Иресса — Iressa (Гефитиниб)

Противоопухолевые средства. Ингибиторы протеинкиназы.

Формы выпуска: таблетки

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки коричневого цвета, покрытые оболочкой, с тиснением «250» на одной стороне, «GEFTINAT» — на другой.

Состав на 1 таблетку

Активное вещество: гефитиниб — 250 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, натрия лаурилсульфат, повидон (K-30), магния стеарат.

Состав пленочной оболочки: гидроксипропилметилцеллюлоза, макрогол 300, титана диоксид, железа оксид красный, железа оксид желтый, инстагло (содержит гидроксипропилметилцеллюлозу, макрогол 300, глицерин, тальк).

Форма выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой, 250 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевые средства. Ингибиторы протеинкиназы.

Код ATX:L01XE02

Фармакологические свойства

Ниже приведены данные клинических исследований оригинального лекарственного средства IRESSA.

Фармакодинамика

Эпидермальный фактор роста (EGF), и главным образом его рецептор (EGFR [FIERI; ErbBl]), 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 тирозинкиназы EGFR, независимо от линии терапии. Не наблюдалось клинически значимой активности гефитиниба у пациентов с опухолями с установленным отсутствием мутаций EGFR.

Устойчивая чувствительность к гефитинибу подтверждена у пациентов с частыми активирующими мутациями EGFR (делеция в 19 экзоне, L858R-мутация в 21 экзоне). Так, например, отношение рисков (95% ДИ) для показателя выживаемости без прогрессирования составляет 0,489 (0,336, 0,710) при применении гефитиниба по сравнению со стандартной двухкомпонентной химиотерапией [WJTOG3405]. Ответ на терапию гефитинибом выражен слабее у пациентов, опухолевая ткань которых содержит менее распространенные мутации; к числу которых относятся G719X, L861Q и S7681 (sensitizing mutations); в противоположность мутация T790M или в экзоне 20 сама по себе является механизмом устойчивости опухолевой клетки к гефитинибу.

Резистентность

Большинство опухолей НМРЛ (немелкоклеточный рак легкого) с сенсибилизирующими мутациями тирозинкиназы EGFR в конечном итоге развивают устойчивость к IRESSA, с медианой времени до прогрессии 1 год. Примерно в 60% случаев, резистентность связана со вторичной мутацией T790M. Для подобных случаев как следующая линия терапии могут

рассматриваться ингибиторы тирозинкиназы EGFR, таргетирующие T790M. Сообщалось и о других потенциальных механизмах резистентности к блокаторам сигнальных путей EGFR: таких обходных сигнальных путях, как амплификация генов HER2 и MET и мутации в PIK3CA. Также сообщалось о 5-10% случаев фенотипического перехода в мелкоклеточный рак легкого.

Циркулирующая опухолевая ДНК (ctDNA)

В исследовании IFUM, мутационный статус опухоли оценивался в образцах опухолевой ткани и ctDNA, полученной из плазмы, с использованием набора TheraScreen EGFR RGQ PCR kit (Qiagen). Образцы опухоли и ctDNA были исследованы у 652 пациентов из 1060 прошедших скрининг. Частота объективного ответа (ЧОО) у тех пациентов, у которых были выявлены мутации в опухоли и ctDNA, составила 77% (95% ДИ: от 66% до 86%), а у тех, у кого были выявлены мутации только в опухолевой ткани — 60% (95% ДИ: от 44% до 74%). В этом исследовании (IFUM) мутационного статуса в опухоли и ctDNA чувствительность составила 65,7 %, специфичность — 99,8 %.

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 тестов на EGFR мутацию (DXS) (N = 86). В этом исследовании чувствительность составляла 43,1%, специфичность — 100%.

