Спрайсел



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Дазатиниб

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 белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с маркировкой "BMS" на одной стороне и "527" - на другой.

	1 таб.
дазатиниб	20 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, гипролоза, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, опадрай белый (титана диоксид, гипромеллоза-6сР, макрогол 400).

60 шт. - флаконы полиэтиленовые* (1) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с маркировкой "BMS" на одной стороне и "528" - на другой.

	1 таб.
дазатиниб	50 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, гипролоза, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, опадрай белый (титана диоксид, гипромеллоза-6сР, макрогол 400).

60 шт. - флаконы полиэтиленовые* (1) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с маркировкой "BMS" на одной стороне и "524" - на другой.

	1 таб.
дазатиниб	70 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, гипролоза, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, опадрай белый (титана диоксид, гипромеллоза-6сР, макрогол 400).

60 шт. - флаконы полиэтиленовые* (1) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой "BMS 100" на одной стороне и "852" - на другой.

	1 таб.
дазатиниб	100 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, гипролоза, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, опадрай белый (титана диоксид, гипромеллоза-6сР, макрогол 400).

30 шт. - флаконы полиэтиленовые* (1) - пачки картонные.

* во флаконы помещен контейнер с осушителем.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат, ингибитор протеинтирозинкиназы.

Дазатиниб ингибирует тирозинкиназу BCR-ABL и тирозинкиназы семейства SRC, а также многие другие онкогенные киназы, включая c-KIT, киназу эфринового (EPH) рецептора и PDGFβ-рецептор. Дазатиниб связывается с активной и неактивной формами фермента BCR-ABL и в субнаномолярных концентрациях (0.6-0.8 нмоль/мл) ингибирует ее.

В условиях in vitro дазатиниб проявляет активность на клеточных моделях лейкоза, как в отношении чувствительных, так и резистентных к иматинибу клеток. Дазатиниб преодолевает резистентность к иматинибу, связанную с гиперэкспрессией BCR-ABL, мутациями домена BCR-ABL киназы, активацией альтернативных механизмов, индуцирующих киназы семейства SRC (LYN, ИСК), а также с гиперэкспрессией гена множественной лекарственной резистентности.

Фармакокинетика

Всасывание

Абсорбция быстрая. C_{max} дазатиниба наблюдается через 0.5-3 ч после приема внутрь. AUC и выведение являются дозозависимыми в диапазоне доз от 25 до 120 мг 2 раза/сут. При приеме однократной дозы 100 мг дазатиниба через 30 мин после приема пищи с высоким содержанием жира отмечается увеличение средней AUC на 14%; после приема пищи с низким содержанием жира - на 21%. Прием пищи не оказывает существенного влияния на всасывание.

Распределение

Кажущийся V_d дазатиниба составляет 2505 л, что свидетельствует о значительном распределении во внесосудистом пространстве. Связывание дазатиниба 96%.

Метаболизм

Изофермент CYP3A4 является основным ферментом, ответственным за метаболизм дазатиниба. После приема внутрь 100 мг [^{14}C]- дазатиниба здоровыми добровольцами, 29% радиоактивности в плазме приходилось на долю неизмененного дазатиниба. Судя по концентрации в плазме и активности in vitro можно предположить, что метаболиты не играют большой роли в фармакологическом действии дазатиниба,

Выведение

Препарат выводится, главным образом, кишечником, преимущественно в виде метаболитов. После однократного приема внутрь [^{14}C]-дазатиниба 4% и 85% радиоактивности выводится почками и кишечником, соответственно, в течение 10 сут. Неизмененный дазатиниб составляет 0.1% и 19% дозы, выводимой почками и кишечником, соответственно, остальная часть дозы представлена метаболитами.

Средний общий терминальный $T_{1/2}$ дазатиниба у пациентов составляет 5-6 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетику дазатиниба изучали у 8 пациентов с умеренными нарушениями функции печени после однократного приема препарата в дозе 50 мг и у 5 пациентов с тяжелым нарушением функции печени после однократного приема препарата в дозе 20 мг в сравнении с фармакокинетикой у здоровых добровольцев после приема препарата в дозе 70 мг. Значения C_{max} и AUC для дазатиниба были ниже на 47% и 8%, соответственно, при умеренном повреждении печени, по сравнению со значениями у здоровых добровольцев. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени снижение значений C_{max} и AUC для дазатиниба достигало 43% и 28%, соответственно.

У пациентов с нарушениями функции почек фармакокинетика дазатиниба не изменяется.

Показания к применению:

— хронический миелолейкоз в хронической фазе, фазе акселерации или фазе лимфоидного или миелоидного бластного криза при резистентности или непереносимости предыдущей терапии, включая иматиниб;

— острый лимфобластный лейкоз с положительной филадельфийской хромосомой при резистентности или непереносимости предыдущей терапии.

Относится к болезням:

- Лейкоз
- Лимфома
- Миелома

Противопоказания:

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

— детский и подростковый возраст до 18 лет;

— повышенная чувствительность к дазатинибу или другим компонентам препарата.

