

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Гефитиниб-Промомед

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Гефитиниб-Промомед

**Международное непатентованное или группировочное наименование:**  
Гефитиниб

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав**

на 1 таблетку:

*Действующее вещество:* гефитиниб – 250,0 мг.

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат – 163,5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 50,0 мг, кроскармеллоза натрия – 20,0 мг, повидон – 10,0 мг, натрия лаурилсульфат – 1,5 мг, магния стеарат – 5,0 мг.

*Пленочная оболочка:* поливиниловый спирт частично гидролизованный – 4,800 мг (40,0 %), титана диоксид (E171) – 2,616 мг (21,8 %), макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) – 2,424 мг (20,2 %), тальк – 1,776 мг (14,8 %), железа оксид желтый (E172) – 0,252 мг (2,1 %), железа оксид красный (E172) – 0,072 мг (0,6 %), железа оксид черный (E172) – 0,060 мг (0,5 %) или готовое пленочное покрытие Опадрай® II 85F26948 коричневый – 12,0 мг [поливиниловый спирт частично гидролизованный – 40,0 %, титана диоксид (E171) – 21,8 %, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) – 20,2 %, тальк – 14,8 %, железа оксид желтый (E172) – 2,1 %, железа оксид красный (E172) – 0,6 %, железа оксид черный (E172) – 0,5 %], или пленочное покрытие идентичного состава – 12,0 мг.

**Описание**

Таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой светло-коричневого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевые средства, ингибиторы протеинкиназ, ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).

**Код АТХ:** L01EB01

## **Фармакологические свойства**

### *Фармакодинамика*

Гефитиниб, 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.

Пациенты, никогда не курившие, имеющие морфологический вариант опухоли аденокарцинома, женского пола или являющиеся представителями азиатской расы, более вероятно будут иметь эффект от терапии препаратом Гефитиниб-Промомед. Эти клинические характеристики также ассоциируются с высокой частотой мутаций рецептора эпидермального фактора роста опухоли.

### *Резистентность*

В большинстве случаев немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с активирующими мутациями в гене рецептора эпидермального фактора роста со временем вырабатывается резистентность к гефитинибу (медиана времени до прогрессирования около 1 года). Примерно в 60 % случаев резистентность обусловлена вторичной мутацией T790M, в связи с чем ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста, эффективные при наличии мутации T790M, могут рассматриваться в качестве следующей линии терапии у пациентов с подтвержденной мутацией T790M. Также после применения препаратов, ингибирующих тирозинкиназу рецептора эпидермального фактора роста, были отмечены другие механизмы резистентности, включающие обходные и нижележащие сигнальные пути, например, амплификация генов HER 2 и MET и мутации PIK3CA. В 5–10 % случаев резистентность может быть связана с изменением фенотипа опухоли –

трансформацией в мелкоклеточный рак легкого.

При сравнении гефитиниба и комбинации карбоплатин + паклитаксел в первой линии терапии распространенного НМРЛ (стадия IIIB и IV) у пациентов азиатской расы с гистологической формой опухоли аденокарцинома с неотягощенным анамнезом курильщика (бросившие курить  $\geq 15$  лет назад и выкуривавшие  $\leq 10$  пачек в год) гефитиниб продемонстрировал 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 пациентов, у которых были выявлены мутации гена рецептора эпидермального фактора роста.

Статистически значимого различия в общей выживаемости между группами лечения не отмечено.

Чувствительность к гефитинибу при наличии часто встречающихся мутаций рецептора эпидермального фактора роста (делеции 19 экзона; L858R) была убедительно подтверждена результатами клинических исследований. Существуют отдельные данные об ответе на гефитиниб при наличии менее распространенных мутаций. Показана чувствительность к гефитинибу при редких мутациях G719X, L861Q и S7681, а при изолированной мутации T790M или изолированных инсерциях 20 экзона имеет место резистентность к гефитинибу.

