

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от 01.06.2023г.
№ N063794

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

ГЕФИТИН®

Международное непатентованное название

Гефитиниб

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг

Фармакотерапевтическая группа

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты.
Антинеопластические препараты. Протеинкиназы ингибиторы.
Ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста
(EGFR). Гефитиниб.

Код АТХ L01XE02

Показания к применению

- в качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов с местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с активирующими мутациями тирозинкиназного домена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR-ТК)

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к гефитинибу или другим компонентам препарата
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность у данной группы пациентов не оценена)

- лица с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом фермента Ларр-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы

Необходимые меры предосторожности при применении

При рассмотрении вопроса о применении гефитиниба в качестве метода лечения местно-распространенного или метастатического НМРЛ, важно определение статуса EGFR мутации опухолевой ткани для всех пациентов. Если образец опухоли не подлежит анализу, то можно использовать образец циркулирующих ДНК опухоли (цодНК), полученный из крови (плазмы).

Следует использовать только надежные и чувствительные тесты доказанной эффективностью в определении статуса EGFR мутации опухоли или цодНК, чтобы избежать ложноотрицательных или ложноположительных результатов.

Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ)

Если у пациентов наблюдается ухудшение респираторных симптомов, таких как одышка, кашель и лихорадка, прием таблеток ГЕФИТИН® следует отменить, а пациента следует незамедлительно обследовать. Если ИЗЛ подтвердится, ГЕФИТИН® следует прекратить и назначить пациенту соответствующее лечение.

Гепатотоксичность и печеночная недостаточность

Были отмечены изменения функциональных печеночных проб (в том числе, повышение аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, билирубина), редко проявлявшиеся в виде гепатита. Гефитиниб следует использовать с осторожностью при наличии нарушений функции печени от легкой до умеренной степени тяжести. Если отмечаются серьезные нарушения, то следует прекратить прием препарата.

Было доказано, что нарушение функции печени вследствие цирроза приводит к повышению концентрации гефитиниба в плазме.

Дальнейшие меры предосторожности при использовании

Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться к врачу, если они испытывают тяжелую или непрекращающуюся диарею, тошноту, рвоту или анорексию, поскольку это косвенно может привести к обезвоживанию организма. Эти симптомы следует лечить по клиническим показаниям.

Пациенты с признаками и симптомами, свидетельствующими о кератите, такими как острое или ухудшающееся воспаление глаз, слезотечение, светочувствительность, нарушение зрения, боль в глазах и/или покраснение глаз, должны немедленно обратиться к офтальмологу.

При подтверждении диагноза язвенный кератит, лечение гефитинибом следует прервать, если симптомы не разрешились или они повторяются снова при повторном назначении гефитиниба, следует рассмотреть вопрос о полном прекращении приема препарата.

У пациентов, принимавших гефитиниб отмечалась перфорация по ходу желудочно-кишечного тракта. В большинстве случаев это связано с

другими известными факторами риска, включая прием сопутствующих препаратов, таких как стероиды или НПВП, лежащие в основе язвенной болезни желудка, наличие язвенной болезни ЖКТ в анамнезе, возраст, курение или метастазы в кишечнике в местах перфорации.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Активные вещества, способные повысить плазменную концентрацию гефитиниба.

Гефитиниб является субстратом р-гликопротеина (Pgp). Вещества, ингибирующие CYP3A4, могут снижать клиренс гефитиниба. Одновременное применение мощных ингибиторов активности CYP3A4 (например, кетоконазола, позаконазола, вориконазола, ингибиторов протеазы, кларитромицина, телитромицина) может приводить к повышению концентрации гефитиниба в плазме.

Данных о сопутствующей терапии ингибиторами CYP2D6 нет, но у лиц с повышенным метаболизмом CYP2D6 мощные ингибиторы этого фермента могут вызвать повышение концентрации гефитиниба в плазме примерно в 2 раза. Если начато сопутствующее лечение мощным ингибитором CYP2D6, необходимо тщательно следить за возникновением у пациента нежелательных реакций.

Активные вещества, способные понизить плазменную концентрацию гефитиниба.

