

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

Гефітиніб-Віста (Gefitinib-Vista)

Склад:

діюча речовина: гефітиніб;

1 таблетка містить гефітинібу 250 мг;

допоміжні речовини: натрію лаурилсульфат; лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; повідон; натрію кроскармеллоза; магнію стеарат; плівкова оболонка: спирт полівініловий, макрогол 4000, тальк, оксид заліза червоний (Е 172), оксид заліза жовтий (Е 172), оксид заліза чорний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: коричневі круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «G9FB 250» з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії та фармакодинамічні ефекти.

Епідермальний фактор росту (ЕФР) і його рецептор (РЕФР [HER I; ErbB I]) є ключовими факторами у процесі росту і проліферації як здорових, так і ракових клітин. Активуюча мутація РЕФР у раковій клітині – це важливий фактор, що сприяє росту пухлинних клітин, блокуванню апоптозу, збільшенню вироблення ангіогенних факторів і прискорення процесів метастазування. Гефітиніб є селективним низькомолекулярним інгібітором тирозинкінази рецепторів епідермального фактора росту та ефективним засобом лікування пацієнтів з пухлинами з активуючими мутаціями доменів тирозинкінази РЕФР незалежно від лінії терапії. Клінічно значуща активність у пацієнтів з пухлинами зі встановленою відсутністю мутацій РЕФР не спостерігалася.

Чутливість до гефітинібу при наявності частих активуючих мутацій РЕФР (делецій в екзоні 19; L858R) була переконливо підтверджена результатами клінічних досліджень; наприклад, відносний ризик (ВР) для виживаності без прогресування захворювання (95 % ДІ) становив 0,489 (0,036; 0,0710) при застосуванні гефітинібу порівняно з подвійною хіміотерапією [WJTOG3405]. Дані про чутливість до гефітинібу у пацієнтів з пухлинами, які мають менше мутацій, більш варіабельні; наявні дані свідчать про те, що мутації G719X, L861 Q і S768I є сенсифікуючими; а окрема мутація T790M або окремі інсерції в екзоні 20 – це механізми резистентності.

Циркулююча пухлинна ДНК (цпДНК).

У клінічному дослідженні IFUM оцінювали статус мутації у пухлині і зразках цпДНК, які були отримані з плазми крові, за допомогою Therascreen EGFR RGQ PCR kit (Qiagen). І цпДНК, і пухлинні зразки було проаналізовано у 652 пацієнтів із 1060 обстежених. Частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) у пацієнтів з мутаціями і в пухлині, і в цпДНК, становила 77 % (95 % ДІ: 66-86 %), а у пацієнтів з мутацією тільки в пухлині – 60 % (95 % ДІ: 44-74 %). У цьому дослідженні чутливість становила 65,7 %, специфічність – 99,8 %.

Ці дані відповідають даним запланованого пошукового аналізу в японській підгрупі у дослідженні IPASS (Goto 2012). У цьому дослідженні цпДНК, отриману із сироватки крові, а не плазми, застосовували для аналізу мутацій РЕФР із використанням EGFR Mutation Test Kit (DxS) (N= 86). У цьому дослідженні чутливість становила 43,1 %, специфічність – 100 %.

Клінічна ефективність та безпека.

Перша лінія лікування.

Було проведено рандомізоване клінічне дослідження III фази першої лінії IPASS, яке проводилося в Азії (Китай, Гонконг, Індонезія, Японія, Малайзія, Філіппіни, Сінгапур, Тайвань і Тайланд) з участю пацієнтів із розповсюдженим (стадія IIIB або IV) НДКРЛ, що гістологічно є аденокарциномою, які мали необтяжений анамнез курця (кинули палити ≥ 15 років тому і палили ≤ 10 пачко-років) або ніколи не палили. За результатами цього дослідження була показана достовірна перевага за показником виживаності без прогресування (ВБП) відношення ризиків (ВР) 0,74 (95 % ДІ 0,65; 0,85), 5,7 місяця порівняно з 5,8 місяця, $p < 0,0001$ у групі, що отримувала гефітиніб, відносно групи, що отримувала карбоплатин/паклітаксел. У пацієнтів з позитивною мутацією РЕФР відзначена перевага за показником частоти об'єктивної відповіді 71,2 % порівняно з 47,3 % (95 % ДІ 12,0; 34,9 %) та ВБП ВР 0,48 (95 % ДІ 0,36; 0,64), 9,5 місяця порівняно з 6,3 місяця, $p < 0,0001$. Показники якості життя відрізняються залежно від статусу мутації РЕФР. При наявності мутації РЕФР значно більше пацієнтів, яких лікували гефітинібом, спостерігали покращення якості життя і полегшення симптомів раку легень порівняно з тими, хто отримував карбоплатин/паклітаксел.

