

## Форма выпуска, состав и упаковка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "IRESSA" и "250" на одной стороне; на изломе - ядро белого цвета.

1 таб.

---

гефитиниб

250 мг

---

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 163.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 50 мг, кроскармеллоза натрия - 20 мг, повидон (K29-32) - 10 мг, натрия лаурилсульфат - 1.5 мг, магния стеарат - 5 мг.

*Состав пленочной оболочки:* гипромеллоза - 7.65 мг, макрогол 300 - 1.5 мг, железа оксид красный (E172) - 900 мкг, железа оксид желтый (E172) - 900 мкг, титана диоксид (E171) - 500 мкг.

10 шт. - блистеры (3) - пакетики из алюминиевой фольги (1) - пачки картонные.

## Фармакологическое действие

Противоопухолевый препарат. 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 Иресса® обладает объективным противоопухолевым действием, статистически достоверно увеличивает время до прогрессирования заболевания у пациентов с местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого.

Показано, что Иресса®, 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 препаратом Иресса®. Эти клинические характеристики также ассоциируются с высокой частотой мутаций рецептора эпидермального фактора роста опухоли.

При сравнении препарата Иресса® и комбинации карбоплатин + паклитаксел в первой линии терапии распространенного немелкоклеточного рака легкого (стадия IIIБ и IV) у больных азиатской расы с гистологической формой опухоли аденокарцинома с неотягощенным анамнезом курильщика (бросившие курить  $\geq 15$  лет назад и выкуривавшие  $\leq 10$  пачек в год), Иресса® продемонстрировала 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 больных, у которых была выявлена мутация рецептора эпидермального фактора роста.

## **Фармакокинетика**

### *Всасывание*

После приема внутрь всасывание происходит относительно медленно.  $C_{\max}$  в плазме крови достигается в течение 3–7 ч. Абсолютная биодоступность составляет в среднем 59%. Прием пищи не влияет на биодоступность препарата. При показателе желудочного pH выше 5, биодоступность gefitiniba снижалась на 47%.

### *Распределение*

Регулярное применение препарата 1 раз/сут приводит к увеличению концентрации в 2–8 раз по сравнению с однократным приемом.

$C_{ss}$  достигается после приема 7–10 доз.

$V_d$  гефитиниба при достижении  $C_{ss}$  составляет 1400 л, что свидетельствует об экстенсивном распределении препарата в тканях.

Связывание с белками плазмы (с сывороточным альбумином и  $\alpha_1$ -гликопротеином) составляет приблизительно 90%.

### *Метаболизм*

Гефитиниб подвергается окислительному метаболизму посредством изофермента CYP3A4.

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

Основной метаболит, определяемый в плазме крови человека – O-десметилгефитиниб. Метаболит обладает в 14 раз меньшей 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.  $T_{1/2}$  в среднем составляет 41 ч. Препарат выводится в основном с калом. С мочой выводится менее 4% от введенной дозы.

### *Фармакокинетика в особых клинических случаях*

Связи между нижним уровнем  $C_{ss}$  препарата и возрастом, массой тела, полом, этнической принадлежностью или клиренсом креатинина не выявлено.

На фоне ежедневного приема Ирессы в дозе 250 мг  $C_{ss}$ , время ее достижения и общий плазменный клиренс 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  $C_{ss}$  у этих пациентов схожа с таковой у пациентов с нормальной функцией печени.

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

### **Показания**

— местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого с наличием активирующих мутаций тирозинкиназного домена рецептора эпидермального фактора роста в первой линии терапии;

— местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого, рефрактерный к режимам химиотерапии, содержащим производные платины.

### **Режим дозирования**

Препарат назначают внутрь по 250 мг 1 раз/сут вне зависимости от приема пищи.

В том случае, если пациент пропустил очередной прием препарата, 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.

Перед приемом 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 растворения (приблизительно 15 мин) и тут же выпить полученную суспензию. Налить еще половину стакана воды, обмывая стенки и выпить полученную суспензию. Суспензию препарата Иресса® можно также вводить через назогастральный зонд.

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

У пациентов с плохо купирующейся [диареей](#) на фоне лечения или при побочных реакциях со стороны кожных покровов возможен

краткосрочный перерыв в лечении (до 14 дней) с последующим возобновлением приема препарата Иресса® в дозе 250 мг/сут.

### **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 препарата и, как правило, обратимы.

Приблизительно у 10% пациентов отмечались серьезные нежелательные реакции (3-4 степень тяжести согласно общим критериям токсичности).

Однако только у 3% пациентов терапия была прекращена вследствие побочных реакций.

Наблюдавшиеся нежелательные реакции представлены ниже.

Определение частоты побочных реакций: 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 пищеварительной системы:* 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 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 АСТ (в основном, слабой или умеренной степени выраженности), повышение уровня билирубина (в основном, слабой или умеренной степени выраженности); нечасто - панкреатит, 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 - обратимая эрозия роговицы, нарушение роста ресниц.

