывавшей длительное повышение pH желудочного сока ≥ 5 , приводило к снижению среднего значения AUC гефитиниба на 47% у здоровых добровольцев (см. разделы 4.4 и 5.2). Действующие вещества, концентрация которых в плазме может изменяться под действием гефитиниба

Исследования *in vitro* показали, что гефитиниб обладает ограниченной способностью ингибировать CYP2D6. В клиническом исследовании с участием пациентов гефитиниб применялся одновременно с метопрололом (субстратом CYP2D6). Это привело к увеличению экспозиции метопролола на 35%. Такое повышение потенциально может быть значимым для субстратов CYP2D6 с узким терапевтическим индексом. При рассмотрении вопроса о применении субстратов CYP2D6 в сочетании с гефитинибом следует рассмотреть возможность коррекции дозы субстрата CYP2D6, особенно для препаратов с узким терапевтическим окном.

Гефитиниб ингибирует транспортный белок BCRP *in vitro*, однако клиническая значимость этого факта неизвестна.

Другие возможные взаимодействия

У некоторых пациентов, одновременно получавших варфарин, сообщалось о повышении МНО и/или о случаях кровотечений (см. раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Мужчинам и женщинам с детородным потенциалом следует рекомендовать избегать наступления беременности во время терапии и, как минимум, в течение 3 месяцев после лечения следует использовать эффективные методы контрацепции.

Беременность

Данные о применении гефитиниба у беременных женщин отсутствуют. В исследованиях на животных продемонстрирована репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3). Потенциальный риск для человека неизвестен. Гефитиниб противопоказан для применения в период беременности.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли гефитиниб с грудным молоком у человека. Гефитиниб и его метаболиты накапливались в молоке лактирующих крыс (см. раздел 5.3). Гефитиниб противопоказан для применения в период грудного вскармливания. Грудное вскармливание необходимо прекратить на время терапии гефитинибом (см. раздел 4.3).

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

Во время лечения гефитинибом сообщалось о случаях астении. Поэтому пациентам, у которых возникает этот симптом, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В объединенном наборе данных из клинических исследований III фазы ISEL, INTEREST и IPASS (2462 пациента, получавших гефитиниб), наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями (НР), возникавшими более чем у 20% пациентов, были диарея и кожные реакции (включая сыпь, акне, сухую кожу и зуд). НР обычно возникают в течение первого месяца терапии и, как правило, обратимы.

Примерно у 8% пациентов отмечались тяжелые НР (3–4 степени по Общим критериям токсичности (СТС)).

Примерно 3% пациентов прекратили терапию из-за НР.

Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ) возникла у 1,3% пациентов, обычно тяжелой степени тяжести (3–4 степени по СТС). Сообщалось о случаях с летальным исходом.

Табличное резюме нежелательных реакций

Профиль безопасности, представленный в таблице 1, основан на данных программы клинической разработки гефитиниба и пострегистрационного применения. Нежелательные реакции были отнесены к категориям частоты в Таблице 1, где это было возможно, на основе

частоты сопоставимых сообщений о нежелательных явлениях в объединенном наборе данных из клинических исследований III фазы ISEL, INTEREST и IPASS (2462 пациента, получавших гефитиниб).

Нежелательные реакции систематизированы относительно каждого системно-оргannого класса MedDRA с использованием следующей классификации частоты встречаемости:

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).

В рамках каждой категории частоты встречаемости нежелательные реакции представлены в порядке убывания степени серьезности.

