

Инструкция по применению лекарственного средства

ГЕФИТИНИБ (GEFITINIB)

Торговое название: Гефитиниб

Международное непатентованное название: Гефитиниб (gefitinib)

Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг

Состав на 1 таблетку:

	Ингредиент	мг/таблетка
Действующее вещество		
1.	Гефитиниб	250
Вспомогательные вещества		
2.	Лактозы моногидрат	100
3.	Целлюлоза микрокристаллическая	62
4.	Кроскармеллоза натрия	40
5.	Натрия лаурилсульфат	4
6.	Повидон (К-30)	30
7.	Магния стеарат	3
Состав пленочной оболочки		
1	Гидроксипропилметилцеллюлоза	10,83
2	Макрогол 300	3,17
3	Титана диоксид	0,22
4	Железа оксид красный	1,39
5	Железа оксид желтый	0,14
6	Инстагло (содержит гидроксипропилметилцеллюлозы, макрогола 300, 15,9% глицерина, 1,6% талька)	0,25

Описание:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, коричневого цвета, круглые двояковыпуклые. На одной стороне таблетки тиснение «250», на другой стороне – «GEFTINAT».

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые средства. Ингибиторы протеинкиназы.

Код АТХ: L01XE02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Эпидермальный фактор роста (EGF) и главным образом его рецептор (EGFR [HER1; ErbB1]) были определены как одни из ключевых факторов роста и пролиферации как нормальных, так и опухолевых клеток. Активирующая мутация EGFR является одним из ключевых факторов стимуляции роста опухолевой клетки, торможения ее апоптоза, усиления неоангиогенеза и процессов метастазирования.

Гефитиниб является селективным низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста и является эффективным средством для лечения пациентов со злокачественными опухолями, имеющими активирующие мутации домена EGFR тирозинкиназы, независимо от линии терапии. Не наблюдалось клинически значимой активности Гефитиба у пациентов с известными неактивирующими мутациями EGFR в опухолевой ткани.

Общие активирующие мутации EGFR (делеция экзона 19; L858R) приводят к развитию устойчивой чувствительности опухолевой клетки к гефитинибу. Так, например, выживаемость без прогрессирования HR (95% ДИ) при применении гефитиниба составляет 0,489 (0,336, 0,710) по сравнению со стандартной двухкомпонентной химиотерапией [WJTOG3405]. Более разнообразные данные об эффективности Гефитиниба получены у пациентов, у которых опухолевая ткань содержит менее распространенные мутации. Так, например, мутации G719X, L861Q и S768I являются сенсibiliзирующими мутациями; в противоположность мутация T790M или экзон 20 сама по себе является механизмом устойчивости опухолевой клетки к гефитинибу.

Циркулирующая опухолевая ДНК (ctDNA)

В исследовании IFUM, мутационный статус опухоли оценивался в образцах ctDNA, полученных из плазмы, с использованием набора TheraScreen EGFR RGQ PCR (Qiagen). Образцы ctDNA были исследованы у 652 пациентов с подтвержденным злокачественным новообразованием из 1060 человек, прошедших скрининг. Частота объективного ответа (ЧОО) у тех пациентов, у которых была диагностирована злокачественная опухоль и положительные мутации в ctDNA составила 77% (95% ДИ: от 66% до 86%), а также у тех, у кого была диагностирована злокачественная опухоль и положительные мутации в первичной опухолевой ткани 60% (95% ДИ: от 44% до 74%).

Таблица 1. Краткое изложение исходного уровня мутационного статуса для образцов первичной опухолевой ткани и ctDNA у всех пациентов, прошедших скрининг. У всех пациентов оценивались два образца материала (опухолевая ткань и ctDNA)

Показатель	Мутационный статус	Частота IFUM, %	IFUM, абс.
Чувствительность	Наличие активирующей мутации в опухоли (M+), и наличие активирующей мутации в циркулирующей опухолевой ДНК (M+ctDNA)	67,5 (55, 8–74,7)	105
Специфичность	Отсутствие активирующей мутации в опухоли (M-), и отсутствие активирующей мутации в циркулирующей опухолевой ДНК (M-ctDNA)	99,8 (99,0–100.0)	547

Эти данные согласуются с данными, полученными японской исследовательской подгруппой в исследовании IPASS (Goto 2012). В этом исследовании для анализа мутаций EGFR использовали ctDNA, полученную из сыворотки, а не из плазмы с использованием набора EGFR Теста на Мутацию (DXS) (N = 86). В этом исследовании чувствительность составляла 43,1%, специфичность 100%.