С *осторожностью:* печеночная недостаточность; одновременный прием антикоагулянтов и препаратов, влияющих на функцию тромбоцитов; удлинение интервала QT или риск его удлинения (также при одновременном приеме препаратов, удлиняющих интервал QT); наследственная непереносимость лактозы, недостаточность лактазы или нарушение всасывания глюкозы/галактозы (препарат содержит лактозу 135 мг или 189 мг соответственно суточной дозе Спрайсела в 100 мг или 140 мг), одновременное применение с субстратами изофермента CYP3A4, одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном.

Способ применения и дозы:

Препарат принимают независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком.

При *хронической фазе хронического миелолейкоза* рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг 1 раз/сут утром или вечером.

В *остальных случаях* - 140 мг 1 раз/сут утром или вечером.

Изменение дозы возможно с учетом клинического ответа и переносимости препарата пациентом.

В случае отсутствия гематологического или цитогенетического ответа возможно увеличение дозы препарата при *хронической фазе хронического миелолейкоза* до 140 мг 1 раз/сут, при *далеко зашедшем хроническом миелолейкозе (фаза акселерации или бластного криза) и остром лимбофластном лейкозе с положительной филадельфийской хромосомой* - до 180 мг 1 раз/сут.

Рекомендации по коррекции дозы препарата вследствие побочных эффектов

Миелосупрессия

При миелосупрессии следует уменьшить дозу, прервать терапию или отменить ее. В случае необходимости следует провести трансфузию тромбоцитарной или эритроцитарной массы. При устойчивой миелосупрессии возможно применение гемопоэтических факторов роста.

Хроническая фаза хронического миелолейкоза (начальная доза 100 мг 1 раз/сут)

При абсолютном числе нейтрофилов < 0.5×10^9/л или числе тромбоцитов < 50×10^9/л:

1. Сделать перерыв в лечении препаратом Спрайсел до достижения абсолютного числа нейтрофилов ≥ 1×10^9/л и числа тромбоцитов ≥ 50×10^9/л.

2. Возобновить терапию в прежней дозе.

3. При количестве тромбоцитов < 25×10^9/л или абсолютном числе нейтрофилов < 0.5×10^9/л, наблюдающихся более 7 дней - сделать перерыв в лечении и после достижения исходных показателей, терапию возобновить в сниженной дозе 80 мг 1 раз/сут (второй эпизод) или прекратить лечение (третий эпизод).

Хронический миелолейкоз (в фазе акселерации или бластного криза) и остром лимбофластном лейкозе с положительной филадельфийской хромосомой (начальная доза 140 мг 1 раз/сут)

При абсолютном числе нейтрофилов < 0.5×10^9/л или числе тромбоцитов < 10×10^9/л:

1. Установить, обусловлена ли цитопения лейкозом (аспирация или биопсия костного мозга).

2. Если цитопения не связана с лейкозом, лечение следует прервать до достижения абсолютного числа нейтрофилов ≥ 1×10^9/л и числа тромбоцитов ≥ 20×10^9/л и возобновить терапию в прежней дозе.

3. В случае рецидива цитопении следует снова убедиться в природе цитопении и возобновить терапию в сниженной дозе 100 мг 1 раз/сут (второй эпизод) или 80 мг 1 раз/сут (третий эпизод).

4. Если возникшая цитопения связана с лейкозом, следует рассмотреть вопрос об увеличении дозы до 180 мг 1 раз/сут.

При развитии тяжелых негематологических побочных эффектов лечение приостанавливают до исчезновения симптоматики побочного эффекта или до улучшения состояния пациента. Лечение можно возобновить в сниженной дозе.

Почечный клиренс дазатиниба и его метаболитов составляет <4%, поэтому коррекции дозы при **нарушенной функции почек** не требуется.

Дазатиниб метаболизируется главным образом печенью, поэтому препарат следует использовать с осторожностью у **пациентов с нарушением функции печени умеренной и тяжелой степени.**

Клинически значимых различий в фармакокинетике у **пожилых пациентов** не выявлено, поэтому коррекция дозы не требуется.

Побочное действие:

У большинства пациентов побочные явления были преходящими, лечение препаратом Спрайсел было прекращено из-за побочных реакций у 9% пациентов в хронической фазе хронического миелолейкоза, у 10% - в фазе акселерации хронического миелолейкоза, у 15% - в фазе миелоидного бластного криза хронического миелолейкоза и у 8% - в фазе лимфоидного бластного криза хронического миелолейкоза или острого лимфобластного лейкоза с положительной филадельфийской хромосомой. В ходе исследований по оптимизации дозы у пациентов с хронической фазой хронического миелолейкоза прерывание терапии препаратом Спрайсел реже было связано с побочными реакциями при приеме в дозе 100 мг 1 раз/сут, чем при приеме в дозах 70 мг 2 раза/сут (4% и 12% соответственно).

Наиболее часто наблюдались следующие побочные эффекты (у более 20% пациентов): задержка жидкости, диарея, головная боль, кожная сыпь, тошнота, кровоизлияние, усталость, одышка, миалгия, инфекционные осложнения, рвота, кашель, боль в животе, лихорадка, фебрильная нейтропения, обусловленная дазатинибом (5%).