У ході дослідження IPASS гефітиніб продемонстрував кращі ВБП, ЧОВ, якість життя і полегшення симптомів без істотної різниці у загальній виживаності порівняно з комбінацією карбоплатин/паклітаксел у попередньо нелікованих пацієнтів з місцеворозповсюдженим або метастатичним НДКРЛ, чиї пухлини мали активуючі мутації тирозинкінази РЕФР.

Попередньо проліковані пацієнти.

Рандомізоване клінічне дослідження фази III INTEREST було проведено з участю пацієнтів з місцеворозповсюдженим або метастатичним НДКРЛ, які попередньо отримували хіміотерапію на основі платини. У загальній популяції статистично значущої різниці між гефітинібом і доцетакселом (75 мг/м^2) щодо загальної виживаності, виживаності без прогресування захворювання і частоти об'єктивної відповіді не спостерігали.

У підгрупі пацієнтів неазійського походження за показником загальної виживаності значущої різниці у показниках між групами гефітинібу і доцетакселу (75 мг/м^2) не було відзначено.

А при оцінці частоти об'єктивної відповіді відзначена значна перевага гефітинібу у підгрупі пацієнтів з мутацією РЕФР.

Рандомізоване дослідження III фази ISEL було проведено з участю пацієнтів з розповсюдженим НДКРЛ, які попередньо отримали 1 або 2 курси хіміотерапії і були нечутливими або погано переносили останній курс лікування. Гефітиніб у комбінації з оптимальною підтримувальною терапією порівнювали з плацебо у поєднанні з оптимальною підтримувальною терапією. Гефітиніб не подовжив виживаність у загальній популяції. Результати виживаності відрізнялися залежно від статусу паління та етнічної приналежності пацієнта.

Неконтрольоване багатоцентрове дослідження IFUM було проведено з участю пацієнтів європеїдної раси ($n=106$) з НДКРЛ з активуючими, сенсibilізуючими мутаціями РЕФР, щоб підтвердити аналогічну активність гефітинібу у європеїдній та азійській популяціях. За дослідницькою оцінкою ЧОВ становила 70 %, а медіана ВБП була 9,7 місяця. Ці дані аналогічні тим, про які повідомляли у дослідженні IPASS.

Статус мутації РЕФР і клінічні характеристики.

У ході багатовимірної аналізу 786 пацієнтів європеїдної раси, які брали участь у дослідженнях гефітинібу, було встановлено, що такі клінічні характеристики як відсутність паління в анамнезі, гістологічно встановлена аденокарцинома і жіноча стать – це незалежні прогностичні фактори позитивного статусу мутації РЕФР. Пацієнти азійського походження також мають більшу частоту пухлин з мутацією РЕФР.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Після перорального прийому гефітинібу всмоктування відбувається досить повільно, а пікова концентрація гефітинібу у плазмі крові зазвичай досягається через 3–7 годин після застосування. Середня абсолютна біодоступність в онкологічних хворих становить 59 %. Прийом їжі істотно не впливає на експозицію гефітинібу. У ході дослідження з участю здорових добровольців, шлункова рН яких підтримувалася на рівні вище 5, експозиція

гефітинібу зменшувалася на 47 %, що, імовірно, пов'язано з погіршенням шлункової розчинності гефітинібу (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Розподіл.

Середній об'єм розподілу гефітинібу після досягнення рівноважного стану становить 1400 л, що вказує на значний його розподіл у тканинах. Зв'язування з білками плазми крові становить приблизно 90 %. Гефітиніб зв'язується з сироватковим альбуміном і альфа-1 кислим глікопротеїном. Дані досліджень *in vitro* свідчать, що гефітиніб є субстратом для мембранного транспортного білка Pgp.

Біотрансформація.

Дані досліджень *in vitro* свідчать, що CYP3A4 і CYP2D6 є основними ізоферментами P450, що забезпечують окиснювальний метаболізм гефітинібу.

У ході досліджень *in vitro* було встановлено, що гефітиніб має обмежену здатність інгібувати CYP2D6. Гефітиніб не проявляв здатності індукувати ферменти в експериментах на тваринах і значно пригнічувати (*in vitro*) будь-які інші ферменти цитохрому P450.