Результаты исследования оценивались по показателям качества жизни в соответствии со статусом мутации EGFR. Значительно больше количество пациентов с положительной

EGFR мутацией, пролеченных Гефитинибом, констатировали улучшение качества жизни и уменьшение негативных симптомов рака легких по сравнению с количеством пациентов, получавших стандартную противоопухолевую химиотерапию карбоплатин/паклитаксел.

Таблица 2. Качество жизни пациентов, страдающих немелкоклеточным раком легкого, получавших гефитиниб, по сравнению с пациентами, получавших стандартный двухкомпонентный режим химиотерапии (карбоплатин/паклитаксел), по результатам исследования IRESSA.

Совокупность	N	FACT-L QoL % улучшения*	Улучшение* симптомов LCS,%
EGFR положительная мутация (M+)	259	70,2 против 44,5 p<0.0001	75,6 против 53,9 p=0.0003
EGFR отрицательная мутация (M-)	169	14,6 против 36,3 p=0.0021	20,2 против 47,5 p=0,002
Всего	1151	48,0 против 40,8% p=0,0148	51,5 против 48,5 p=0.3037

* Значения для гефитиниба против карбоплатина/паклитаксела.

N Количество пациентов поддающихся оценке анализа качества жизни

QoL Качество жизни

FACT-L Функциональная оценка терапии рака легких

LCS Подшкала рака легких

В исследовании IPASS, Гефитиниб продемонстрировал отличные показатели частоты объективного ответа и улучшение показателей качества жизни (PFS, ORR, QoL) и облегчение тягостных симптомов заболевания без какой-либо существенной разницы в общей выживаемости по сравнению со стандартными карбоплатин/паклитаксел содержащими схемами терапии ранее не леченных пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого, чьи опухоли содержали активирующие мутации тирозинкиназы EGFR.

Таблица 3. Краткая характеристика многофакторного логистического регрессионного анализа для определения факторов, которые независимо друг от друга предсказывают наличие EGFR мутаций у 786 белых пациентов*.

Факторы, которые предсказывают наличие EGFR мутаций	P-значение	Вероятность	Положительное прогностическое значение (9.5% всей популяции с EGFR положительной мутацией (M+))
Курение	<0,0001	6,5 раз выше у никогда не курящих, чем у куривших	28/70 (40%) у никогда не куривших составляет M+ 47/716 (7%) у куривших составляет M+
Гистология	<0,0001	4,4 раза выше при аденокарциноме, чем при ее	63/396 (16%) пациентов с аденокарциномой

		отсутствии	составляет М+ 12/390 (3%) с отсутствием аденокарциномы составляет М+
Пол	0,0397	1.7 раза выше у женщин, чем у мужчин	У 40/235 (17%) женщин М+ ЗУ 5/551 (6%) мужчин М+

* На основе следующих исследований: INTEREST, ISEL, INTACT 1 и 2, INVITE.

При сравнении эффективности терапии лекарственным средством Gefitinib и комбинации карбоплатин/паклитаксел в первой линии терапии распространенного немелкоклеточного рака легкого (стадия IIIB и IV) у пациентов азиатской расы с гистологической формой рака - аденокарциномой с неотягощенным анамнезом курильщика (бросившие курить не более 15 лет назад и выкуривавшие не менее 15 пачек в год), Gefitinib продемонстрировал статистически значимые преимущества в выживаемости без признаков прогрессирования и объективном ответе по сравнению с комбинированной терапией карбоплатин/паклитаксел, как во всей группе, так и в группе пациентов, у которых были мутации как в опухолевой ткани, так и в циркулирующей опухолевой ДНК с чувствительностью 65,2% (ДИ): 55,8 – 74,7% соответственно, специфичность (доля пациентов с отсутствием мутаций и ткани опухоли, и отсутствием мутаций в циркулирующей опухолевой ДНК) составила 99,8% (ДИ: 99 – 100%).