Клиническая эффективность и безопасность (данные клинических исследований IRESSA) Эффективность применения гефитиниба (IRESSA) в первой линии терапии изучалась в рандомизированном исследовании III фазы IPASS, которое проводилось в Азии (Китай, Гонконг, Индонезия, Япония, Малайзия, Филиппины, Сингапур, Тайвань и Таиланд) с участием пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого (стадия III Б или IV) с гистологической формой рака — аденокарциномой, которые имели неотягощенный анамнез курильщика (бросившие курить ≥15 лет назад и выкуривавшие ≤10 пачек в год) или никогда не курили. По результатам этого исследования было показано статистически значимое преимущество по показателю выживаемости без признаков прогрессирования (ВБП) и в объективном ответе в группе, получавшей гефитиниб, по сравнению с группой, получавшей комбинированную терапию

карбоплатин+паклитаксел, как во всей группе, так и в группе пациентов, у которых были выявлены мутации EGFR. Показатели качества жизни различались в зависимости от статуса мутации. При наличии мутации EGFR значительно большее количество пациентов, получавших гефитиниб, отмечали улучшение качества жизни и облегчение симптомов рака легких по сравнению с получавшими комбинацию карбоплатин/паклитаксел. В ходе исследования IPASS гефитиниб продемонстрировал превосходящие значения показателей ВБП, частоты объективного ответа, улучшение качества жизни и облегчение симптомов без существенной разницы в общей выживаемости по сравнению со стандартной комбинацией карбоплатин/паклитаксел у ранее не леченых пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого, чьи опухоли содержали активирующие мутации тирозинкиназы EGFR.

Ранее леченные пациенты

Рандомизированное клиническое исследование III фазы INTEREST было проведено с участием пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого, которые предварительно получали химиотерапию на основе платины. В общей популяции не наблюдалось статистически значимой разницы между гефитинибом и доцетакселом (75 мг/м2) по показателям общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования заболевания и частоты объективного ответа.

В подгруппе пациентов не азиатского происхождения не было отмечено значимой разницы по показателю общей выживаемости между группами, принимавшими гефитиниб и доцетаксел (75 мг/м2). При оценке частоты объективного ответа отмечено значительное преимущество гефитиниба в подгруппе пациентов с мутацией EGFR.

Было проведено рандомизированное исследование III фазы ISEL, в котором приняли участие пациенты с распространенным немелкоклеточным раком легкого, предварительно получившие 1 или 2 курса химиотерапии и были нечувствительными к лечению или плохо переносили последний курс лечения. Гефитиниб (Пресса) в сочетании с оптимальной поддерживающей терапией сравнивался с плацебо в сочетании с оптимальной поддерживающей терапией. Гефитиниб не продлил выживаемость в общей

популяции. Результаты выживаемости отличались в зависимости от статуса курения и этнической принадлежности пациента.

Многоцентровое неконтролируемое исследование IFUM с участием пациентов европеоидной расы (n = 106) с немелкоклеточным раком легкого и активирующими, сенсибилизирующими мутациями EGFR было проведено для подтверждения схожей активности гефитиниба в европеоидной и азиатской популяциях. По исследовательской оценке, частота объективного ответа составила 70%, а медиана ВБП была 9,7 месяца. Эти данные аналогичны тем, о которых сообщали в исследовании IPASS.

Статус мутации EGFRи клинические характеристики

В исследованиях гефитиниба установлено, что такие клинические характеристики, как отсутствие курения в анамнезе, гистологически подтверждённая аденокарцинома и женский пол являются независимыми предикторами положительного статуса мутации EGFR у пациентов европеоидной расы. Также распространенность опухолей с наличием мутаций EGFR выше у пациентов азиатской расы.

Фармакокинетика

После приема внутрь, всасывание происходит относительно медленно. Равновесная концентрация достигается после приема 7-10 доз. Регулярное назначение лекарственного средства гефитиниб 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, био доступность 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%. Данные in vitro указывают на то, что гефитиниб является субстратом для мембранных транспортных белков P-гликопротеинов (P-gp)

Биотрансформация

Данные in vitro показывают, что CYP3A4 и CYP2D6 являются основными изоферментами P450, участвующими в окислительном метаболизме гефитиниба.

Исследования in vitro показали, что гефитиниб имеет ограниченный потенциал для ингибирования CYP2D6. В исследованиях на животных показано, что гефитиниб не оказывает индуцирующего влияния на ферменты и в исследованиях in vitro не выявлено значительного ингибирующего воздействия в отношении какого-либо фермента цитохрома P-450.