У людини гефітиніб підлягає значному метаболізму. У виділеннях були повністю визначені 5 метаболітів, у плазмі крові – 8 метаболітів. Основним визначеним метаболітом був О-десметилгефітиніб, який характеризується у 14 разів меншою потужністю пригнічення РЕФР-стимульованого росту клітин та не інгібує ріст пухлинних клітин у мишей. Тому вважається, що його внесок у клінічну активність гефітинібу малоімовірний. Було встановлено, що утворення О-десметилгефітинібу *in vitro* відбувається з участю CYP2D6. Роль CYP2D6 у метаболічному кліренсі гефітинібу оцінювалася у ході клінічного дослідження з участю здорових добровольців, генотипованих за статусом CYP2D6. У повільних метаболізаторів не було відзначено утворення О-десметилгефітинібу у концентраціях, які можна було б виміряти. Рівні експозиції гефітинібу в обох групах (і повільних, і швидких метаболізаторів) були широкими і частково збігалися, але середня експозиція гефітинібу була у 2 рази вища у групі повільних метаболізаторів. Збільшення в окремих пацієнтів середньої експозиції без активного CYP2D6 може бути важливим з клінічної точки зору, оскільки розвиток побічних ефектів залежить від дози та експозиції.

Виведення.

Гефітиніб виводиться переважно у вигляді метаболітів з фекаліями, менше 4 % прийнятої дози виводиться нирками у вигляді гефітинібу та його метаболітів.

Загальний плазматичний кліренс гефітинібу в онкологічних хворих становить приблизно 500 мл/хв, а середній кінцевий період напіввиведення – 41 годину. Застосування гефітинібу 1 раз на добу призводить до збільшення його кумуляції у 2–8 разів, а рівноважна експозиція досягається після 7–10 доз. У рівноважній фазі концентрація гефітинібу у плазмі крові зазвичай у 2–3 рази вища, ніж після його застосування з інтервалом 24 години.

Особливі групи пацієнтів.

За результатами аналізу даних популяційної фармакокінетики у хворих на рак не було виявлено залежності прогнозованої мінімальної рівноважної концентрації від віку пацієнта, маси тіла, статі, етнічного походження або показника кліренсу креатиніну (більше 20 мл/хв).

Порушення функції печінки.

У ході I фази відкритого дослідження при застосуванні разової дози гефітинібу 250 мг у пацієнтів з легкими, помірними або тяжкими порушеннями функції печінки, зумовленими цирозом (за класифікацією Чайлда–П'ю), спостерігали зростання експозиції гефітинібу в усіх групах порівняно з відповідними показниками у здорових добровольців. У пацієнтів з помірними і тяжкими порушеннями функції печінки спостерігали зростання експозиції гефітинібу у середньому в 3,1 раза. Ніхто з пацієнтів не хворів раком, але всі мали цироз печінки і деякі – гепатит. Таке підвищення експозиції може мати значення з клінічної точки зору, оскільки побічні реакції залежать від дози та експозиції гефітинібу.

Гефітиніб оцінювався у ході клінічного дослідження, яке проводили з участю 41 пацієнта з солідними пухлинами і нормальною функцією печінки або з помірними чи тяжкими порушеннями функції печінки (класифікованими згідно з початковими рівнями критерію загальної токсичності АСТ, лужної фосфатази і білірубіну) внаслідок метастазів у печінку.

Було встановлено, що після щоденного застосування 250 мг гефітинібу час до рівноважної фази, загальний плазмовий кліренс (C_{maxSS}) і рівноважна експозиція ($AUC_{24\text{SS}}$) були подібними для груп з нормальною функцією печінки і помірними порушеннями функції печінки. Дані, отримані від 4 пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки внаслідок метастазів у печінку, вказують на те, що рівноважні експозиції у цих пацієнтів також аналогічні тим, що спостерігаються у пацієнтів з нормальною функцією печінки.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування дорослих пацієнтів з місцеворозповсюдженим або метастатичним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ) з активуючими мутаціями РЕФР-ТК (тирозинкінази рецепторів епідермального фактора росту).

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Метаболізм гефітинібу забезпечується ізоферментом цитохрому P450 CYP3A4 (переважно) і CYP2D6.

Діючі речовини, що можуть підвищувати плазмові концентрації гефітинібу.