Эти данные согласуются с результатами, полученными при исследовании циркулирующей ctDNA у пациентов азиатской расы в исследовании IPASS с использованием тест-системы EGFR Mutation Test Kit (чувствительность составила 43,1%, специфичность – 100%). Частота объективного ответа на терапию Gefitinibом у пациентов европейской расы в исследовании IFUM составила 70%, медиана выживаемости без признаков прогрессирования составила 9,7 месяцев. Эти данные аналогичны результатам, полученным у пациентов азиатской расы в исследовании IPASS. Пациенты, никогда не курившие, имеющие морфологический вариант опухоли аденокарциному, женского пола или являющиеся представителями азиатской расы, более вероятно будут иметь эффект от терапии Gefitinibом. Эти клинические характеристики также ассоциируются с высокой частотой мутации рецептора эпидермального фактора роста опухоли.

Фармакокинетика

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

Объем распределения gefitiniba 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%.

Gefitinib подвергается окислительному метаболизму посредством изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450.

Исследования *in vitro* показали, что гефитиниб незначительно ингибирует фермент CYP2D6. При назначении 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 хиазолиновую часть и окислительное дефосфорилирование галогенированной фенильной группы.

Основной метаболит, определяемый в плазме крови - O-десметилгефитиниб, который 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 час. Лекарственное средство выводится в основном с фекалиями. Почками выводится менее 4% от введенной дозы.

Связи между нижним уровнем равновесной концентрации лекарственного средства 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 4 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

Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого с наличием активирующих мутаций тирозинкиназного домена рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor – EGFR) в опухолевой ткани или циркулирующей опухолевой ДНК, рефрактерный к режимам химиотерапии, содержащим производные платины и доцетаксел.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая дозировка Гефитиниба одна таблетка 250 мг один раз в день. Если доза пропущена, ее необходимо принимать, как только пациент об этом вспомнит. Однако, если промежуток времени от момента пропуска приема таблетки до момента, когда пациент вспомнил об этом будет меньше 12 часов до приема следующей дозы, пациент не должен принимать пропущенную дозу. Пациенты не должны принимать двойную дозу препарата в один прием.

Дети

Безопасность и эффективность Гефитиниба у детей и подростков в возрасте менее 18 лет не была установлена. Нет данных использования Гефитиниба у детей при терапии немелкоклеточного рака легкого.

Печеночная недостаточность

У больных с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью (В или С по Чайлд-Пью) на фоне цирроза печени происходит увеличение концентрации Гефитиниба в плазме крови. Данная группа пациентов должна находиться под тщательными наблюдениями на предмет развития побочного действия лекарственного средства. Не наблюдалось увеличения концентрации лекарственного средства в плазме крови у пациентов с повышенным уровнем аспартаттрансаминазы (АСТ), щелочной фосфатазы или билирубина из-за метастазов в печени.

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек не требуется регулировки дозы при клиренсе

креатинина > 20 мл/мин. Имеются ограниченные данные о пациентах с клиренсом креатинина ≤ 20 мл/мин. В данном случае рекомендуется проявлять осторожность при лечении таких пациентов.

Пациенты пожилого возраста

Нет зависимости между возрастом и регулировкой дозы.

Замедленный метаболизм CYP2D6

Регулировка дозы не требуется пациентам с замедленным метаболизмом CYP2D6. Данная группа пациентов должна находиться под тщательным наблюдением на предмет развития побочного действия лекарственного средства.

Коррекция дозы при развитии токсичности

Пациентов плохой переносимостью лекарственного средства, при развитии диареи, или проявлением побочных реакций со стороны кожных покров, можно успешно лечить, обеспечивая короткий (до 14 дней) перерыв в терапии с последующим восстановлением прежнего режима дозирования 250 мг/сут. У пациентов, не способных переносить лечение после прерывания терапии, применение Гефитиниба следует прекратить и назначить альтернативное лечение.

Способ применения

Таблетка 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 растворения (приблизительно 10 минут) и тут же выпить полученный раствор. Налить ещё половину стакана воды, обмывая стенки и выпить полученный раствор. Раствор Гефитиниба можно также назначать через назо-гастральный зонд.

