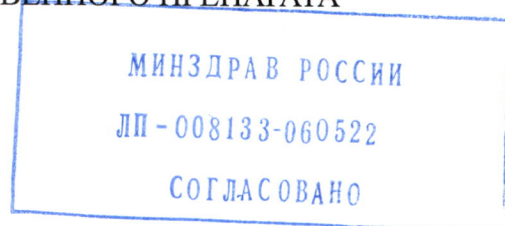


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ГЕФИТИНИБ



Регистрационный номер:

Торговое наименование: Гефитиниб

Международное непатентованное или группировочное наименование: гефитиниб

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на одну таблетку:

Компонент	Количество, мг
<i>Действующее вещество:</i>	
Гефитиниб	250,0
<i>Вспомогательные вещества:</i>	
Лактозы моногидрат	163,5
Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)	50,0
Кроскармеллоза натрия	20,0
Повидон К 30	10,0
Натрия лаурилсульфат	1,5
Магния стеарат	5,0
<i>Пленочная оболочка:</i>	
Опадрай розовый 03В240022 (гипромеллоза - 62,500 %; титана диоксид 30,940 %; макрогол - 6,250 %; краситель железа оксид красный - 0,200 %; краситель железа оксид жёлтый - 0,090 %; краситель железа оксид чёрный - 0,020 %)	12,0

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета. На поперечном разрезе - ядро белого, почти белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

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

Код АТХ: L01EB01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Гефитиниб, являясь селективным ингибитором тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), экспрессия которых наблюдается во многих солидных опухолях, тормозит рост опухоли, метастазирование и ангиогенез, а также ускоряет апоптоз опухолевых клеток.

Пациенты, никогда не курившие, имеющие морфологический вариант опухоли аденокарцинома, женский пол или являющиеся представителями азиатской расы, более вероятно будут иметь эффект от терапии препаратом гефитиниб. 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 препарату гефитиниб (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 карбоплатина и паклитаксела в первой линии терапии распространенного немелкоклеточного рака легкого (стадия III Б и IV) у пациентов азиатской расы с гистологической формой опухоли аденокарцинома с неотягощенным анамнезом курильщика (бросившие курить ≥ 15 лет назад и выкуривавшие ≤ 10 пачек в год) гефитиниб продемонстрировал статистически значимые преимущества в выживаемости без признаков прогрессирования и объективном ответе по сравнению с комбинацией карбоплатина и паклитаксела 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 отмечено не было.

Подтверждена чувствительность к гефитинибу при наличии часто встречающихся мутаций рецептора эпидермального фактора роста (делеция 19 экзона; L858R).

Существуют отдельные данные об ответе на гефитиниб при наличии менее распространенных мутаций. Показана чувствительность к гефитинибу при редких мутациях G719X, L861Q и S7681, а при изолированной мутации T790M или изолированных инсерциях 20 экзона имеет место резистентность к гефитинибу.

Циркулирующая опухолевая дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК)

Изучались мутации в образцах ткани опухоли и в образцах циркулирующей опухолевой ДНК, полученных из плазмы крови пациентов европеоидной расы, с использованием тест-системы EGFR RGQ PCR (Qiagen). 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 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.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь всасывание происходит относительно медленно. Максимальная концентрация препарата в плазме крови (C_{max}) достигается в течение 3-7 часов (TC_{max}). Стационарная концентрация в плазме крови (C_{ss}) достигается на 7 - 10 сутки приема и превышает концентрацию после однократного приема в 2 - 8 раз. Средние показатели абсолютной биодоступности у пациентов составляют 59 %. Прием пищи не влияет на биодоступность препарата. При показателе pH желудочного сока выше 5 биодоступность гефитиниба снижается на 47 %.

Распределение

Объем распределения гефитиниба при достижении равновесной концентрации составляет 1400 л, что свидетельствует об экстенсивном распределении препарата в тканях. Связь с белками плазмы (с сывороточным альбумином и альфа1-гликопротеином) составляет приблизительно 90 %.

Метаболизм

Гефитиниб подвергается окислительному метаболизму посредством изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450.

Метаболизм гефитиниба происходит тремя путями:

- метаболизм N-пропилморфолиновой группы;
- деметилирование метоксильной группы на хиназолиновую часть;
- окислительное дефосфорилирование галогенированной фенильной группы.

Основной метаболит, определяемый в плазме крови - O-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.

Выведение

Общий плазменный клиренс гефитиниба приблизительно 500 мл/мин. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 41 час. Препарат выводится в основном с фекалиями.

Почками выводится менее 4 % от введенной дозы.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

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

На фоне ежедневного приёма гефитиниба в дозе 250 мг время достижения равновесной концентрации, общий плазменный клиренс и равновесная концентрация были схожи для групп пациентов с нормальной функцией печени и с печеночной недостаточностью средней степени тяжести. Данные по пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени вследствие метастазов в печень позволяют предположить, что равновесная концентрация у данных пациентов схожа с таковой у пациентов с нормальной функцией печени.