*Со стороны дыхательной системы:* часто - интерстициальная [пневмония](#) (3-4 степени токсичности, вплоть до летального исхода).

*Со стороны мочевыделительной системы:* часто - бессимптомное повышение уровня [креатинина в крови](#), [протеинурия](#).

*Дерматологические реакции:* 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 многоформная экссудативная эритема, кожный васкулит.

*Аллергические реакции:* нечасто – [ангионевротический отек](#), [крапивница](#).

*Прочие:* очень часто - астения (преимущественно слабой степени выраженности), часто - повышение температуры тела.

### **Противопоказания к применению**

— беременность;

— период лактации;

— детский и подростковый возраст (безопасность и эффективность у данной группы пациентов не оценена);

— повышенная чувствительность к гефитинибу или другим компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при идиопатическом фиброзе легких, интерстициальной [пневмонии](#), пневмокониозе, постлучевой [пневмонии](#), лекарственной [пневмонии](#) (отмечен повышенный уровень смертности от этих заболеваний на фоне лечения препаратом

Иресса®); при незначительном или умеренном повышении активности печеночных трансаминаз и уровня билирубина.

### **Применение при беременности и кормлении грудью**

Применение препарата Иресса® противопоказано при беременности и в период лактации.

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

### **Применение при нарушениях функции печени**

Не требуется коррекции дозы Ирессы при умеренной и тяжелой печеночной недостаточности, обусловленной метастатическим поражением печени.

*С осторожностью* следует назначать препарат при повышении активности печеночных трансаминаз.

### **Применение при нарушениях функции почек**

Не требуется коррекции дозы Ирессы в зависимости от функции почек.

### **Применение у детей**

Препарат противопоказан в детском и подростковом возрасте.

### **Применение у пожилых пациентов**

Не требуется коррекции дозы Ирессы в зависимости от возраста пациента.

### **Особые указания**

При решении вопроса о назначении препарата Иресса® в первой линии терапии местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого рекомендуется определение мутации EGFR (рецептора эпидермального фактора роста) в опухолевой ткани у всех больных. Для определения мутаций важно, чтобы была выбрана валидированная и надежная методика, позволяющая минимизировать

возможные как ложноотрицательные, так и ложноположительные результаты. В первой линии терапии Иресса® не может быть применена вместо химиотерапии у больных с отсутствием мутации EGFR .

Иногда у пациентов, принимающих препарат Иресса®, 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 Иресса® прекращают и пациенту назначается соответствующее лечение.

Наиболее часто развитие интерстициальных поражений легких наблюдалось в Японии (приблизительно в 2% случаев у 27000 пациентов, принимающих препарат Иресса®) 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 препарата Иресса® 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 чем рекомендуется периодически оценивать печеночную функцию. При выраженном повышении активности трансаминаз и уровня билирубина прием препарата должен быть прекращен.

В клинических исследованиях препарата Иресса® были отмечены сердечно-сосудистые осложнения. Связь с приемом препарата Иресса® не была установлена.

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

При появлении любых симптомов со стороны органов зрения или при развитии тяжелой или продолжительной [диареи](#), тошноты, рвоты или [анорексии](#) пациент должен незамедлительно обратиться к врачу.

При применении препарата Иресса® 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 препаратом Иресса®. У взрослых пациентов с немелкоклеточным раком легкого при лечении препаратом Иресса® подобные побочные явления не зафиксированы ни в одном случае.

Сообщалось об единичных случаях развития перфорации органов ЖКТ у пациентов с такими факторами риска, как одновременный прием стероидов, НПВП, язвенная болезнь в анамнезе, пожилой возраст, курение, наличие метастазов в толстую кишку в месте перфорации. Однако, причинно-следственной связи между перечисленными явлениями и приемом препарата Иресса® не установлено.

Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдромом [мальабсорбции](#) препарат Иресса® следует назначать с осторожностью, в связи с наличием в составе лактозы.

#### *Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами*

Поскольку во время проведения терапии препаратом Иресса® могут развиваться такие побочные действия 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.

#### **Передозировка**

*Симптомы:* увеличение частоты и тяжести некоторых побочных реакций, главным образом, [диареи](#) и кожной сыпи.

*Лечение:* проводят симптоматическую терапию. Антидот не известен.

### **Лекарственное взаимодействие**

Совместное назначение гефитиниба и рифампицина (мощный индуктор изофермента CYP3A4) приводит к уменьшению средних значений 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, т.к. нежелательные явления зависят от дозы и концентрации.

Одновременное назначение гефитиниба и препаратов, способствующих значительному ( $\geq 5$ ) 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.

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.

### **Условия и сроки хранения**

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте, в оригинальной упаковке, при температуре не выше 30°C. Срок годности – 4 года.

### **Условия отпуска из аптек**

Препарат отпускается по рецепту.