Противопоказания к применению

Повышенная чувствительность к Гефитинибу или другим компонентам лекарственного средства. Беременность и период лактации. Детский и подростковый возраст (безопасность и эффективность у данной группы пациентов не оценена).

С осторожностью: при идиопатическом фиброзе легких, интерстициальной пневмонии, пневмокопозе, постлучевой пневмонии, лекарственной пневмонии (отмечен повышенный уровень смертности от этих заболеваний на фоне лечения Гефитинибом); при повышении активности «печеночных» трансаминаз.

Побочное действие

Наиболее распространенными побочными эффектами, наблюдаемыми более чем в 20% случаев, являлись диарея, кожная и угревая сыпь, зуд, сухость кожи. Обычно, неблагоприятные реакции проявляются в течение первого месяца применения лекарственного средства и, как правило, обратимы. Приблизительно у 8% пациентов отмечались серьезные нежелательные реакции (3-4 степень тяжести согласно общим критериям токсичности).

Однако только у 1% пациентов терапия была прекращена вследствие побочных реакций. Наблюдавшиеся нежелательные реакции представлены ниже. Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10); часто (>1/100 - <1/10); нечасто (≥1/1000 - <1/100); редко (≥1/10000 - <1/1000); очень редко (<1/1000), не известно (не может оценена по имеющимся данным).

Побочные реакции на классе системы органов и частоты

Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Очень часто	Анорексия легкой или умеренной степени тяжести (шкала токсичности класс 1 или 2)
Нарушения со стороны органов зрения	Часто	Конъюнктивит, блефарит, сухость глаз в основном легкой Шкала

		токсичности (шкала токсичности класс 1)
	Нечасто	Эрозия роговицы, обратимая и иногда в сочетании с ненормальным ростом ресниц, Кератит (12%)
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Носовое кровотечения, гематурия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Интерстициальные заболевания легких (1,3%), часто тяжелые (шкала токсичности класс 3-4), сообщалось о случаях с летальным исходом.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Диарея, в основном легкая или умеренная (шкала токсичности класса 1 или 2) Рвота, в основном легкая или умеренная (шкала токсичности класс 1 или 2), тошнота, в основном легкая (шкала токсичности класс 1), Стоматит, преимущественно легкой степени тяжести (шкала токсичности класс 1), Обезвоживание, вторичное к диарее, тошноте, рвоте или анорексии
	Часто	Сухость во рту, преимущественно легкой степени тяжести (шкала токсичности класс 1)
	Нечасто	Панкреатит, перфорация желудка или кишечника.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень часто	Повышение аланин аминотрансферазы, в основном от легкой до умеренной степени тяжести
	Часто	Повышение аспартат аминотрансферазы, в основном от легкой до умеренной степени, повышение общего билирубина, в основном от легкой до умеренной степени тяжести
	Нечасто	Гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Кожные реакции в основном лёгкой или умеренной степени тяжести (шкала токсичности класс 1 или 2), гнойничковые высыпания, иногда зудит и сухость кожи, включая трещины на коже, эритематозные высыпания.
	Часто	Повреждение ногтей, облысение
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Аллергические реакции, в том числе отек Квинке, крапивница
	Редко	Пузырчатка, в том числе

		токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивена-Джонсона, эритема, кожный васкулит
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Бессистемные лабораторные увеличения креатинина в крови, протеинурия
	Редко	Цистит, гемморагический цистит
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень часто	Астения, преимущественно легкая (шкала токсичности класс 1)
	Часто	Повышение температуры тела

Передозировка

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Метаболизм Гефитиниба происходит через цитохром P450 изофермента CYP3A4 (преимущественно) и через CYP2D6.

Активные вещества, которые могут приводить к увеличению концентрации гефитиниба в плазме

Исследования *in vitro* показали, что Гефитиниб является субстратом P-гликопротеина (P-gp). Имеющиеся данные не предполагают каких-либо клинических последствий для этого *in vitro* заключения.