Дослідження *in vitro* встановили, що гефітиніб є субстратом Р-глікопротеїну (Pgp). Наявні дані не свідчать про будь-які клінічні наслідки таких результатів *in vitro* досліджень. Речовини, що інгібують CYP3A4, можуть знижувати кліренс гефітинібу. Одночасне застосування потужних інгібіторів активності CYP3A4 (наприклад, кетоконазолу, посаконазолу, вориконазолу, інгібіторів протеази, кларитроміцину, телітроміцину) може збільшувати концентрацію гефітинібу у плазмі крові. Підвищення концентрації може бути важливим з клінічної точки зору, оскільки випадки побічних реакцій пов'язані з дозою та експозицією. Підвищення концентрації може бути більшим у деяких пацієнтів з генотипом повільних метаболізаторів CYP2D6. Попереднє лікування ітраконазолом (потужним інгібітором CYP3A4) призводило до зростання середньої AUC гефітинібу у здорових добровольців на 80 %. У разі одночасного лікування потужними інгібіторами CYP3A4 слід ретельно спостерігати за пацієнтом щодо розвитку побічних реакцій на гефітиніб. Даних щодо одночасного застосування інгібіторів CYP2D6 немає, але потужні інгібітори цього ферменту можуть спричиняти підвищення плазмових концентрацій гефітинібу у швидких метаболізаторів CYP2D6 приблизно в 2 рази (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»). Якщо одночасне лікування потужним інгібітором CYP2D6 вже розпочато, слід ретельно спостерігати за пацієнтом на випадок розвитку побічних реакцій.

Діючі речовини, що можуть зменшувати плазмові концентрації гефітинібу.

Речовини, що індукують активність CYP3A4, можуть посилювати метаболізм і знижувати плазмову концентрацію гефітинібу, а отже, зменшувати його ефективність. Слід уникати одночасного застосування лікарських засобів, що індукують CYP3A4 (наприклад, фенітоїну, карбамазепіну, рифампіцину, барбітуратів або звіробію). Попереднє лікування рифампіцином (потужним індуктором CYP3A4) призводило до зменшення середньої AUC гефітинібу у здорових добровольців на 83 % (див. розділ «Особливості застосування»). Речовини, які спричиняють значне стійке підвищення шлункового рН, можуть знижувати плазмову концентрацію гефітинібу, а отже, зменшувати його ефективність. Подібний ефект можуть проявляти швидкодіючі антациди у високих дозах при регулярному їх застосуванні приблизно в той самий час, що і прийом гефітинібу. Одночасне застосування гефітинібу і ранітидину у дозах, що призводять до стійкого збільшення шлункового рН ≥ 5 , спричиняло зниження середньої AUC гефітинібу у здорових добровольців на 47 % (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

Діючі речовини, плазмові концентрації яких може змінювати гефітиніб.

У ході досліджень *in vitro* було встановлено, що гефітиніб може дещо пригнічувати CYP2D6. При клінічному дослідженні з участю пацієнтів гефітиніб застосовували одночасно з метопрололом (субстратом CYP2D6). Внаслідок цього експозиція метопрололу збільшилася на 35 %. Для субстратів CYP2D6 з вузьким терапевтичним індексом таке збільшення може мати важливе значення. При застосуванні субстратів CYP2D6 у комбінації з гефітинібом слід відкоригувати дозу субстрату CYP2D6, особливо для лікарських засобів з вузьким терапевтичним вікном.

Гефітиніб інгібує транспортний білок BCRP *in vitro*, але клінічне значення цього явища невідоме. *Інші можливі взаємодії.*

Повідомляли, що у деяких пацієнтів при супутньому застосуванні варфарину спостерігалось збільшення МНС та/або випадки кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Розглядаючи можливість застосування гефітинібу для лікування місцеворозповсюдженого або метастатичного НДКРЛ, важливо провести оцінку наявності мутації РЕФР у тканині пухлини у всіх пацієнтів. Якщо зразок пухлини не підлягає аналізу, то може бути використаний зразок циркулюючої пухлинної ДНК (цпДНК), взятий із крові (плазми). Для встановлення наявності мутації РЕФР у пухлинній тканині або цпДНК слід використовувати тільки надійний, добре перевірений і чутливий метод(-и), щоб уникнути хибнонегативних або хибнопозитивних результатів (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»).

Інтерстиціальне захворювання легень (ІЗЛ).

В 1,3 % пацієнтів, які отримували гефітиніб, спостерігали ІЗЛ, інколи з гострим початком, а у деяких випадках – з летальним наслідком (див. розділ «Побічні реакції»). При посиленні симптомів з боку дихальної системи, таких як диспное, кашель і гарячка, слід припинити застосування лікарського засобу та негайно обстежити пацієнта. Якщо у пацієнта підтвердиться ІЗЛ, слід припинити застосування лікарського засобу та провести відповідне лікування.