Таблица 1. Нежелательные реакции

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Очень часто	Анорексия легкой или средней степени тяжести (1 или 2 степени по СТС)
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Часто	Конъюнктивит, блефарит и сухой глаз*, в основном легкой степени тяжести (1 степени по СТС)
	Нечасто	Обратимая эрозия роговицы, иногда в сочетании с аномальным ростом ресниц, кератит (0,12%)
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Часто	Кровоизлияния, такие как эпистаксис и гематурия
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Часто	Интерстициальная болезнь легких (1,3%), часто тяжелой степени тяжести (3–4 степени по СТС). Сообщалось о случаях с летальным исходом»
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	Очень часто	Диарея, в основном легкой или средней степени тяжести (1 или 2 степени по СТС), рвота, в основном легкой или средней степени тяжести (1 или 2 степени по СТС), тошнота, в основном легкой степени тяжести (1 степени по СТС), стоматит, преимущественно легкой степени тяжести (1 степени по СТС)
	Часто	Обезвоживание на фоне диареи, тошноты, рвоты или анорексии, сухость во рту*, преимущественно легкой степени тяжести (1 степени по СТС)
	Нечасто	Панкреатит, перфорация желудочно-кишечного тракта
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Очень часто	Повышение уровня аланинаминотрансферазы, в основном от легкой до умеренной степени тяжести
	Часто	Повышение уровня аспартатаминотрансферазы, в основном от легкой до умеренной степени тяжести, повышение уровня общего билирубина, в основном от легкой до умеренной степени тяжести
	Нечасто	Гепатит**
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Очень часто	Кожные реакции, в основном пустулезная сыпь легкой или средней степени тяжести (1 или 2 степени по СТС), иногда зудящая, сухая кожа, включая кожные трещины, на эритематозном основании
	Часто	Поражение ногтя, алопеция, аллергические реакции (1,1%), включая ангиоотек и крапивницу
	Нечасто	Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии
	Редко	Буллезные состояния, включая токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-

		Джонсона и эритему многоформную, кожный васкулит
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Бессимптомное лабораторное повышение уровня креатинина в крови, протеинурия, цистит
	Редко	Геморрагический цистит
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Астения, преимущественно легкой степени тяжести (1 степени по СТС)
	Часто	Пирексия

Частота нежелательных реакций, связанных с отклонениями лабораторных показателей, основана на данных пациентов, у которых изменение от исходного уровня составило 2 или более степени по СТС для соответствующих лабораторных параметров.

*Данная нежелательная реакция может возникать в сочетании с другими проявлениями сухости (в основном кожными реакциями), наблюдаемыми при применении гефитиниба.

**Включает единичные сообщения о печеночной недостаточности, которая в некоторых случаях приводила к летальному исходу.

Описание отдельных нежелательных реакций

Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ)

В исследовании INTEREST частота явлений типа ИБЛ составила 1,4% (10) у пациентов в группе гефитиниба по сравнению с 1,1% (8) у пациентов в группе доцетаксела. Одно явление типа ИБЛ было с летальным исходом, и оно произошло у пациента, получавшего гефитиниб.

В исследовании ISEL частота явлений типа ИБЛ в общей популяции составила приблизительно 1% в обеих группах лечения. Большинство зарегистрированных явлений типа ИБЛ были у пациентов азиатского происхождения, и частота ИБЛ среди пациентов азиатского происхождения, получавших терапию гефитинибом и плацебо, составила приблизительно 3% и 4% соответственно. Одно явление типа ИБЛ было с летальным исходом, и оно произошло у пациента, получавшего плацебо.

В пострегистрационном наблюдательном исследовании в Японии (3350 пациентов) зарегистрированная частота явлений типа ИБЛ у пациентов, получавших гефитиниб, составила 5,8%. Доля явлений типа ИБЛ с летальным исходом составила 38,6%.

В открытом клиническом исследовании III фазы (IPASS) с участием 1217 пациентов, в котором сравнивали гефитиниб с двухкомпонентной химиотерапией карбоплатином/паклитакселом в качестве терапии первой линии у отдельных пациентов с распространенным НМРЛ в Азии, частота явлений типа ИБЛ составила 2,6% в группе лечения гефитинибом по сравнению с 1,4% в группе лечения карбоплатином/паклитакселом.

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, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03.

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

В ходе клинических исследований I фазы ограниченное число пациентов получали суточные дозы до 1000 мг. Было зарегистрировано увеличение частоты и степени тяжести некоторых нежелательных реакций, главным образом диареи и кожной сыпи. В одном исследовании ограниченное число пациентов еженедельно получали от 1500 мг до 3500 мг. В этом исследовании экспозиция гефитиниба не увеличивалась с повышением дозы, нежелательные явления были преимущественно легкой или средней степени тяжести и соответствовали известному профилю безопасности гефитиниба.