Рекомендуется избегать совместного использования Гефитиниба с ингибиторами протонной помпы (ИПП). Если лечение ингибиторами протонной помпы необходимо, следует принимать Гефитиниб через 12 часов после последней дозы или за 12 часов до следующего приема дозы ИПП. Также рекомендуется соблюдать 6-часовой интервал между приемом антагонистов H₂-рецепторов/антацидов и Гефитиниба.

Вещества, которые ингибируют CYP3A4 могут снижать клиренс Гефитиниба. Одновременный прием с мощными ингибиторами CYP3A4 активности (например, кетоконазолом, позаконазолом, вориконазолом, ингибиторами протеазы, кларитромицином, телитромицином) может увеличить концентрацию Гефитиниба в плазме крови. Увеличение может быть клинически значимым, так как побочные реакции зависят от дозы и концентрации. Увеличение может быть выше у отдельных пациентов с генотипом CYP2D6 медленными метаболиторами. Предварительное лечение интраконазолом (мощным ингибитором CYP3A4) приводит к увеличению на 80% среднего значения AUC Гефитиниба у здоровых добровольцев. В ситуациях сопутствующей терапии с мощными ингибиторами CYP3A4 пациента следует тщательно мониторить на возможность побочные реакции Гефитиниба.

Нет никаких данных о сопутствующей терапии с ингибитором CYP2D6, но мощные ингибиторы этого фермента могут привести к увеличению примерно в 2 раза концентраций Гефитиниба в плазме CYP2D6 быстрых метаболиторов.

Если назначается сопутствующее лечение с мощным ингибитором CYP2D6, следует тщательно мониторить на побочные реакции Гефитиниба.

Активные вещества, которые могут уменьшить концентрации Гефитиниба в плазме

Вещества, которые являются индукторами активности CYP3A4 могут увеличить метаболизм и уменьшить концентрации Гефитиниба в плазме, тем самым снижая эффективность Гефитиниба. Следует избегать совместного применения с лекарственными средствами, которые индуцируют CYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, барбитураты или настойка зверобоя). Предварительное

лечение рифампицином (мощным индуктором CYP3A4) у здоровых добровольцев снижал средние значения AUC Гефитиниба на 83%.

Вещества, которые вызывают значительное продолжительное повышение pH желудочного содержимого может привести к снижению концентрации Гефитиниба в плазме и тем самым снизить эффективность Гефитиниба. Высокие дозы антацидов короткого действия могут иметь такой же эффект, если их принимать регулярно близко по времени к приему Гефитиниба.

Сопутствующее применение Гефитиниба с ранитидином в дозе, которая вызывало устойчивые повышения pH желудочного содержимого ≥ 5 приводило к уменьшению среднего значения AUC Гефитиниба на 47% у здоровых добровольцев.

Активные вещества, у которых Гефитиниб может менять концентрацию в плазме

Исследования *In vitro* показали, что Гефитиниб обладает ограниченным потенциалом для ингибирования CYP2D6. В клинических испытаниях на пациентах, Гефитиниб совместно вводился с метопрололом (субстратом CYP2D6). Это привело к 35% увеличению концентрации метопролола. Такое увеличение может потенциально иметь отношение к субстратам CYP2D6 с низким терапевтическим диапазоном. При использовании субстратов CYP2D6 в комбинации с Гефитинибом следует рассматривать модификацию дозы субстрата CYP2D6 особенно для лекарственных средств с узким терапевтическим диапазоном. Гефитиниб ингибирует белок-переносчик BCRP *in vitro*, но клиническая значимость этого факта неизвестна.

Другие возможные взаимодействия

У некоторых пациентов сообщалось о повышении МНИ и/или случаях кровотечения при совместном приеме с варфарином. У пациентов, принимающих варфарин, необходимо регулярно контролировать протромбиновое время

Меры предосторожности при использовании

При рассмотрении вопроса об использовании Гефитиниба в качестве лекарственного средства для лечения, местно-распространенного или метастатического НМРЛ, важно, чтобы оценка мутации EGFR опухолевой ткани предпринималась для всех пациентов. Если образец опухоли не поддается оценке, то можно использовать циркулирующую опухолевую ДНК (ctDNA), полученную из пробы крови (плазмы).