У ході фармакоепідеміологічного дослідження методом випадок-контроль, проведеному в Японії з участю 3159 пацієнтів з НДКРЛ, які отримували гефітиніб або хіміотерапію та за якими спостерігали до 12 тижнів, були встановлені такі фактори ризику розвитку ІЗЛ (незалежно від того, отримував пацієнт Гефітиніб-Вісту або хіміотерапію): паління, поганий загальний стан ($ЗС \geq 2$), зменшення нормального об'єму легень при комп'ютерній томографії ($\leq 50\%$), нещодавній діагноз НДКРЛ (< 6 місяців), попереднє ІЗЛ, літній вік (≥ 55 років) і супутнє захворювання серця. Підвищений ризик розвитку ІЗЛ при застосуванні гефітинібу порівняно з хіміотерапією спостерігався переважно протягом перших 4 тижнів лікування (відкориговане ВР 3,8; 95 % ДІ 1,9-7,7); у подальшому відносний ризик зменшувався (відкориговане ВР 2,5; 95 % ДІ 1,1-5,8). Ризик летальності серед пацієнтів з ІЗЛ при застосуванні Гефітинібу-Вісти або хіміотерапії був вищим у пацієнтів з такими факторами ризику: паління, зменшення нормального об'єму легень при комп'ютерній томографії ($\leq 50\%$), попереднє ІЗЛ, літній вік (≥ 65 років), значні площі прилягання до плеври ($\geq 50\%$).

Гепатотоксичність і порушення функції печінки.

Хоча спостерігалися відхилення результатів печінкових проб від норми (включаючи підвищення рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), білірубину), вони рідко свідчили про гепатит (див. розділ «Побічні реакції»). У поодиноких випадках повідомляли про печінкову недостатність, яка іноді призводила до летального наслідку. Тому рекомендовано періодично перевіряти функцію печінки. При легких або помірних змінах функції печінки гефітиніб слід застосовувати з обережністю. Якщо зміни тяжкі, потрібно розглянути питання про припинення лікування гефітинібом.

Встановлено, що порушення функції печінки при цирозі призводить до підвищення концентрації гефітинібу у плазмі крові (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Індуктори CYP3A4 можуть посилювати метаболізм гефітинібу і зменшувати його плазмову концентрацію. Таким чином, одночасне призначення індукторів CYP3A4 (наприклад,

фенітоїну, карбамазепіну, рифампіцину, барбітуратів або рослинних засобів, що містять звіробій) може знижувати ефективність лікування, тому таких комбінацій слід уникати (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У деяких пацієнтів з генотипом повільних метаболізаторів CYP2D6 лікування потужними інгібіторами CYP3A4 може призводити до підвищення рівнів гефітінібу у плазмі крові. На початку лікування інгібіторами CYP3A4 за пацієнтами слід ретельно спостерігати на випадок розвитку побічних реакцій на гефітініб (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У деяких пацієнтів, які приймали варфарин одночасно з гефітінібом, повідомляли про випадки зростання міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) та/або кровотечі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У пацієнтів, які одночасно застосовують варфарин і гефітініб, слід регулярно перевіряти протромбіновий час (ПЧ) або МНС.

Лікарські засоби, що спричиняють значне стійке підвищення рівня шлункового рН, такі як інгібітори протонної помпи і H₂-антагоністи, можуть зменшувати біодоступність і плазмову концентрацію гефітінібу, а отже, знижувати його ефективність. Подібний ефект можуть мати і антациди у разі їх регулярного застосування приблизно в один час з гефітінібом (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

Дані, що були отримані під час II фази клінічних досліджень, у ході якої одночасно застосовували гефітініб і вінорелбін, вказують на те, що гефітініб може посилювати нейтропенічну дію вінорелбіну.

Додаткові застереження при застосуванні.

Необхідно рекомендувати пацієнтам негайно звертатися до лікаря у разі виникнення тяжкої або стійкої діареї, нудоти, блювання або анорексії, оскільки вони можуть опосередковано призводити до дегідратації. Лікування слід проводити відповідно до клінічних проявів (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнтам з ознаками та симптомами кератиту, що виникають гостро або погіршуються, такими як запалення ока, сльозотеча, світлочутливість, розмитість зору, біль в очах та/або почервоніння очей, слід негайно звернутися до офтальмолога.

Якщо діагноз виразкового кератиту підтвердиться, слід припинити лікування гефітінібом. Якщо ж симптоми не минають або виникають знову після поновлення лікування гефітінібом, слід розглянути остаточну відміну лікарського засобу.