#### *Циркулирующая опухолевая дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК)*

В исследовании IFUM изучались мутации в образцах ткани опухоли и в образцах циркулирующей опухолевой ДНК, полученных из плазмы крови пациентов европеоидной расы, с использованием тест-системы EGFR RGQ PCR (Qiagen). Из 1060 пациентов, прошедших процедуры отбора в исследование, у 652 для изучения были доступны как образцы опухоли, так и образцы циркулирующей опухолевой ДНК. Чувствительность (доля пациентов с мутацией в ткани опухоли, у которых выявлена мутация в циркулирующей ДНК) составила 65,7 % (доверительный интервал (ДИ): 55,8–74,7 %),

специфичность (доля пациентов с отсутствием мутации в ткани опухоли, у которых отсутствует мутация в циркулирующей ДНК) составила 99,8 % (ДИ: 99–100 %). Эти данные согласуются с результатами исследования циркулирующей ДНК у пациентов азиатской расы в исследовании IPASS с использованием тест-системы EGFR Mutation Test Kit (чувствительность составила 43,1 %, специфичность – 100 %).

Частота объективного ответа на терапию гефитинибом у пациентов европеоидной расы в исследовании IFUM составила 70 %, медиана выживаемости без признаков прогрессирования составила 9,7 месяцев. Эти данные аналогичны результатам, полученным у пациентов азиатской расы в исследовании IPASS.

### ***Фармакокинетика***

#### *Абсорбция*

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

#### *Распределение*

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 %.

#### *Биотрансформация*

Гефитиниб подвергается окислительному метаболизму посредством изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450.

Исследования *in vitro* показали, что гефитиниб незначительно ингибирует фермент CYP2D6. Назначение гефитиниба совместно с метопрололом (субстрат для CYP2D6) приводило к незначительному повышению (на 35 %) концентрации метопролола, что не является клинически значимым.

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

Основной метаболит, определяемый в плазме крови – O-десметилгефитиниб, обладает в 14 раз меньшей фармакологической активностью по сравнению с гефитинибом в отношении клеточного роста, стимулированного эпидермальным фактором роста, что делает маловероятным его существенное влияние на клиническую активность гефитиниба.

#### *Элиминация*

Общий плазменный клиренс гефитиниба – приблизительно 500 мл/мин. Средний период полувыведения составляет 41 ч. Препарат выводится в основном с фекалиями. Почками выводится менее 4 % от введенной дозы.

#### *Особые группы пациентов*

Связи между нижним значением равновесной концентрации препарата и возрастом, массой тела, полом, этнической принадлежностью или клиренсом креатинина не выявлено.

#### *Печеночная недостаточность*

На фоне ежедневного приема гефитиниба в дозе 250 мг время достижения равновесной концентрации, общий плазменный клиренс и равновесная концентрация были схожи для групп пациентов с нормальной функцией печени и с умеренной печеночной недостаточностью. Данные по пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью вследствие метастазов в печень позволяют предположить, что равновесная концентрация у данных пациентов схожа с таковой у пациентов с нормальной функцией печени. Особенности действия

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

### **Показания к применению**

Местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого с наличием активирующих мутаций тирозинкиназного домена рецептора эпидермального фактора роста.

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к гефитинибу или другим компонентам препарата.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Детский и подростковый возраст (безопасность и эффективность у данной группы пациентов не оценены).

### **С осторожностью**

При идиопатическом фиброзе легких, интерстициальной пневмонии, пневмокониозе, постлучевой пневмонии, лекарственной пневмонии (отмечен повышенный уровень смертности от этих заболеваний на фоне лечения гефитинибом); при слабом и умеренном повышении активности «печеночных» трансаминаз и уровня билирубина; при дефиците лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции (так как в лекарственной форме содержится лактоза).

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Препарат Гефитиниб-Промомед противопоказан для применения при беременности и в период грудного вскармливания.

### **Способ применения и дозы**

Внутрь, по 250 мг 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи. Если пациент пропустил прием очередной дозы, пропущенную дозу следует принять в том случае, если до приема следующей дозы осталось не менее 12 часов. Не следует принимать двойную дозу препарата для компенсации пропущенной дозы.