У людей гефитиниб подвергается метаболизму в значительной степени. 5 метаболитов были полностью идентифицированы в экскрементах и 8 метаболитов в плазме. Основным идентифицированным метаболитом был O-десметилгефитиниб, который в 14 раз менее эффективен, чем гефитиниб, при ингибировании стимулированного EGFR клеточного роста и не оказывает ингибирующего действия на рост опухолевых клеток у мышей. Поэтому считается маловероятным, что он способствует клинической активности гефитиниба.

В исследованиях in vitro было показано, что образование O-десметилгефитиниба происходит с участием CYP2D6. Роль CYP2D6 в метаболическом клиренсе гефитиниба была оценена в клиническом исследовании у здоровых добровольцев, генотипированных по статусу CYP2D6. У слабых метаболизаторов не определялось измеримых уровней O-десметилгефитиниба. Уровни экспозиции гефитиниба, достигнутые как в группе интенсивных, так и медленных метаболизаторов, были разнообразными и частично совпадающими, но значения экспозиции гефитиниба были в 2 раза выше в группе медленных метаболизаторов. Более высокие средние экспозиции, которые могут быть достигнуты у лиц, не имеющие активного CYP2D6, могут быть клинически значимыми, поскольку побочные эффекты связаны с дозой и воздействием.

Выведение

Гефитиниб выводится преимущественно в виде метаболитов с фекалиями, менее 4% принятой дозы выводится почками в виде гефитиниба и его метаболитов.

Общий клиренс гефитиниба у онкологических пациентов составляет около 500 мл/мин, а средний конечный период полувыведения — 41 час. Применение гефитиниба 1 раз в сутки приводит к увеличению его кумуляции в 2-8 раз, а равновесная экспозиция достигается после приема 7-10 доз. В равновесном состоянии концентрация в плазме крови обычно в 2-3 раза выше, чем после его применения с интервалом 24 часа.

Особые группы пациентов

При анализе популяционных фармакокинетических данных у онкологических пациентов не было выявлено взаимосвязей между прогнозируемой равновесной концентрацией и возрастом пациентов, массой тела, полом, этнической принадлежностью или клиренсом креатинина (выше 20 мл/мин).

Нарушение функции печени

В ходе I фазы открытого исследования при применении разовой дозы гефитиниба 250 мг у пациентов с легкими, умеренными или тяжёлыми (по классификации Чайл-Пью) нарушениями функции печени, обусловленными циррозом, наблюдали увеличение экспозиции гефитиниба во всех группах по сравнению с соответствующими показателями у здоровых добровольцев. У пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени наблюдали увеличение экспозиции гефитиниба в среднем в 3,1 раза. Никто из пациентов не страдал онкологическими заболеваниями, но у всех был цирроз печени и у некоторых — гепатит. Такое повышение экспозиции может иметь значение с клинической точки зрения, поскольку побочные реакции зависят от дозы и экспозиции гефititниба. Влияние гефитиниба оценивалось в ходе клинического исследования, которое проводилось с участием 41 пациента с солидными опухолями и нормальной функцией печени или с умеренными, или тяжелыми нарушениями функции печени (классифицированными в соответствии с базовыми критериями оценки общей токсичности (Common Toxicity Criteria) для АСТ, щелочной фосфатазы и билирубина) из-за метастазов в печени. Было установлено, что после ежедневного применения 250 мг гефитиниба время до равновесного состояния, общий клиренс (CmaxSS) и равновесная экспозиция (AUC24SS) были сходными для групп с нормальной функцией печени и умеренными нарушениями функции печени. Данные о 4 пациентах с тяжелыми нарушениями функции печени вследствие метастазов в печень, указывают

на то, что равновесные экспозиции у этих пациентов также аналогичны таковым у пациентов с нормальной функцией печени.Показания к применению

Гефитиниб применяется в качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком лёгкого с наличием активирующих мутаций тирозинкиназы EGFR.

Чувствительность к гефитинибу была подтверждена при наличии таких мутаций, как делеция 19 экзона, мутация 21 (L858R) экзона. Клиническая эффективность и безопасность применения гефитиниба при наличии других EGFR — мутаций не исследовалась (см. также раздел «Фармакодинамика»).

Мутационный статус должен быть определен до назначения гефитиниба с использованием надежных и точных тестов, одобренных для использования в Республике Беларусь (см. также раздел «Меры предосторожности»).