Особенности действия гефитиниба у пациентов с нарушениями функции печени вследствие цирроза или гепатита не изучены.

Показания к применению

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

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к гефитинибу или другим компонентам препарата.

- Беременность и период грудного вскармливания.
- Детский и подростковый возраст (безопасность и эффективность у данной группы пациентов не установлена).

С осторожностью

При идиопатическом фиброзе легких, интерстициальной пневмонии, пневмокониозе, постлучевой пневмонии, лекарственной пневмонии (отмечен повышенный уровень смертности от этих заболеваний на фоне лечения гефитинибом); при слабом или умеренном повышении активности «печеночных» трансаминаз и концентрации билирубина; при дефиците лактазы, непереносимости лактозы, синдроме глюкозо-галактазной мальабсорбции (так как в лекарственной форме содержится лактоза).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат Гефитиниб противопоказан для применения при беременности и в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутрь по 250 мг 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи.

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.

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

Коррекция дозы. У пациентов с плохо купирующейся диареей на фоне лечения или с нежелательными реакциями со стороны кожных покровов возможен краткосрочный перерыв в лечении (до 14 дней) с последующим возобновлением лечения препаратом Гефитиниб в дозе 250 мг в сутки.

Побочное действие

Наиболее распространенными нежелательными реакциями, наблюдаемыми более чем в 20 % случаев, являлись диарея, кожная и угревая сыпь, зуд, сухость кожи.

Обычно нежелательные реакции проявляются в течение первого месяца применения гефитиниба и, как правило, обратимы. Приблизительно у 10 % пациентов отмечаются серьезные нежелательные реакции (3-4 степень тяжести согласно общим критериям токсичности).

Однако только у 3% пациентов терапия была прекращена вследствие нежелательных

явлений.

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

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота возникновения нежелательных реакций оценивается следующим образом: очень часто ($\geq 10\%$); часто ($\geq 1\% - < 10\%$); нечасто ($\geq 0,1\% - < 1\%$); редко ($\geq 0,01\% - < 0,1\%$).

Со стороны свертывающей системы крови: часто – гематурия и носовое кровотечение; нечасто – гипокоагуляция и/или повышение частоты кровотечений на фоне приема варфарина.

Со стороны органов пищеварения: очень часто - диарея (в отдельных случаях - тяжелая), тошнота (в основном, легкой степени тяжести), рвота (в основном, легкой или средней степени тяжести), стоматит (в основном, легкой степени тяжести), анорексия (легкой и средней степени тяжести), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), (в основном, легкой или средней степени тяжести); часто - дегидратация (вследствие диареи, тошноты, рвоты и анорексии), сухость во рту (в основном, легкой степени тяжести), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) (в основном, легкой или средней степени тяжести), повышение уровня билирубина (в основном, легкой или средней степени тяжести); нечасто - панкреатит, перфорация органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), гепатит (сообщалось о единичных случаях развития печеночной недостаточности, в некоторых случаях с летальным исходом).

Со стороны органа зрения: часто - конъюнктивит, блефарит, ксерофтальмия (в основном легкой степени тяжести); нечасто – кератит, обратимая эрозия роговицы, иногда в сочетании с нарушением роста ресниц.

Со стороны органов дыхания: часто - интерстициальная пневмония (часто 3-4 степени тяжести, вплоть до летального исхода).

Со стороны мочевыводящей системы: часто - бессимптомное повышение уровня креатинина в крови, протеинурия, цистит; редко – геморрагический цистит.

Со стороны кожи и кожных покровов: очень часто – сыпь (пустулезная), зуд, сухость кожи, включая образование трещин на фоне эритемы (в основном, легкой или средней степени тяжести); часто - изменения ногтей, алопеция; нечасто – синдром ладонно-подошвенной эритродезистезии; редко – буллезные изменения кожи, включая

токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона и мультиформную экссудативную эритему; кожный васкулит.

Со стороны иммунной системы: часто – ангионевротический отек, крапивница.

Порочие: очень часто – астения (преимущественно слабой степени тяжести); часто – пирексия.

Передозировка

Возможные симптомы - увеличение частоты и степени тяжести некоторых нежелательных реакций, главным образом, диареи и кожной сыпи. Лечение симптоматическое. Антидот не известен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Совместное применение гефитиниба и рифампицина (мощный индуктор изофермента CYP3A4) приводит к уменьшению средних значений «площади под фармакокинетической кривой» (AUC) для гефитиниба на 83 %.

Одновременное применение гефитиниба и итраконазола (ингибитор изофермента CYP3A4) приводит к увеличению на 80 % AUC гефитиниба, что может быть клинически значимым, так как нежелательные явления зависят от дозы и концентрации.

Одновременное применение гефитиниба и препаратов, способствующих значительному (≥ 5) и длительному повышению pH желудочного содержимого, приводило к уменьшению AUC для гефитиниба на 47 %.