У ході I/II фази клінічних досліджень застосування гефітінібу і променевої терапії у пацієнтів дитячого віку з уперше діагностованою гліомою стовбура головного мозку або неповністю видаленою супратенторіальною злоякісною гліомою із 45 залучених пацієнтів у 4 випадках (1 летальний) був зареєстрований крововилив у центральну нервову систему (ЦНС). Ще один випадок крововиливу у ЦНС був зафіксований у дитини з епендіомомою у дослідженні гефітінібу окремо. Підвищення ризику крововиливу у головний мозок у дорослих пацієнтів з НДКРЛ, які отримують гефітініб, встановлено не було.

Повідомляли про випадки перфорації шлунково-кишкового тракту у пацієнтів, які приймали гефітініб. У більшості випадків це пов'язано з іншими відомими факторами ризику, включаючи одночасне застосування стероїдів або НПЗЗ, виразки шлунково-кишкового тракту в анамнезі, вік, паління або метастази у кишечник у ділянці перфорації.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи потрібно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Лактоза. 1 таблетка лікарського засобу містить 163,5 мг лактози (у формі моногідрату). Пацієнтам із рідкісними спадковими захворюваннями непереносимості галактози, недостатністю лактази Лаппа або глюкозо-галактозною мальабсорбцією не слід застосовувати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку.

Жінкам репродуктивного віку слід уникати вагітності у період лікування.

Вагітність.

Дані щодо застосування гефітінібу вагітним жінкам відсутні. В експериментах на тваринах було відзначено репродуктивну токсичність. Потенційний ризик для людини невідомий. Не слід застосовувати лікарський засіб у період вагітності, окрім випадків очевидної необхідності.

Годування груддю.

Невідомо, чи проникає гефітініб у грудне молоко людини. Гефітініб і його метаболіти накопичувалися у молоці лактуючих щурів. Гефітініб протипоказаний жінкам, які годують груддю, тому під час лікування гефітінібом слід припинити годування груддю (див. розділ «Протипоказання»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Під час лікування гефітінібом відзначали астенію. Тому пацієнти, у яких спостерігаються симптоми астенії, повинні дотримуватися обережності при керуванні автомобілем або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікування Гефітініб-Віста має призначати і контролювати лікар з досвідом застосування протипухлинних лікарських засобів.

Дозування.

Рекомендована доза лікарського засобу становить 250 мг 1 раз на добу. У разі пропуску дози її слід прийняти, як тільки пацієнт про це згадає. Якщо до наступної дози залишилося менше 12 годин, не слід приймати пропущену дозу. Не слід приймати подвійну дозу (дві дози одночасно), щоб компенсувати пропущену.

Порушення функції печінки.

У пацієнтів з помірним та тяжким порушенням функції печінки (клас В або С за шкалою Чайлда-П'ю), зумовленим цирозом, плазмова концентрація гефітінібу підвищувалася. За такими пацієнтами слід ретельно спостерігати на випадок виникнення побічних явищ. У пацієнтів з підвищеними рівнями аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази або білірубину, спричиненими метастазами у печінку, концентрація гефітінібу у плазмі крові не була підвищеною (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

Порушення функції нирок.

Пацієнтам з порушенням функції нирок при кліренсі креатиніну > 20 мл/хв корекція дози не потрібна. Дані щодо пацієнтів з кліренсом креатиніну ≤ 20 мл/хв обмежені, тому таким пацієнтам застосовувати гефітініб слід з обережністю (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

Пацієнти літнього віку.

Дозу гефітінібу коригувати залежно від віку не потрібно (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

Повільні метаболізатори CYP2D6.

Пацієнтам зі встановленим генотипом повільних метаболізаторів CYP2D6 спеціальна корекція дози не потрібна, однак за ними слід ретельно спостерігати на випадок розвитку побічних явищ (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

Корекція дози, зумовлена токсичністю.

У пацієнтів з тяжкою діареєю або побічними реакціями з боку шкіри можливе тимчасове (до 14 діб) переривання курсу терапії, після чого застосування гефітінібу поновлюють у дозі 250 мг (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо пацієнти після тимчасового припинення терапії погано переносять лікування, застосування гефітінібу слід відмінити і розглянути альтернативні методи лікування.

Спосіб застосування.

