Иресса



Код АТХ:

- L01XX31

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Гефитиниб

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

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 (К29-32) - 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 (Е172) - 0.9 мг, железа оксид желтый (Е172) - 0.9 мг, титана диоксид (Е171) - 0.5 мг.

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

Фармакотерапевтическая группа:

- Противоопухолевые средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

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 ≥15 лет назад и выкуривавшие ≤ 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 выявлены мутации 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 гефитиниба 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 α_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 Иресса 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 к применению:

— 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.

Относится к болезням:

- Рак
- Рак легких

Противопоказания:

— 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.

Способ применения и дозы:

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 (≥10%); часто (≥1% - <10%); нечасто (≥0.1% - <1%); редко (≥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.

Передозировка:

Симптомы: увеличение частоты и тяжести некоторых побочных реакций, главным образом, диареи и кожной сыпи.

Лечение: проводят симптоматическую терапию. Антидот не известен.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Применение препарата Иресса противопоказано при беременности и в период лактации.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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 (≥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.

Особые указания и меры предосторожности:

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 развиться 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.

При нарушениях функции почек

Не требуется коррекции дозы Иressы в зависимости от функции почек.

При нарушениях функции печени

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

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

Применение в пожилом возрасте

Не требуется коррекции дозы Иressы в зависимости от возраста пациента.

Применение в детском возрасте

Препарат противопоказан в детском и подростковом возрасте.

Условия хранения:

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

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Iressa