Лечение

Симптоматическое, в частности, при тяжелой диарее необходимо принимать меры в соответствии с клиническими показаниями.

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

Эпидермальный фактор роста (EGF) и его рецептор (EGFR [HER1; ErbB1]) были определены как ключевые факторы, управляющие процессами роста и пролиферации нормальных и опухолевых клеток. Активирующая мутация EGFR в раковых клетках стимулирует рост опухоли, подавляет апоптоз, повышает ангиогенез и способствует метастазированию.

Гефитиниб, являясь селективным низкомолекулярным 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. Клинически значимой активности у пациентов с опухолями без известных мутаций EGFR не выявлено.

Для распространенных активирующих мутаций EGFR (делеции в экзоне 19; L858R) имеются надежные данные об ответе на терапию, подтверждающие чувствительность к гефитинибу; например, ОР (95% ДИ) для выживаемости без прогрессирования составило 0,489 (0,336; 0,710) в пользу гефитиниба по сравнению с двойной химиотерапией [WJTOG3405]. Данные об ответе на гефитиниб у пациентов, чьи опухоли содержат менее распространенные мутации, более ограничены; имеющиеся данные указывают на то, что мутации G719X, L861Q и S768I являются сенсibiliзирующими, а мутация T790M сама по себе или инсерции в экзоне 20 сами по себе являются механизмами резистентности.

Резистентность

В большинстве случаев НМЛР 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.

Циркулирующая опухолевая дезоксирибонуклеиновая кислота (цодНК)

В исследовании IFUM мутационный статус оценивали в образцах опухоли и цодНК, полученных из плазмы, с использованием набора Therascreen EGFR RGQ PCR Kit (Qiagen). Образцы цодНК и опухоли были доступны для оценки у 652 из 1060 прошедших скрининг пациентов. Частота объективного ответа (ЧОО) у пациентов с положительным мутационным статусом как в опухоли, так и в цодНК составила 77% (95% ДИ: от 66% до 86%), а у пациентов с положительным мутационным статусом только в опухоли — 60% (95% ДИ: от 44% до 74%).

Таблица 2. Сводные данные по исходному мутационному статусу в образцах опухоли и цодНК у всех прошедших скрининг пациентов, у которых были доступны для оценки оба образца

Показатель	Определение	Показатель в IFUM % (ДИ)	IFUM N
Чувствительность	Доля пациентов с М+ в опухоли, у которых также выявлен М+ в цодНК	65,7 (55,8, 74,7)	105
Специфичность	Доля пациентов с М- в опухоли, у которых также выявлен М- в цодНК	99,8 (99,0, 100,0)	547

Эти данные согласуются с результатами заранее запланированного поискового анализа в японской подгруппе исследования IPASS (Goto 2012). В этом исследовании для анализа мутаций EGFR использовалась цодНК, полученная из сыворотки, а не из плазмы, с помощью набора EGFR Mutation Test Kit (DxS) (N = 86). В этом исследовании чувствительность составила 43,1%, а специфичность — 100%.

Клиническая эффективность и безопасность

Терапия первой линии

Рандомизированное исследование III фазы IPASS по оценке терапии первой линии проводилось в Азии¹ с участием пациентов с распространенным (стадия IIIB или IV) НМРЛ аденокарциномного гистологического типа, которые либо мало курили в прошлом (бросили курить ≥15 лет назад и курили ≤10 пачка-лет), либо никогда не курили (см. таблицу 3).

¹ Китай, Гонконг, Индонезия, Япония, Малайзия, Филиппины, Сингапур, Тайвань и Таиланд.

