

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Гефтесса

Минздрав России
ЛП - 007070-040621

СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Гефтесса

Международное непатентованное или группировочное наименование: гефитиниб

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Действующее вещество: гефитиниб - 250,0 мг.

Вспомогательные вещества: мальтитол - 227,0 мг, стеарилмакроголглицериды (50/13) - 28,0 мг, желатин - 10,0 мг, сорбитана лаурат - 10,0 мг, полиакрилин калия - 30,0 мг, глицерил дибегенат - 5,0 мг, поливиниловый спирт - 4,0 мг, макрогол 4000 - 3,0 мг, тальк - 1,5 мг, кальция карбонат - 1,2 мг, краситель железа оксид желтый - 0,2 мг, краситель железа оксид красный - 0,1 мг.

Описание

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

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство протеинтирозинкиназы ингибитор.

Код АТХ: L01XE02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Тормозит рост различных линий опухолевых клеток человека и повышает противоопухолевую активность химиотерапевтических препаратов, лучевой и гормональной терапии. Клинические данные свидетельствуют о том, что гефитиниб обладает объективным противоопухолевым действием, статистически достоверно

увеличивает время до прогрессирования заболевания у пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого.

Показано, что гефитиниб, в сравнении с доцетакселом, обеспечивает сходную общую выживаемость, более благоприятный профиль переносимости и превосходящее качество жизни у ранее леченых пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого. Пациенты, никогда не курившие, имеющие морфологический вариант опухоли аденокарцинома, женский пол или являющиеся представителями азиатской расы, более вероятно будут иметь эффект от терапии гефитинибом. Эти клинические характеристики также ассоциируются с высокой частотой мутаций рецептора эпидермального фактора роста опухоли.

Резистентность

В большинстве случаев немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с активирующими мутациями в гене рецептора эпидермального фактора роста со временем вырабатывается резистентность к препарату Гефтесса (медиана времени до прогрессирования около 1 года). Примерно в 60 % случаев резистентность обусловлена вторичной мутацией T790M, в связи с чем ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста, эффективные при наличии мутации T790M, могут рассматриваться в качестве следующей линии терапии у пациентов с подтвержденной мутацией T790M. Также после применения препаратов, ингибирующих тирозинкиназу рецептора эпидермального фактора роста, были отмечены другие механизмы резистентности, включающие обходные и нижележащие сигнальные пути, например, амплификация генов HER 2 и MET и мутации PIK3CA. В 5-10 % случаев резистентность может быть связана с изменением фенотипа опухоли – трансформацией в мелкоклеточный рак легкого.

При сравнении гефитиниба и комбинации карбоплатин + паклитаксел в первой линии терапии распространенного немелкоклеточного рака легкого (стадия IIIB и IV) у пациентов азиатской расы с гистологической формой опухоли аденокарцинома с неотягощенным анамнезом курильщика (бросившие курить ≥ 15 лет назад и выкуривавшие ≤ 10 пачек в год), гефитиниб продемонстрировал статистически значимые преимущества в выживаемости без признаков прогрессирования и объективном ответе по сравнению с комбинацией карбоплатин + паклитаксел, как во всей группе, так и в группе пациентов, у которых были выявлены мутации гена рецептора эпидермального фактора роста. Статистически значимого различия в общей

выживаемости между группами лечения не отмечено.

Чувствительность к гефитинибу при наличии часто встречающихся мутаций рецептора эпидермального фактора роста (делеции 19 экзона, L858R*) была убедительно подтверждена результатами клинических исследований. Существуют отдельные данные об ответе на гефитиниб при наличии менее распространенных мутаций. Показана чувствительность к гефитинибу при редких мутациях G719X, L861Q и S768I, а при изолированной мутации T790M или изолированных инсерциях 20 экзона имеет место резистентность к гефитинибу.

Циркулирующая опухолевая ДНК

В клиническом исследовании изучались мутации в образцах ткани опухоли и в образцах циркулирующей опухолевой ДНК, полученных из плазмы крови пациентов европеоидной расы, с использованием тест-системы EGFRRGQPCR (Qiagen). Чувствительность (доля пациентов с мутацией в ткани опухоли, у которых выявлена мутация в циркулирующей ДНК) составила 65,7% (доверительный интервал (ДИ): 55,8-74,7 %), специфичность (доля пациентов с отсутствием мутации в ткани опухоли, у которых отсутствует мутация в циркулирующей ДНК) составила 99,8% (ДИ: 99-100 %). Эти данные согласуются с результатами исследования циркулирующей ДНК у пациентов азиатской расы в клиническом исследовании с использованием тест-системы EGFR Mutation Test Kit (чувствительность составила 43,1 %, специфичность - 100%).

Частота объективного ответа на терапию гефитинибом у пациентов европеоидной расы составила 70 %, медиана выживаемости без признаков прогрессирования составила 9,7 месяцев. Эти данные аналогичны результатам, полученным у пациентов азиатской расы.