Таблетка также может быть растворена в 100 мл питьевой (негазированной) воды. Другие жидкости использовать нельзя. Для правильного растворения необходимо опустить таблетку в воду, не разминая, помешивать до полного разрушения (приблизительно 15 мин) и тут же выпить полученную суспензию. Налить еще половину стакана воды, ополаскивая стенки и выпить полученную суспензию. Суспензию препарата Гефитиниб-Промомед можно также назначать через назогастральный зонд.

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

#### *Коррекция дозы*

У пациентов с плохо купирующейся диареей на фоне лечения или побочными реакциями со стороны кожных покровов возможен краткосрочный перерыв в лечении (до 14 дней) с последующим возобновлением лечения препаратом Гефитиниб-Промомед в дозе 250 мг/сутки.

#### **Побочное действие**

Наиболее распространенными нежелательными реакциями, наблюдаемыми более чем в 20 % случаев, являлись: диарея, кожная и угревая сыпь, зуд, сухость кожи.

Обычно нежелательные 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).

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Для оценки частоты использованы следующие критерии (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)): *очень часто* ( $\geq 1/10$ ), *часто* ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), *нечасто* ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ), *редко* ( $\geq 1/10000$ , но

< 1/1000).

***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:***

*Часто:* гематурия и носовое кровотечение;

*Нечасто:* гипокоагуляция и/или повышение частоты кровотечений на фоне приема варфарина.

***Нарушения со стороны иммунной системы:***

*Часто:* ангионевротический отек, крапивница.

***Нарушения метаболизма и питания:***

*Очень часто:* анорексия (легкой или средней степени тяжести).

***Нарушения со стороны органа зрения:***

*Часто:* конъюнктивит, блефарит, ксерофтальмия (в основном легкой степени тяжести);

*Нечасто:* кератит, обратимая эрозия роговицы, иногда в сочетании с нарушением роста ресниц.

***Нарушения со стороны органов дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:***

*Часто:* интерстициальная пневмония (часто 3–4 степени тяжести, вплоть до летального исхода).

***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:***

*Очень часто:* диарея (в отдельных случаях – тяжелая), тошнота (в основном легкой степени тяжести), рвота (в основном легкой или средней степени тяжести), стоматит (в основном легкой степени тяжести);

*Часто:* дегидратация (вследствие диареи, тошноты, рвоты и анорексии), сухость во рту (в основном легкой степени тяжести);

*Нечасто:* панкреатит, перфорации органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:***

*Очень часто:* повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (в основном легкой или средней степени тяжести);

*Часто:* повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) (в основном легкой или средней степени тяжести), повышение уровня билирубина (в основном легкой или средней степени тяжести);

*Нечасто:* гепатит (сообщалось о единичных случаях развития печеночной недостаточности, в некоторых случаях с летальным исходом).

***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:***

*Очень часто:* сыпь (пустулезная), зуд, сухость кожи, включая образование трещин на фоне эритемы (в основном легкой или средней степени тяжести);

*Часто:* изменения ногтей, алопеция;

*Нечасто:* синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии;

*Редко:* буллезные изменения кожи, включая токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона и мультиформную экссудативную эритему, кожный васкулит.

***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:***

*Часто:* бессимптомное повышение уровня креатинина в крови, протеинурия, цистит;

*Редко:* геморрагический цистит.

***Общие нарушения и реакции в месте введения:***

*Очень часто:* астения (преимущественно легкой степени тяжести);

*Часто:* пирексия.

**Передозировка**

Возможные симптомы – увеличение частоты и степени тяжести некоторых дозозависимых нежелательных реакций, главным образом, диареи и кожной сыпи. Лечение симптоматическое. Антидот неизвестен.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Совместное применение гефитиниба и рифампицина (мощный индуктор изофермента CYP3A4) приводит к уменьшению средних значений площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) для гефитиниба на 83 %.