Таблетки приймати перорально, незалежно від прийому їжі, приблизно в один і той самий час кожного дня. Таблетку можна ковтати цілою, запиваючи водою, або, якщо не вдається

проковтнути цілу таблетку, її можна розчинити у воді (негазованій). Не слід використовувати інші рідини. Таблетку слід опустити у половину склянки питної води, не подрібнюючи. Воду у склянці необхідно збовтувати до розчинення таблетки (це може зайняти до 20 хвилин). Розчин слід випити одразу після розчинення таблетки (протягом 60 хвилин). Треба налити ще півсклянки води, омиваючи стінки, і випити цю воду також. Розчин можна вводити також через назогастральний або гастростомічний зонд.

Діти.

Безпека та ефективність лікарського засобу для дітей і підлітків (віком до 18 років) не встановлені. При НДКРЛ у дітей застосування гефітінібу не є доцільним.

Передозування.

Симптоми.

Специфічного лікування при передозуванні гефітінібом немає. Проте у I фазі клінічних досліджень обмежену кількість пацієнтів лікували денними дозами до 1000 мг. Спостерігали збільшення частоти і тяжкості деяких побічних реакцій, переважно діареї та шкірних висипань.

Лікування.

У випадку побічних реакцій, зумовлених передозуванням, слід застосовувати симптоматичну терапію; зокрема тяжку діарею слід лікувати згідно з клінічними рекомендаціями. У ході одного дослідження обмежену кількість пацієнтів лікували щотижня дозами від 1500 мг до 3500 мг. У цьому дослідженні при підвищенні дози експозиція гефітінібу не збільшувалась, а побічні явища переважно були від легкого до помірного ступеня тяжкості і відповідали відомому профілю безпеки гефітінібу.

Побічні реакції.

Згідно з даними, отриманими з об'єднаної бази даних клінічних досліджень III фази ISEL, INTEREST та IPASS (з участю 2462 пацієнтів, яких лікували гефітінібом), найчастішими побічними реакціями (ПР), про розвиток яких повідомляли у більше 20 % пацієнтів, є діарея і реакції з боку шкіри (включаючи висип, акне, сухість шкіри і свербіж). ПР зазвичай розвиваються протягом першого місяця лікування і, як правило, є оборотними. Приблизно у 8 % пацієнтів виникали тяжкі ПР (критерій загальної токсичності (КЗТ) 3 або 4 ступеня). Приблизно у 3 % пацієнтів лікування було припинено через ПР.

Інтерстиціальне захворювання легень (ІЗЛ) спостерігалось у 1,3 % пацієнтів і часто було тяжким (КЗТ 3-4 ступеня). Повідомляли про випадки з летальним наслідком.

У таблиці представлено профіль безпеки, який базується на програмі клінічної розробки гефітінібу і даних постмаркетингових досліджень. У таблиці побічні реакції подано за частотою на основі повідомлень про порівнювані побічні явища, отриманих з об'єднаної бази даних клінічних досліджень III фази ISEL, INTEREST та IPASS (з участю 2462 пацієнтів, яких лікували гефітінібом).

Частота виникнення небажаних ефектів визначається таким чином: дуже часті ($\geq 1/10$); часті ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасті ($\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$); рідкісні ($\geq 1/10000$ до $\leq 1/1000$); дуже рідкісні ($\leq 1/10000$); частота невідома (на основі доступних даних неможливо визначити частоту виникнення).

У кожній групі за частотою небажані ефекти представлені у порядку зменшення їх проявів.

Побічні реакції за класом систем органів та частотою

<i>Порушення обміну речовин і харчування</i>	Дуже часті	Анорексія легкого або помірного ступеня тяжкості (КЗТ 1 або 2 ступеня).
<i>З боку органів зору</i>	Часті	Кон'юнктивіт, блефарит і сухість очей*, переважно легкого ступеня тяжкості (КЗТ 1 ступеня).
	Нечасті	Оборотна ерозія рогівки, інколи у поєднанні з неправильним ростом вій.
		Кератит (0,12 %).