Таблица 3. Результаты оценки эффективности gefitiniba в сравнении с комбинацией карбоплатин/паклитаксел в исследовании IPASS

Популяция	N	Частота объективного ответа и 95% ДИ для разницы между видами лечения ^a	Первичная конечная точка Выживаемость без прогрессирования (ВБП) ^{a,b}	Общая выживаемость ^{a,b}
Всего	1217	43,0% в сравнении с 32,2% [5,3%, 16,1%]	ОР 0,74 [0,65, 0,85] 5,7 м в сравнении с 5,8 м p<0,0001	ОР 0,90 [0,79, 1,02] 18,8 м в сравнении с 17,4 м p=0,1087
С положительным статусом мутации EGFR	261	71,2% в сравнении с 47,3% [12,0%, 34,9%]	ОР 0,48 [0,36, 0,64] 9,5 м в сравнении с 6,3 м p<0,0001	ОР 1,00 [0,76, 1,33] 21,6 м в сравнении с 21,9 м
С отрицательным статусом мутации EGFR	176	1,1% в сравнении с 23,5% [-32,5%, -13,3%]	ОР 2,85 [2,05, 3,98] 1,5 м в сравнении с 5,5 м p<0,0001	ОР 1,18 [0,86, 1,63] 11,2 м в сравнении с 12,7 м

Популяция	N	Частота объективного ответа и 95% ДИ для разницы между видами лечения ^a	Первичная конечная точка Выживаемость без прогрессирования (ВБП) ^{a,b}	Общая выживаемость ^{a,b}
С неизвестным статусом мутации EGFR	780	43,3% в сравнении с 29,2% [7,3%, 20,6%]	ОР 0,68 [0,58-0,81] 6,6 м в сравнении с 5,8 м p<0,0001	ОР 0,82 [0,70-0,96] 18,9 м в сравнении с 17,2 м

^a Представлены значения для сравнения гефитиниба с комбинацией карбоплатин/паклитаксел.

^b «м» — медианы в месяцах. Числа в квадратных скобках — 95% доверительные интервалы для ОР.

N Число рандомизированных пациентов.

HR Отношение рисков (значения отношения рисков <1 свидетельствуют в пользу гефитиниба).

Результаты оценки качества жизни различались в зависимости от статуса мутации EGFR. Среди пациентов с положительным статусом мутации EGFR значимо большее число пациентов, получавших гефитиниб, отметили улучшение качества жизни и уменьшение симптомов рака легкого по сравнению с группой, получавшей карбоплатин/паклитаксел (см. таблицу 4).

Таблица 4. Результаты оценки качества жизни при применении гефитиниба в сравнении с комбинацией карбоплатин/паклитаксел в исследовании IPASS

Популяция	N	Частота улучшения КЖ по шкале FACT-L ^a , %	Частота улучшения симптомов по шкале LCS ^a , %
Всего	1151	(48,0% в сравнении с 40,8%) p=0,0148	(51,5% в сравнении с 48,5%) p=0,3037
С положительным статусом мутации EGFR	259	(70,2% в сравнении с 44,5%) p<0,0001	(75,6% в сравнении с 53,9%) p=0,0003
С отрицательным статусом мутации EGFR	169	(14,6% в сравнении с 36,3%) p=0,0021	(20,2% в сравнении с 47,5%) p=0,0002

Результаты по индексу исхода исследования подтвердили результаты по шкалам FACT-L и LCS.

^a Представлены значения для сравнения гефитиниба с комбинацией карбоплатин/паклитаксел.

N Число пациентов, у которых можно было оценить качество жизни.

КЖ Качество жизни.

FACT-L Функциональная оценка терапии рака — шкала для рака легкого.

LCS Субшкала рака легкого.

В исследовании IPASS гефитиниб продемонстрировал превосходство по показателям ВБП, ЧОО, КЖ и облегчение симптомов при отсутствии значимых различий в общей выживаемости по сравнению с комбинацией карбоплатин/паклитаксел у ранее не леченных пациентов с местно-распространенным или метастатическим НМРЛ, опухоли которых имели активирующие мутации тирозинкиназы EGFR.

Ранее леченные пациенты

Рандомизированное исследование III фазы INTEREST проводилось с участием пациентов с местно-распространенным или метастатическим НМРЛ, которые ранее получали химиотерапию на основе платины. В общей популяции не наблюдалось статистически значимых различий между гефитинибом и доцетакселом (75 мг/м²) по общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и частоте объективного ответа (см. таблицу 5).