Вещества, индуцирующие активность CYP3A4, могут усилить метаболизм и понизить концентрацию гефитиниба в плазме, таким образом ухудшая его эффективность. Следует избегать сопутствующей терапии лекарственными средствами, индуцирующими CYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, рифампицином, барбитуратами или зверобоем (*Hypericum perforatum*)). Вещества, вызывающие значительное устойчивое повышение pH желудка, могут снижать концентрацию гефитиниба в плазме, таким образом ухудшая эффективность гефитиниба. Высокие дозы быстродействующих антацидных препаратов могут иметь сходное действие, если их систематически принимают близко по времени с гефитинибом.

Активные вещества, плазменные концентрации которых изменяются под влиянием гефитиниба.

Гефитиниб обладает ограниченным потенциалом ингибирования CYP2D6. При изучении использования субстратов CYP2D6 в комбинации с гефитинибом следует рассмотреть корректировку дозы субстрата CYP2D6, особенно для препаратов с узким терапевтическим окном. Гефитиниб является ингибитором белка-транспортера BCRP.

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

У отдельных пациентов, имеющих генотип медленного метаболизма по CYP2D6, лечение мощным ингибитором CYP3A4 может привести к повышению уровня гефитиниба в плазме. При начале лечения ингибитором CYP3A4 следует провести тщательный мониторинг возникновения нежелательных реакций пациентов на гефитиниб.

У пациентов, одновременно принимающих варфарин и гефитиниб, необходимо регулярно контролировать изменения протромбинового времени (ПВ) или МНО.

Лекарственные препараты, вызывающие значимое длительное повышение уровня кислотности (рН) желудка, такие как ингибиторы протонной помпы и антагонисты H_2 -гистаминовых рецепторов, могут снижать биодоступность и концентрацию гефитиниба в плазме, а значит, приводить к снижению его эффективности. Сходным эффектом могут обладать и антацидные препараты, если их систематически принимают близко по времени с гефитинибом.

При сопутствующей терапии гефитинибом и винорелбином, гефитиниб может усиливать нейтропеническое действие винорелбина.

Специальные предупреждения

Печеночная недостаточность

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

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек при клиренсе креатинина >20 мл/мин коррективка дозы не требуется. Данные о воздействии на пациентов с клиренсом креатинина ≤ 20 мл/мин ограничены, поэтому у них препарат следует применять с осторожностью.

Пациенты со сниженной активностью гена CYP2D6

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

Корректировка дозы в связи с токсическим действием

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

Лактоза

ГЕФИТИН® содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями непереносимости галактозы, врожденной

недостаточностью лактозы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот лекарственный препарат.

Натрий

Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг на таблетку), то есть практически не содержит натрия.

Применение в педиатрии

Препарат противопоказан в детском и подростковом возрасте.

Пожилые пациенты

Корректировка дозы препарата в зависимости от возраста пациента не требуется.

Во время беременности или лактации

Данные об использовании гефитиниба у беременных женщин отсутствуют. Препарат противопоказано использовать во время беременности.

Неизвестно проникает ли гефитиниб в грудное молоко. Гефитиниб противопоказан во время лактации, поэтому при проведении терапии гефитинибом следует прекратить кормление грудью.

Мужчинам и женщинам детородного возраста в период приема гефитиниба и, как минимум, в течение 3 месяцев после лечения следует использовать надежные методы контрацепции.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Сообщалось о возникновении астении при лечении гефитинибом. Поэтому пациенты, у которых возникает данный симптом, должны соблюдать осторожность при вождении или управлении механизмами.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Терапию гефитинибом должен назначать и контролировать врач, имеющий опыт применения противоопухолевой терапии.

Рекомендуемая доза гефитиниба составляет одна таблетка 250 мг один раз в день. Если доза пропущена, ее следует принять сразу, как только пациент об этом вспомнил. Если осталось менее 12 часов до приема следующей дозы, пациент не должен принимать пропущенную дозу. Пациенты не должны принимать двойную дозу (две дозы за один раз), чтобы компенсировать пропущенную дозу.