Фармакокинетика

После приема внутрь, всасывание происходит относительно медленно. Равновесная концентрация достигается после приема 7-10 доз. Регулярное назначение препарата 1 раз в день приводит к увеличению концентрации в 2-8 раз по сравнению с однократным приемом. Максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается в течение 3-7 ч. Средние показатели абсолютной биодоступности у пациентов составляют 59 %. Прием пищи не влияет на биодоступность препарата. При показателе pH желудочного сока выше 5 биодоступность гефитиниба снижается на 47 %.

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 %.

Гефитиниб подвергается окислительному метаболизму посредством изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450.

Исследования *in vitro* показали, что гефитиниб незначительно ингибирует фермент CYP2D6. Назначение гефитиниба совместно с метопрололом (субстрат для CYP2D6) приводило к незначительному повышению (на 35 %) концентрации метопролола, что не является клинически значимым.

Метаболизм гефитиниба происходит тремя путями: метаболизм N-пропилморфолиновой группы, деметилирование метоксильной группы на хиназолиновую часть и окислительное дефосфорилирование галогенированной фенильной группы.

Основной метаболит, определяемый в плазме крови - 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.

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

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

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

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

Показания к применению

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

Противопоказания

Повышенная чувствительность к гефитинибу или другим компонентам препарата. Беременность и период лактации.

Детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

При идиопатическом фиброзе легких, интерстициальной пневмонии, пневмокониозе, постлучевой пневмонии, лекарственной пневмонии (отмечен повышенный уровень смертности от этих заболеваний на фоне лечения гефитинибом); при слабом и умеренном повышении активности «печеночных» трансаминаз и уровня билирубина.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат Гефтесса 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. В том случае, если пациент пропустил прием очередной дозы, пропущенную дозу следует принять в том случае, если до приема следующей дозы осталось не менее 12 ч. Не следует принимать двойную дозу препарата для компенсации пропущенной дозы.

Таблетка также может быть растворена в 100 мл питьевой (негазированной) воды. Другие жидкости использовать нельзя. Для правильного растворения необходимо опустить таблетку в воду, не разминая, помешивать до полного разрушения (приблизительно 15 мин) и тут же выпить полученную суспензию. Налить ещё половину стакана воды, ополаскивая стенки и выпить полученную суспензию. Суспензию гефитиниба можно также назначать через назогастральный зонд.

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

Коррекция дозы

У пациентов с плохо купирующейся диареей на фоне лечения или побочными реакциями со стороны кожных покровов возможен краткосрочный перерыв в лечении

(до 14 дней), с последующим возобновлением лечения препаратом Гефтесса в дозе 250 мг/сутки.

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 препарата и, как правило, обратимы. Приблизительно у 10% пациентов отмечались серьезные нежелательные реакции (3-4 степень тяжести согласно общим критериям токсичности).

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Для оценки частоты использованы следующие критерии (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$).

Со стороны крови и лимфатической системы:

Часто: гематурия и носовое кровотечение;

Нечасто: гипокоагуляция и/или повышение частоты кровотечений на фоне приема варфарина.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Часто: ангионевротический отек, крапивница.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

Очень часто: диарея (в отдельных случаях - выраженная), тошнота (в основном слабой степени выраженности), рвота (в основном слабой или умеренной степени выраженности), стоматит (в основном слабой степени выраженности), анорексия (слабой или умеренной степени выраженности), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (в основном, слабой или умеренной степени выраженности);

Часто: дегидратация (вследствие диареи, тошноты, рвоты и анорексии), сухость во рту (в основном слабой степени выраженности), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) (в основном - слабой или умеренной степени выраженности), повышение концентрации билирубина (в основном слабой или умеренной степени выраженности);

Нечасто: панкреатит, перфорации органов ЖКТ, гепатит (сообщалось об единичных

случаях развития печеночной недостаточности, в некоторых случаях с летальным исходом).

Со стороны органа зрения

Часто: конъюнктивит, блефарит, ксерофтальмия (в основном слабой степени выраженности);

Нечасто: кератит, обратимая эрозия роговицы, нарушение роста ресниц.

Со стороны органов дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Часто: интерстициальная пневмония (3—4 степени токсичности, вплоть до летального исхода).

Со стороны почек и мочевыводящих путей:

Часто: бессимптомное повышение концентрации креатинина в крови, протеинурия, цистит;

Редко: геморрагический цистит.

Со стороны кожи и подкожных тканей:

Очень часто: сыпь (пустулезная), зуд, сухость кожи, включая образование трещин на фоне эритемы;

Часто: изменения ногтей, алопеция;

Редко: буллезные изменения кожи, включая токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона и мультиформная экссудативная эритема, кожный васкулит.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Очень часто: астения (преимущественно слабой степени выраженности);

Часто: пирексия.