Таблица 5. Результаты оценки эффективности гефитиниба в сравнении с доцетакселом в исследовании INTEREST

Популяция	N	Частота объективного ответа и 95% ДИ для разницы между видами лечения ³	Выживаемость без прогрессирования ^{a,b}	Первичная конечная точка общей выживаемости ^{a,b}
Всего	1466	9,1% в сравнении с 7,6% [-1,5%, 4,5%]	ОР 1,04 [0,93, 1,18] 2,2 м в сравнении с 2,7 м p=0,4658	ОР 1,020 [0,905, 1,150] ^c 7,6 м в сравнении с 8,0 м p=0,7332
С положительным статусом мутации EGFR	44	42,1% в сравнении с 21,1% [-8,2%, 46,0%]	ОР 0,16 [0,05, 0,49] 7,0 м в сравнении с 4,1 м p=0,0012	ОР 0,83 [0,41, 1,67] 14,2 м в сравнении с 16,6 м p=0,6043
С отрицательным статусом мутации EGFR	253	6,6% в сравнении с 9,8% [-10,5%, 4,4%]	ОР 1,24 [0,94, 1,64] 1,7 м в сравнении с 2,6 м p=0,1353	ОР 1,02 [0,78, 1,33] 6,4 м в сравнении с 6,0 м p=0,9131
Пациенты азиатского происхождения ^c	323	19,7% в сравнении с 8,7% [3,1%, 19,2%]	ОР 0,83 [0,64, 1,08] 2,9 м в сравнении с 2,8 м p=0,1746	ОР 1,04 [0,80, 1,35] 10,4 м в сравнении с 12,2 м p=0,7711
Пациенты неазиатского происхождения	1143	6,2% в сравнении с 7,3% [-4,3%, 2,0%]	ОР 1,12 [0,98, 1,28] 2,0 м в сравнении с 2,7 м p=0,1041	ОР 1,01 [0,89, 1,14] 6,9 м в сравнении с 6,9 м p=0,9259

^a Представлены значения для сравнения гефитиниба с доцетакселом.

^b «м» — медианы в месяцах. Числа в квадратных скобках — 96% доверительный интервал для ОР общей выживаемости в общей популяции или 95% доверительные интервалы для ОР в остальных случаях.

^c Доверительный интервал полностью ниже границы не меньшей эффективности 1,154.

N Число рандомизированных пациентов.

HR Отношение рисков (значения отношения рисков <1 свидетельствуют в пользу гефитиниба).

Рисунки 1 и 2. Результаты оценки эффективности в подгруппах пациентов неазиатского происхождения в исследовании INTEREST (N пациентов = число рандомизированных пациентов)



Рандомизированное исследование III фазы ISEL проводилось с участием пациентов с распространенным НМРЛ, которые получили 1 или 2 предшествующих курса химиотерапии, у которых имела место рефрактерность или непереносимость терапии в последнем курсе. Гепитиниб в сочетании с наилучшей поддерживающей терапией сравнивали с плацебо в сочетании с наилучшей поддерживающей терапией.

Гепитиниб не увеличивал выживаемость в общей популяции. Показатели выживаемости различались в зависимости от статуса курения и этнической принадлежности (см. таблицу 6).

Таблица 6. Результаты оценки эффективности гефитиниба в сравнении с плацебо в исследовании ISEL