Одновременное применение гефитиниба и итраконазола (ингибитор изофермента CYP3A4) приводит к увеличению на 80 % AUC гефитиниба, что может быть клинически значимым, так как нежелательные явления зависят от дозы и концентрации.

Одновременное применение 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 винорелбина возможно усиление нейтропенического действия винорелбина.

Лекарственные препараты, индуцирующие активность изофермента CYP3A4, могут повышать метаболизм и снижать концентрацию гефитиниба в плазме крови. Таким образом, одновременное применение гефитиниба с препаратами – индукторами изофермента CYP3A4, такими как фенитоин, карбамазепин, барбитураты, препараты на основе зверобоя продырявленного, может снизить эффективность гефитиниба.

### **Особые указания**

При решении вопроса о назначении гефитиниба у пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого рекомендуется определение мутации в гене EGFR в опухолевой ткани у всех пациентов. Если образец ткани опухоли недоступен для исследования, можно использовать циркулирующую опухолевую ДНК, полученную из образцов крови (плазмы). Для определения мутаций в образцах ткани опухоли и циркулирующей опухолевой ДНК важно, чтобы была выбрана валидированная и надежная методика, позволяющая минимизировать возможные как ложноотрицательные, так и ложноположительные результаты. Применение гефитиниба не рекомендовано вместо химиотерапии у пациентов с отсутствием мутации EGFR.

Иногда у пациентов, принимавших гефитиниб, 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 Gefitinib-Промомед прекращают, и пациенту назначается соответствующее лечение.

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

Имеются данные о случаях развития сердечно-сосудистых осложнений при применении gefitiniba. Связь с приемом gefitiniba не была установлена.

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

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

При остром развитии или ухудшении признаков и симптомов кератита:

воспаления глаз, слезотечения, светочувствительности, нечеткости зрения, болезненности и/или покраснения глаз, пациент должен незамедлительно обратиться к офтальмологу. При подтверждении язвенного кератита терапию препаратом Гефитиниб-Промомед следует приостановить. Если симптомы не исчезают или повторно развиваются при возобновлении приема препарата Гефитиниб-Промомед, следует рассмотреть возможность полной отмены данной терапии.

При применении гефитиниба 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 гефитинибом. У взрослых пациентов с НМРЛ при лечении гефитинибом подобные нежелательные реакции не зафиксированы ни в одном случае.

Сообщалось о случаях развития перфорации органов ЖКТ у пациентов на фоне приема гефитиниба. В большинстве случаев это связано с другими известными факторами риска, такими как одновременный прием стероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), язвенная болезнь в анамнезе, пожилой возраст, курение, наличие метастазов в толстую кишку в месте перфорации.

Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения препаратом Гефитиниб-Промомед и, как минимум, в течение 3-х месяцев после лечения следует использовать надежные методы контрацепции.

Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

## **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Поскольку во время проведения терапии препаратом Гефитиниб-Промомед могут развиваться такие нежелательные реакции, 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.

## **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг.

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ОПА/АЛ/ПВХ или пленки ПВХ/ПВДХ/ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 таблеток помещают в банку из полиэтилена высокой плотности, укупоренную крышкой навинчиваемой из полипропилена с контролем первого вскрытия или в банку полимерную из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия для лекарственных средств, или в банку полимерную с барьерной горловиной из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой натягиваемой из полиэтилена низкого давления и/или полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия.

Допускается вкладывать в банку пакет-осушитель (силикагель) и/или вату медицинскую гигроскопическую.

Одну банку, 1, 2 или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

## **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

**Держатель регистрационного удостоверения**

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

**Производитель**

Российская Федерация

АО «Биохимик»

Юридический адрес: 430030, Республика Мордовия, г. Саранск,  
ул. Васенко, д. 15А

Адрес места производства: 430030, Республика Мордовия, г. Саранск,  
ул. Васенко, д. 15А

Телефон: +7 (8342) 38 03 68

Электронная почта: biohimic@promomed.pro

Адрес в сети интернет: promomed.ru

**Организация, принимающая претензии потребителей**

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно)

Электронная почта: hot\_line@promomed.pro