Только устойчивый, надежный и точный тест(ы) с продемонстрированным индексом общей оценки для определения мутационного статуса опухоли EGFR или ctDNA следует использовать, чтобы избежать ложных отрицательных или ложных положительных определений.

Интерстициальные заболевания легких

Иногда у пациентов, принимающих Гефитиниб, отмечалось интерстициальное поражение легких, в некоторых случаях с летальным исходом. При нарастании таких симптомов как одышка, кашель, лихорадка применение лекарственного средства должно быть прекращено и незамедлительно проведено обследование. Если у пациента подтверждается наличие интерстициального легочного заболевания, прием Гефитиниба прекращают и пациенту назначается соответствующее лечение.

Среди факторов, повышающих риск развития интерстициального поражения легких, были отмечены: курение, тяжелое общее состояние (PS>2), нормальная легочная ткань по данным компьютерной томографии <50%, продолжительность болезни (немелкоклеточный рак легкого) <6 месяцев, интерстициальная пневмония в анамнезе, пожилой возраст (>55 лет), сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания.

Гепатотоксичность и нарушения функции печени

На фоне приема гефитиниба было отмечено бессимптомное повышение активности печеночных трансаминаз и уровня билирубина, нечасто развивался гепатит. Сообщалось об единичных случаях развития печеночной недостаточности, в некоторых случаях с летальным исходом. В связи с этим рекомендуется периодически оценивать печеночную

функцию. При выраженном повышении активности трансаминаз и уровня билирубина прием лекарственного средства должен быть прекращен.

Было показано, что при наличии цирроза печени повышается концентрация гефитиниба в плазме крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

У пациентов, принимающих варфарин, необходимо регулярно контролировать протромбиновое время (см. также раздел Взаимодействие с другими лекарственными средствами).

Дополнительные меры предосторожности при использовании

При остром развитии или ухудшении признаков и симптомов кератита, таких как воспаление глаз, слезотечение, светочувствительность, нечеткость зрения, болезненность и/или покраснение глаз, пациент должен незамедлительно обратиться к офтальмологу. Если диагноз язвенного кератита подтверждается, лечение Гефитинибом должно быть прервано. Если симптомы не исчезают или повторно развиваются при возобновлении приема Гефитиниба, следует рассмотреть возможность отмены данной терапии.

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

При применении Гефитиниба в фазе I/II 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 в группе из 45 пациентов. 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 побочные явления не зафиксированы ни в одном случае.

Гастроинтестинальная перфорация была зарегистрирована у пациентов, принимавших Гефитиниб. В большинстве случаев это связано с другими известными факторами риска, включая сопутствующие препараты, такие как стероиды или НПВП, лежащие в основе истории ГИ изъязвления, возраст, курение или метастазы кишечника в местах перфорации.

Лекарственное средство Гефитиниб не подходит пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость лактозы, дефицит лактазы Лаппа или синдромом мальабсорбции

Применение при беременности и в период кормления грудью

Женщины детородного возраста

Женщинам детородного возраста в период приема лекарственного средства и, как минимум, в течение двух недель после его прекращения следует использовать надежные методы контрацепции.

Беременность

Данные по безопасности лечения Гефитинибом у беременных отсутствуют. Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Грудное вскармливание

Неизвестно, выделяется ли Гефитиниб с грудным молоком. Учитывая, что Гефитиниб и его метаболиты аккумулировались в молоке кормящих самок крыс, Гефитиниб противопоказан женщинам при кормлении грудью и, следовательно, грудное вскармливание во время лечения Гефитинибом должно быть прекращено.

Влияние на способность управлять транспортом и другими потенциально опасными видами деятельности, требующими концентрации внимания

Поскольку во время проведения терапии лекарственным средством Гефитиниб может развиваться астения, необходимо соблюдать осторожность при вождении автомобиля и работе с механизмами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Упаковка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг, по 30 таблеток помещают в контейнер с крышкой, изготовленный из полиэтилена высокой плотности, помещенном в картонную коробку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C в защищенном от света и влаги месте. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ», Республика Беларусь, ул. Академика В. Ф. Купревича, д.5, к.3, г. Минск, 220141, тел./факс: +375 17 268 63 64 по заказу СООО «НАТИВИТА», Республика Беларусь