Популяция	N	Частота объективного ответа и 95% ДИ для разницы между видами лечения ^a	Время до неэффективности терапии ^{a,b}	Первичная конечная точка общей выживаемости ^{a,b,c}
Всего	1692	8,0% в сравнении с 1,3% [4,7%, 8,8%]	ОР 0,82 [0,73, 0,92] 3,0 м в сравнении с 2,6 м p=0,0006	ОР 0,89 [0,77, 1,02] 5,6 м в сравнении с 5,1 м p=0,0871
С положительным статусом мутации EGFR	26	37,5% в сравнении с 0% [-15,1%, 61,4%]	ОР 0,79 [0,20, 3,12] 10,8 м в сравнении с 3,8 м p=0,7382	ОР НР NR в сравнении с 4,3 м
С отрицательным статусом мутации EGFR	189	2,6% в сравнении с 0% [-5,6%, 7,3%]	ОР 1,10 [0,78, 1,56] 2,0 м в сравнении с 2,6 м p=0,5771	ОР 1,16 [0,79, 1,72] 3,7 м в сравнении с 5,9 м p=0,4449
Никогда не курившие	375	18,1% в сравнении с 0% [12,3%, 24,0%]	ОР 0,55 [0,42, 0,72] 5,6 м в сравнении с 2,8 м p<0,0001	ОР 0,67 [0,49, 0,92] 8,9 м в сравнении с 6,1 м p=0,0124
Курившие в прошлом/настоящем	1317	5,3% в сравнении с 1,6% [1,4%, 5,7%]	ОР 0,89 [0,78, 1,01] 2,7 м в сравнении с 2,6 м p=0,0707	ОР 0,92 [0,79, 1,06] 5,0 м в сравнении с 4,9 м p=0,2420
Пациенты азиатского происхождения ^d	342	12,4% в сравнении с 2,1% [4,0%, 15,8%]	ОР 0,69 [0,52, 0,91] 4,4 м в сравнении с 2,2 м p=0,0084	ОР 0,66 [0,48, 0,91] 9,5 м в сравнении с 5,5 м p=0,0100
Пациенты неазиатского происхождения	1350	6,8% в сравнении с 1,0% [3,5%, 7,9%]	ОР 0,86 [0,76, 0,98] 2,9 м в сравнении с 2,7 м p=0,0197	ОР 0,92 [0,80, 1,07] 5,2 м в сравнении с 5,1 м p=0,2942

^a Представлены значения для сравнения гефитиниба с плацебо.

^b «м» — медианы в месяцах. Числа в квадратных скобках — 95% доверительные интервалы для ОР.

^c Стратифицированный логранговый критерий для общей популяции; в остальных случаях — модель пропорциональных рисков Кокса.

^d Азиатская этническая принадлежность исключает пациентов индийского происхождения и относится к расовому происхождению группы пациентов, а не обязательно к месту их рождения.

N Количество рандомизированных пациентов.

НР Не рассчитывалось для ОР общей выживаемости, так как число событий слишком мало.

НД Не достигнуто.

НР Отношение рисков (значения отношения рисков <1 свидетельствуют в пользу гефитиниба).

Исследование IFUM представляло собой несравнительное многоцентровое исследование, проведенное с участием пациентов европеоидной расы (n=106) с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с активирующей, сенсibiliзирующей мутацией EGFR с целью подтверждения сходства активности гефитиниба в европеоидной и азиатской популяциях.

ЧОО по оценке исследователя составила 70%, а медиана ВВП = 9,7 месяца. Эти данные аналогичны данным, полученным в исследовании IPASS.

Статус мутации EGFR и клинические характеристики

В ходе многофакторного анализа данных 786 пациентов европеоидной расы, участвовавших в исследованиях гефитиниба*, было показано, что такие клинические характеристики, как отсутствие курения в анамнезе, гистологический тип аденокарциномы и женский пол, являются независимыми предикторами положительного статуса мутации EGFR (см. таблицу 7). У пациентов азиатского происхождения также наблюдается более высокая частота встречаемости опухолей с положительным статусом мутации EGFR.