При совместном применении гефитиниба и винорельбина возможно усиление нейтропенического действия винорельбина.

Лекарственные средства, индуцирующие активность изофермента CYP3A4, могут повышать метаболизм и снижать концентрацию гефитиниба в плазме крови. Таким образом, одновременное применение гефитиниба с препаратами, индукторами изофермента CYP3A4, такими как фенитоин, карбамазепин, барбитураты, препараты зверобоя продырявленного может снизить эффективность гефитиниба.

Особые указания

При решении вопроса о назначении препарата Гефитиниб у больных местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого рекомендуется определение мутации рецептора эпидермального фактора роста в опухолевой ткани у всех пациентов. Если образец ткани опухоли недоступен для исследования, можно использовать циркулирующую опухолевую ДНК, полученную из образцов крови (плазмы). Для определения мутаций в образцах ткани опухоли и

циркулирующей опухолевой ДНК важно, чтобы была выбрана валидированная и надежная методика, позволяющая минимизировать возможные как ложноотрицательные, так и ложноположительные результаты. Применение препарата Гефитиниб не рекомендовано вместо химиотерапии у пациентов с отсутствием мутации EGFR.

Иногда у пациентов, принимающих гефитиниб, отмечается 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 Гефитиниб 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 (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 (НМРЛ) < 6 месяцев, интерстициальная пневмония в анамнезе, пожилой возраст (> 55 лет), сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания.

На фоне приема гефитиниба отмечается бессимптомное повышение активности «печеночных» трансаминаз и концентрации билирубина, нечасто развивается гепатит. Сообщалось об единичных случаях развития печеночной недостаточности, в некоторых случаях с летальным исходом. В связи с чем, рекомендуется периодически оценивать печеночную функцию. При выраженном повышении активности трансаминаз и концентрации билирубина прием препарата гефитиниб должен быть прекращен.

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 и ухудшении признаков и симптомов кератита: воспаления глаз, слезотечения, светочувствительности, нечеткости зрения, болезненности и/или покраснения глаз, пациент должен незамедлительно обратиться к офтальмологу. При подтверждении язвенного кератита терапию препаратом Гефитиниб следует

приостановить. Если симптомы не исчезают или повторно развиваются при возобновлении приема препарата Гефитиниб, следует рассмотреть возможность полной отмены данной терапии.

При применении гефитиниба в комбинации с лучевой терапией в качестве терапии первой линии у детей с глиомой ствола мозга или нерадикально удаленной глиомой супратенториальной локализации наблюдалось 4 случая (1 летальный) кровоизлияний в головной мозг. Еще один случай кровоизлияния в головной мозг был отмечен у ребенка с эпендимомой при монотерапии гефитинибом. У взрослых пациентов с НМРЛ при лечении гефитинибом подобные побочные явления не зафиксированы ни в одном случае.

Сообщалось о случаях развития перфорации органов ЖКТ у пациентов на фоне приема гефитиниба. В большинстве случаев это было связано с другими известными факторами риска, такими как одновременный прием глюкокортикостероидов, НПВП, язвенная болезнь в анамнезе, пожилой возраст, курение, наличие метастазов в толстую кишку в месте перфорации.

Мужчинам и женщинам с сохранным репродуктивным потенциалом во время лечения препаратом Гефитиниб и, как минимум, в течение 3-х месяцев после лечения следует использовать надежные методы контрацепции.

Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдромом глюкозо-галактазной мальабсорбции, следует назначать препарат Гефитиниб с осторожностью, так как в лекарственной форме содержится лактоза.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Поскольку при приеме препарата Гефитиниб могут развиваться такие нежелательные реакции как астения, тошнота и рвота, необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами, а также при занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

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

Форма выпуска

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 250 мг.

По 30 таблеток в банки из полиэтилентерефталата или полиэтилена низкого давления, закупоренные крышками из полиэтилена низкого давления с кольцом контроля первого вскрытия или без него. На банку наклеивают этикетку.

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

По 1 банке, по 3 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения / Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «АксельФарм», Россия

Юридический адрес: 140237, Московская область, Воскресенский район, село Барановское, улица Центральная, дом 131 помещение 4.

Тел.: (495) 773-08-24

E-mail: info@axelpharm.ru

Производитель

ООО «Натива», Россия

Юридический адрес: 143402, Россия, Московская область, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13.

Тел: (495) 644-00-59

Тел/факс: (495) 502-16-43

E-mail: info@nativa.pro

www.nativa.pro

Адрес производственной площадки:

Московская обл., г. Красногорск, п. Мечниково, влд. 4, стр.2

Производитель

ООО «ОнкоТаргет», Россия

Адрес производственной площадки:

г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24

Юридический адрес:

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, ком. 21.2

Тел.: (495) 233-01-38

Е-mail: info@oncotarget.pro

www.oncotarget.pro

Генеральный директор

ООО «АксельФарм»



Г.Ю. Торчинов