Метод и пути введения

Таблетку принимают перорально, вне зависимости от приема пищи, примерно в одно и то же время, каждый день. Таблетку можно проглотить целиком, запивая небольшим количеством воды, или, если невозможно, проглотить целую таблетку, то ее можно растворить в воде (негазированной). Никакие другие жидкости использовать нельзя. Таблетку, не раздавливая, следует опустить в половину стакана питьевой воды. Стакан следует периодически помешивать путем вращения, пока таблетка не растворится (это может занять до 20 минут). Раствор следует выпить сразу после полного растворения (т. е. в течение 60 минут). Налить

ещё половину стакана воды, обмывая стенки и выпить полученную жидкость. Раствор можно также вводить через назогастральный зонд или гастростомическую трубку.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы

Нет специфического лечения в случае передозировки гевитинибом. Наблюдалось увеличение частоты и тяжести некоторых неблагоприятных реакций, главным образом, диареи и кожных высыпаний.

Лечение

Побочные реакции, связанные с передозировкой, должны лечиться симптоматически: в частности, при тяжелой диарее следует делать назначения по клиническим показаниям.

Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

Не применимо

Указание на наличие риска симптомов отмены

Не применимо

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Обратитесь к врачу за советом прежде, чем принимать лекарственный препарат.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Очень часто

- диарея, тошнота в основном легкая, анорексия в форме от легкой до умеренной
- стоматит, преимущественно в умеренной форме
- повышение активности АЛТ, в основном от легкого до умеренного
- кожные реакции, пустулезная сыпь, иногда зуд с сухостью кожи, включая трещины кожи на фоне эритемы
- астения преимущественно в легкой форме

Часто

- конъюнктивит, блефарит и синдром сухого глаза, в основном в легкой форме
- кровотечения, включая носовое кровотечение, гематурия
- интерстициальное заболевание легких, часто в тяжелой форме (зарегистрированы случаи с летальным исходом)
- обезвоживание (как следствие диареи, тошноты, рвоты, анорексии)
- сухость во рту, преимущественно в легкой форме
- повышение активности АСТ, повышение уровня общего билирубина (в основном от легкого до умеренного)

- поражение ногтей
- алопеция
- аллергические реакции, в том числе отек Квинке и крапивница
- бессимптомное повышение уровня креатинина в крови
- протеинурия
- цистит
- лихорадка

Нечасто

- обратимая эрозия роговицы, иногда в сочетании с аномальным ростом ресниц
- кератит
- ладонно-подошвенный синдром эритродизестезии

Редко

- панкреатит, желудочно – кишечная перфорация
- гепатит
- буллезные изменения кожи, включая токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона и мультиформная эритема
- кожный васкулит
- геморрагический цистит

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит

активное вещество – гефитиниб микронизированный 250 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая РН 102, поливинилпироллидон К 30 (ПВП К 30), натрия кроскармеллоза, натрия лаурилсульфат, магния стеарат, вода очищенная

состав пленочной оболочки:

пленочное покрытие кв низкой вязкости красный NO.91: кополимер макрогола (ПЭГ) и поливинилового спирта, 1-винил-2-пирролидон-винил ацетатный Кополимер (Кополивидон), титана диоксид (E171), коалин, натрия лаурилсульфат, железа оксид красный (E172);

пленочное покрытие кв низкой вязкости желтый NO.90: кополимер макрогола (ПЭГ) и поливинилового спирта, 1-винил-2-пирролидон-винил

ацетатный Кополимер (Кополивидон), титана диоксид (E171), каолин, натрия лаурилсульфат, железа оксид желтый (E172); пленочное покрытие кв низкой вязкости белый NO.89: кополимер макрогола (ПЭГ) и поливинилового спирта, титана диоксид (E171), каолин, 1-винил-2-пирролидон-винил ацетатный кополимер (Кополивидон), натрия лаурилсульфат.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки круглой формы, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой красно-коричневого цвета.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из форматеры алюминиевой и фольги алюминиевой печатной.

По 3 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку картонную с голограммой фирмы – производителя.

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика», Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е.

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты nobel@nobel.kz

Держатель регистрационного удостоверения

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика», Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е.

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты nobel@nobel.kz

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики

Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственная ответственная за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»,
Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е.
Номер телефона: (+7 727) 399-50-50
Номер факса: (+7 727) 399-60-60
Адрес электронной почты nobel@nobel.kz