Таблица 7. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа для выявления факторов, которые независимо предсказывали наличие мутаций EGFR у 786 пациентов европеоидной расы*

Факторы, предсказывавшие наличие мутации EGFR	Значение p	Вероятность наличия мутации EGFR	Прогностическая ценность положительного результата (9,5% от общей популяции имеют положительный статус мутации EGFR (M+))
Статус курения	<0,0001	В 6,5 раза выше у никогда не куривших по сравнению с когда-либо курившими	28/70 (40%) никогда не куривших имеют M+ 47/716 (7%) когда-либо куривших имеют M+
Гистологический тип	<0,0001	В 4,4 раза выше при аденокарциноме по сравнению с неаденокарциномой	63/396 (16%) пациентов с аденокарциномой имеют M+ 12/390 (3%) пациентов с неаденокарциномным гистологическим типом имеют M+
Пол	0,0397	В 1,7 раза выше у женщин по сравнению с мужчинами	40/235 (17%) женщин имеют M+ 35/551 (6%) мужчин имеют M+

*по данным следующих исследований: INTEREST, ISEL, INTACT 1 и 2, IDEAL 1 и 2, INVITE.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь всасывание происходит относительно медленно. Максимальная концентрация гефитиниба в плазме крови достигается в течение 3–7 часов. Средние показатели абсолютной биодоступности у пациентов составляют 59%. Прием пищи не влияет на биодоступность препарата. При показателе pH желудочного сока выше 5 биодоступность гефитиниба снижается на 47%, что, вероятно, связано с нарушением растворимости гефитиниба в желудке (см. разделы 4.4 и 4.5).

Распределение

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

Данные *in vitro* показывают, что гефитиниб является субстратом мембранного транспортного белка P-gp.

Биотрансформация

Гефитиниб подвергается окислительному метаболизму посредством изофермента CYP3A4 и CYP2D6 системы цитохрома P450.

Исследования *in vitro* показали, что гефитиниб незначительно ингибирует фермент CYP2D6. В исследованиях на животных гефитиниб не проявлял эффекта индукции ферментов и не оказывал значимого ингибирующего действия (*in vitro*) на какие-либо другие ферменты

цитохрома Р450.

Гефитиниб интенсивно метаболизируется в организме человека. В экскрементах было полностью идентифицировано пять метаболитов, а в плазме – 8 метаболитов. Основным 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.

В исследованиях *in vitro* было показано, что образование О-десметилгефитиниба происходит при участии CYP2D6. Роль CYP2D6 в метаболическом клиренсе гефитиниба оценивали в клиническом исследовании с участием здоровых добровольцев, генотипированных по статусу CYP2D6. У «медленных метаболизаторов» О-десметилгефитиниб не определялся в измеримых количествах. Уровни экспозиции гефитиниба, достигнутые как в группе «быстрых», так и в группе «медленных метаболизаторов», имели широкий и частично совпадающий диапазон, однако средняя экспозиция гефитиниба была в 2 раза выше в группе «медленных метаболизаторов». Более высокая средняя экспозиция, которая может быть достигнута у лиц без активного CYP2D6, может быть клинически значимой, поскольку нежелательные явления зависят от дозы и экспозиции.

Элиминация

Гефитиниб выводится преимущественно в виде метаболитов с калом, при этом почечная элиминация гефитиниба и его метаболитов составляет менее 4% от введенной дозы.

Общий плазменный клиренс гефитиниба составляет приблизительно 500 мл/мин, а средний терминальный период полувыведения у онкологических пациентов — 41 час. 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. В равновесном состоянии циркулирующие концентрации в плазме обычно поддерживаются в 2–3-кратном диапазоне в течение 24-часового интервала дозирования.

Особые группы пациентов

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

В открытом исследовании I фазы по изучению однократной дозы гефитиниба 250 мг у пациентов с легким, умеренным или тяжелым нарушением функции печени вследствие цирроза (согласно классификации Чайлда-Пью) наблюдалось увеличение экспозиции во всех группах по сравнению со здоровыми добровольцами. У пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции печени наблюдалось среднее увеличение экспозиции гефитиниба в 3,1 раза. Ни у одного из пациентов не было онкологических заболеваний, у всех был цирроз, а у некоторых – гепатит. Это увеличение экспозиции может иметь клиническое значение, поскольку нежелательные явления связаны с дозой и экспозицией гефитиниба.