<i>З боку судин</i>	Часті	Кровотечі, такі як носова кровотеча і гематурія.
<i>З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння</i>	Часті	Інтерстиціальне захворювання легень (1,3 %), часто тяжке (КЗТ 3-4 ступеня). Повідомляли про випадки з летальним наслідком.
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>	Дуже часті	Діарея, переважно легкого або помірного ступеня тяжкості (КЗТ 1 або 2 ступеня).
		Блювання, переважно легкого або помірного ступеня тяжкості (КЗТ 1 або 2 ступеня).
		Нудота, переважно легкого ступеня тяжкості (КЗТ 1 ступеня).
		Стоматит, переважно легкого ступеня тяжкості (КЗТ 1 ступеня).
	Часті	Дегідратація внаслідок діареї, нудота, блювання або анорексія.
		Сухість у роті*, переважно легкого ступеня тяжкості (КЗТ 1 ступеня).
<i>З боку печінки і жовчовивідних шляхів</i>	Нечасті	Панкреатит; перфорація шлунково-кишкового тракту.
	Дуже часті	Підвищення рівня аланінамінотрансферази, переважно від незначного до помірного.
	Часті	Підвищення рівня аспартатамінотрансферази, переважно від незначного до помірного.
		Підвищення рівня білірубіну, переважно від незначного до помірного.
	Нечасті	Гепатит***.
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	Дуже часті	Шкірні реакції, переважно легкого або помірного ступеня тяжкості (КЗТ 1 або 2 ступеня), пустульозний висип, іноді свербіж із сухістю шкіри, включаючи тріщини шкіри на тлі еритеми.
	Часті	Зміни нігтів.
		Алопеція.
		Алергічні реакції**, включаючи ангіоневротичний набряк і кропив'янку.
	Нечасті	Долонно-підшовний синдром еритроцитозезії
	Рідкісні	Бульозні стани, в т. ч. токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона і мультиформна еритема.
<i>З боку нирок та сечовидільної системи</i>	Часті	Шкірний васкуліт.
		Асимптоматичне підвищення креатиніну крові у лабораторних аналізах.
		Протеїнурія.
	Рідкісні	Цистит.
<i>Загальні розлади та реакції у місці введення</i>	Геморагічний цистит.	
	Дуже часті	Астенія, переважно легкого ступеня тяжкості (КЗТ 1 ступеня).
	Часті	Гарячка.

Частота побічних реакцій, пов'язаних зі змінами лабораторних показників, базується на даних, отриманих від пацієнтів, у яких зміни відповідних лабораторних показників порівняно з початковим значенням були на рівні 2 або більшого ступеня КЗТ.

*Така побічна реакція може виникати у поєднанні з іншими станами сухості (переважно шкірними реакціями), відзначеними при застосуванні гефітінібу.

****Загальна частота таких побічних реакцій як алергічні реакції, згідно з об'єднаними даними аналізу клінічних досліджень ISEL, INTEREST та IPASS, становила 1,5 % (36 пацієнтів). Дані 14 з 36 пацієнтів були виключені при визначенні частоти, оскільки були ознаки неалергенної етіології реакцій або ж алергія була спричинена лікуванням іншими лікарськими засобами.**

*****Включаючи поодинокі повідомлення про печінкову недостатність, яка іноді призводила до летального наслідку.**

Інтерстиціальне захворювання легень (ІЗЛ)

У ході клінічного дослідження INTEREST було встановлено, що частота ІЗЛ-подібних явищ становила 1,4 % (10) у групі пацієнтів, які отримували гефітініб, порівняно з 1,1 % (8) у групі пацієнтів, які отримували доцетаксел. Один випадок ІЗЛ у пацієнта, який отримував гефітініб, був летальним.

У ході клінічного дослідження ISEL частота виникнення ІЗЛ-подібних явищ у більшості пацієнтів становила приблизно 1 % в обох групах лікування. У більшості випадків розвиток ІЗЛ-подібних явищ спостерігали у пацієнтів азійського походження. Частота ІЗЛ серед пацієнтів азійського походження, які приймали гефітініб і плацебо, становила приблизно 3 % та 4 % відповідно. Один випадок ІЗЛ у пацієнта, який отримував плацебо, був летальним.

У постмаркетинговому моніторинговому дослідженні в Японії (з участю 3350 пацієнтів) частота ІЗЛ-подібних явищ у пацієнтів, які отримували гефітініб, становила 5,8 %. Частка ІЗЛ-подібних явищ з летальними наслідками становила 38,6 %.

У ході III фази відкритого клінічного дослідження (IPASS) з участю 1217 пацієнтів, у якому порівнювали гефітініб з подвійною хіміотерапією карбоплатином/паклітакселом як лікуванням першої лінії в окремих пацієнтів з розповсюдженим НДКРЛ в Азії, частота ІЗЛ-подібних явищ становила 2,6 % у групі лікування гефітінібом порівняно з 1,4 % у групі лікування карбоплатином/паклітакселом.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Сінтон Хіспанія, С.Л.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. К/Кастелло, n°1, Сант Бої де Ллобрегат, Барселона, 08830, Іспанія.