Способ применения и дозировка

Рекомендуемая дозировка гефитиниба — одна таблетка 250 мг один раз в день. Если доза пропущена, ее необходимо принять, 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, чтобы восполнить пропущенную дозу.

Таблетку принимать внутрь с пищей или без нее, примерно в одно и то же время каждый день. Таблетку проглотить целиком, запив небольшим количеством воды или если прием целой таблетки по каким-либо причинам невозможен, ее можно растворить в воде **(негазированной).** Никакие другие жидкости не должны использоваться. Не дробя, таблетку бросить в полстакана питьевой воды и периодически помешивать содержимое стакана до полного растворения таблетки (это может занять до 20 минут). После этого полученный раствор следует сразу же выпить (т. е. в течение 60 минут от начала растворения). Стакан следует промыть половиной стакана воды, которую также следут выпить. Раствор можно также вводить через назогастральную или гастростомическую трубку.

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 пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью (B или C 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, но данная группа пациентов должна находиться под тщательным наблюдением на предмет развития побочного действия лекарственного средства.

Коррекция дозы при развитии токсичности

Пациентов с плохой переносимостью лекарственного средства, при развитии диареи, или при проявлении 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.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к гефитинибу или другим компонентам лекарственного средства. Беременность и кормление грудью (см. также «Беременность и грудное вскармливание»). Детский и подростковый возраст (безопасность и эффективность у данной группы пациентов не оценена).

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 серьёзные 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 быть оценена по имеющимся данным).

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза/риск» лекарственного средства. В случае возникновения нежелательных реакций, указанных в инструкции по медицинскому применению или не упомянутых в ней, пациентам следует обратиться к лечащему врачу.

Медицинским работникам рекомендуется направлять информацию о любых подозреваемых нежелательных реакциях и неэффективности

лекарственного средства по адресу: Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», Товарищеский пер., 2а, 220037, Республика Беларусь, e-mail:

Пациенты и медицинские работники могут отправить информацию о нежелательных реакциях на электронный адрес: или заполнить форму извещения о нежелательных реакциях, размещенную на сайте СООО «НАТИВИТА» в разделе Фармаконадзор.

Передозировка

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

Меры предосторожности

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).

Следует использовать только устойчивый, надежный и точный тест(ы) с продемонстрированным индексом общей оценки для определения мутационного статуса опухоли EGFR или ctDNA, 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. Гепатотоксичностъ и нарушения функции печени

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 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 связанно 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.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия

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 для P-gp. На основании имеющихся данных in vitro, это не предполагает каких-либо клинических последствий.

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 метаболизаторами. 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 побочных реакций на гефитиниб.

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 метаболизаторов.

Если назначается сопутствующее лечение с мощным ингибитором CYP2D6, следует тщательно мониторить пациентов для выявления побочных реакций на гефитиниб. 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 могут 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 вызывала устойчивые повышения pH желудочного содержимого ≥5, приводило к уменьшению среднего значения AUC гефитиниба на 47% у здоровых добровольцев.

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 Н2-рецепторов/антацидов и гефитиниба.

Активные вещества, концентрация которых может меняться при совместном применении с гефитинибом

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 МНО и/или случаях кровотечения при совместном приеме с варфарином. У пациентов, принимающих варфарин, необходимо регулярно контролировать протромбиновое время.

Беременность и грудное вскармливание

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.

Исходя из механизма действия и данных, полученных в исследованиях на

животных, предполагается, что гефитиниб может причинить вред плоду при применении у беременных женщин. Согласно данным США, в целом по популяции на фоне приема гефитиниба риск крупных пороков внутриутробного развития составил 2-4%, количество выкидышей — 15-20% от общего числа установленных беременностей. Женщину следует информировать о потенциальной опасности для плода и риске прерывания беременности. Назначение гефитиниба возможно только в случае крайней и обоснованной необходимости.

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 вскармливание во время лечения гефитинибом должно быть прекращено.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и обслуживанию механического оборудования

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

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°С в защищенном от света и влаги месте. Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Упаковка

По 30 таблеток помещают в банку с крышкой, изготовленных из полиэтилена высокой плотности. Банку вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.