Гефитиниб изучали в клиническом исследовании с участием 41 пациента с солидными опухолями и нормальной функцией печени, либо с умеренным или тяжелым нарушением функции печени (классифицированным по исходным степеням Общих критериев токсичности для АСТ, щелочной фосфатазы и билирубина) вследствие метастазов в печень. Было показано, что после ежедневного приема 250 мг гефитиниба время достижения равновесного состояния, общий плазменный клиренс (C_{maxSS}) и равновесная экспозиция (AUC_{24SS}) были схожими в группах с нормальной и умеренно нарушенной функцией печени. Данные по 4 пациентам с тяжелым нарушением функции печени из-за метастазов в печень позволяют предположить,

что равновесные экспозиции у этих пациентов также схожи с таковыми у пациентов с нормальной функцией печени.

5.3. Доклинические данные по безопасности

Нежелательные реакции, не наблюдавшиеся в клинических исследованиях, но отмеченные у животных при уровнях экспозиции, аналогичных клиническим, и имеющие возможное отношение к клиническому применению, были следующими:

- Атрофия эпителия роговицы и помутнение роговицы.
- Некроз почечных сосочков.
- Гепатоцеллюлярный некроз и эозинофильная инфильтрация макрофагами синусоидов.

Данные доклинических исследований (*in vitro*) показывают, что гефитиниб потенциально способен ингибировать процесс реполяризации сердечного потенциала действия (например, интервал QT). Клинический опыт не показал причинно-следственной связи между удлинением интервала QT и применением гефитиниба.

У крыс при дозе 20 мг/кг/сут наблюдалось снижение женской фертильности.

Опубликованные исследования показали, что у генетически модифицированных мышей, у которых отсутствует экспрессия EGFR, наблюдаются дефекты развития, связанные с незрелостью эпителия в различных органах, включая кожу, желудочно-кишечный тракт и легкие. При введении гефитиниба крысам в период органогенеза при самой высокой дозе (30 мг/кг/сут) влияния на эмбриофетальное развитие не наблюдалось. Однако у кроликов при дозе 20 мг/кг/сут и выше отмечалось снижение массы плодов. Индуцированных препаратом пороков развития не наблюдалось ни у одного из видов. При введении крысам на протяжении всего периода беременности и родов при дозе 20 мг/кг/сут наблюдалось снижение выживаемости потомства.

После перорального введения меченного C-14 гефитиниба лактирующим крысам на 14 день после родов концентрации радиоактивности в молоке были в 11–19 раз выше, чем в крови.

Гефитиниб не проявил генотоксического потенциала.

В двухлетнем исследовании канцерогенности на крысах только при самой высокой дозе (10 мг/кг/сут) было отмечено небольшое, но статистически значимое увеличение частоты гепатоцеллюлярных аденом как у самцов, так и у самок крыс, а также гемангиосарком брыжеечных лимфатических узлов у самок. Гепатоцеллюлярные аденомы также наблюдались в двухлетнем исследовании канцерогенности на мышах, которое показало небольшое увеличение частоты этого явления у самцов мышей при средней дозе и как у самцов, так и у самок при самой высокой дозе. Эффекты достигли статистической значимости у самок мышей, но не у самцов.

При уровнях, не вызывающих видимых эффектов, как у мышей, так и у крыс, запас безопасности по отношению к клинической экспозиции отсутствовал. Клиническая значимость этих данных неизвестна.

Результаты исследования фототоксичности *in vitro* показали, что гефитиниб может обладать фототоксическим потенциалом.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Лактозы моногидрат
Крахмал кукурузный
Кроскармеллоза натрия
Повидон К30
Магния стеарат
Натрия лаурилсульфат
Оболочка (пленочное покрытие)

Гипромеллоза

Макрогол

Краситель железа оксид красный (E172)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Титана диоксид (E171)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 30 °С. Не замораживать.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки композитной поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой.

По 3 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с требованиями законодательства государств - членов Евразийского экономического союза.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89

Телефон: +7 (812) 380-49-33.

Факс: +7 (812) 380-49-34.

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89

Телефон: +7 (812) 380-49-33.

Факс: +7 (812) 380-49-34.

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(010635)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Валкира доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/register/EAEU_SmPC)