Передозировка

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

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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

Одновременное назначение гефитиниба и итраконазола (ингибитор изофермента CYP3A4) приводит к увеличению на 80 % AUC гефитиниба, что может быть

клинически значимым, так как нежелательные явления зависят от дозы и концентрации. Одновременное назначение гефитиниба и препаратов, способствующих значительному (> 5) и длительному повышению рН желудочного содержимого, приводило к уменьшению AUC для гефитиниба на 47 %.

При совместном применении гефитиниба и винорелбина, возможно усиление нейтропенического действия винорелбина.

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

Особые указания

При решении вопроса о назначении препарата Гефтесса в первой линии терапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого рекомендуется определение мутации EGFR (рецептора эпидермального фактора роста) в опухолевой ткани у всех пациентов. Если образец ткани опухоли недоступен для исследования, можно использовать циркулирующую опухолевую ДНК, полученную из образцов крови (плазмы). Для определения мутаций в образцах ткани опухоли и циркулирующей опухолевой ДНК важно, чтобы была выбрана валидированная и надежная методика, позволяющая минимизировать возможные как ложноотрицательные, так и ложноположительные результаты. В первой линии терапии препарат Гефтесса не может быть применен вместо химиотерапии у пациентов с отсутствием мутации EGFR. Иногда у пациентов, принимающих гефитиниб, отмечалось интерстициальное поражение легких, в некоторых случаях с летальным исходом. При нарастании таких симптомов как одышка, кашель, лихорадка применение препарата должно быть прекращено и незамедлительно проведено обследование. Если у пациента подтверждается наличие интерстициального легочного заболевания, прием препарата Гефтесса прекращают и пациенту назначается соответствующее лечение.

Наиболее часто развитие интерстициальных поражений легких наблюдалось в Японии (приблизительно в 2 % случаев у 27000 пациентов, принимающих гефитиниб) по сравнению с другими странами (в 0,3 % случаев среди 39000 пациентов).

Среди факторов, повышающих риск развития интерстициального поражения легких были отмечены: курение, тяжелое общее состояние (PS > 2), нормальная легочная ткань

по данным компьютерной томографии < 50 %, продолжительность болезни (немелкоклеточный рак легкого) < 6 месяцев, интерстициальная пневмония в анамнезе, пожилой возраст (> 55 лет), сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания.

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

Имеются данные о случаях развития сердечно-сосудистых осложнений при применении гефитиниба. Связь с приемом гефитиниба не была установлена.

У пациентов, принимающих варфарин, необходимо регулярно контролировать протромбиновое время.

При развитии тяжелой или продолжительной диареи, тошноты, рвоты или анорексии пациент должен незамедлительно обратиться к врачу.

При остром развитии или ухудшении признаков и симптомов кератита: воспаления глаз, слезотечения, светочувствительности, нечеткости зрения, болезненности и/или покраснения глаз, пациент должен незамедлительно обратиться к офтальмологу. При подтверждении язвенного кератита терапию препаратом Гефтесса следует приостановить. Если симптомы не исчезают или повторно развиваются при возобновлении приема препарата Гефтесса, следует рассмотреть возможность полной отмены данной терапии.

При применении гефитиниба в комбинации с лучевой терапией в качестве терапии первой линии у детей с глиомой ствола мозга или нерадикально удаленной глиомой супратенториальной локализации сообщалось о 4 случаях (один летальный) кровоизлияний в головной мозг. Еще один случай кровоизлияния в головной мозг отмечен у ребенка с эпендимомой при монотерапии гефитинибом. У взрослых пациентов с немелкоклеточным раком легкого при лечении гефитинибом подобные нежелательные реакции не зафиксированы ни в одном случае.

Сообщалось о случаях развития перфорации органов ЖКТ у пациентов на фоне приема гефитиниба. В большинстве случаев это связано с другими известными факторами риска, такими как одновременный прием стероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), язвенная болезнь в анамнезе, пожилой

возраст, курение, наличие метастазов в толстую кишку в месте перфорации. Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения препаратом Гефтесса и, как минимум, в течение 3-х месяцев после лечения следует использовать надежные методы контрацепции.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Поскольку во время проведения терапии препаратом Гефтесса могут развиваться такие нежелательные реакции как астения, тошнота и рвота, необходимо соблюдать осторожность при вождении автомобиля и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг.

Первичная упаковка лекарственного препарата.

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

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

Вторичная упаковка лекарственного препарата.

По 1 или 3 контурных ячейковых упаковок вместе с пакетиком силикагеля помещают в пакет термосвариваемый из буфлена или фольги ламинированной. По 1 пакету термосвариваемому вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона. Пачки помещают в групповую упаковку.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей

АО «Фармасинтез-Норд», Россия,
194356, Россия, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н,
Тел.: 8-800-100-1550,
www.pharmasyntez.com

Производитель

АО «Фармасинтез-Норд», Россия.

Юридический адрес:

194356, Россия, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н;

Адрес производственной площадки:

г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А.

Представитель

АО «Фармасинтез-Норд»



Малых Н.Ю.