Частота возникновения побочных эффектов приведена в соответствии со шкалой: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000).

Инфекции и инвазии: очень часто - инфекции (в т.ч. бактериальные, вирусные, грибковые), пневмония (в т.ч. бактериальная, вирусная и грибковая), инфекции верхних дыхательных путей, герпетические инфекции, энтероколит, сепсис (в т.ч. с летальным исходом).

Со стороны кроветворной системы: часто - фебрильная нейтропения, панцитопения; редко - эритробластопения.

Со стороны иммунной системы: нечасто - реакции гиперчувствительности (в т.ч. узловатая эритема).

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: очень часто - головная боль; часто - бессонница, депрессия, невропатия (включая периферическую невропатию), головокружение, извращение вкуса, сонливость; нечасто - беспокойство, эмоциональная лабильность, психоз, снижение либидо, мозговые кровоизлияния, тремор, обморок, амнезия; редко - судороги, нарушение мозгового кровообращения (инсульт), преходящее нарушение мозгового кровообращения.

Со стороны органа зрения: часто - нарушение зрения, сухость глаз; нечасто - конъюнктивит.

Со стороны органа слуха: часто - шум в ушах; нечасто - вертиго.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто - кровотечения; часто - приливы, повышение АД, перикардиальный выпот, аритмия (включая тахикардию), застойная сердечная недостаточность/дисфункция миокарда, учащенное сердцебиение; нечасто - удлинение интервала QT на ЭКГ, стенокардия, кардиомегалия, снижение АД, тромбофлебит, перикардит, желудочковая аритмия (включая желудочковую тахикардию), инфаркт миокарда; редко - легочное сердце, миокардит, острый коронарный синдром, мраморность кожи.

Со стороны дыхательной системы: очень часто - плевральный выпот, одышка, кашель; часто - легочные инфильтраты, отек легких, пневмонит, легочная гипертензия; нечасто - бронхиальная астма, бронхоспазм; редко - острый респираторный дистресс-синдром.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - диарея, тошнота, рвота, боль в животе; часто - нарушение, аппетита, воспаление слизистых оболочек (включая мукозит/стоматит), желудочно-кишечные кровотечения, диспепсия, вздутие живота, запоры, гастрит, поражение слизистой оболочки рта, колит (включая нейтропенический колит), анорексия; нечасто - дисфагия, асцит, анальные трещины, язвы верхних отделов ЖКТ, панкреатит, эзофагит, холестаз, холецистит, гепатит.

Со стороны кожных покровов: очень часто - кожная сыпь; часто - зуд, угри, алопеция, сухость кожи, гипергидроз,

крапивница, дерматит (включая экзему); нечасто - кожные язвы, буллезный дерматоз, нарушения пигментации, поражения ногтей, фотосенсибилизация, острый фебрильный нейтрофильный дерматоз, панникулит, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто - мышечно-скелетная боль; часто - артралгия, миозит, мышечная слабость, скелетно-мышечная скованность; нечасто - увеличение активности креатинфосфокиназы в крови, рабдомиолиз; редко - тендинит.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто - почечная недостаточность, учащенное мочеиспускание, протеинурия.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто - гинекомастия, нарушения менструального цикла.

Прочие: очень часто - задержка жидкости, локализованные отеки подкожной клетчатки различной локализации, отек языка, отек губ, отек конъюнктивы, усталость, повышение температуры; часто - астения, боль, боль в груди, распространенный отек, озноб, гиперурикемия; нечасто - недомогание, непереносимость высоких и низких температур, синдром лизиса опухоли, гипоальбуминемия.

Кроме того, при применении препарата получена информация о следующих явлениях, частота которых не установлена, и связь их с применением препарата не доказана.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: фибрилляция предсердий/трепетание предсердий, тромбоз/эмболия (в т.ч. - легочная эмболия, тромбоз глубоких вен).

Со стороны дыхательной системы: интерстициальная пневмония.

Со стороны пищеварительной системы: желудочно-кишечное кровотечение с летальным исходом.

Изменения лабораторных показателей: тромбоцитопения, анемия и нейтропения 3 или 4 степени, особенно у пациентов с далеко зашедшей фазой хронического миелолейкоза или острым лимфобластным лейкозом с положительной филадельфийской хромосомой; гипокалиемия, гипокальциемия; повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), гипербилирубинемия и/или креатинина в сыворотке крови.

Передозировка:

Передозировка препарата Спрайсел зарегистрирована у двух пациентов, принимавших в течение одной недели по 280 мг/сут, что привело к значительному снижению числа тромбоцитов.

В случае передозировки требуется тщательное наблюдение за пациентами с целью контроля степени миелосупрессии; при необходимости - симптоматическая терапия.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Пациентам во время лечения и как минимум в течение 3 мес после необходимо использовать надежные методы контрацепции. Если беременность наступила во время лечения препаратом Спрайсел, а также, если стало известно, что препарат использовался при беременности, следует немедленно проинформировать пациентку о возможном риске для плода.

Неизвестно, проникаете ли дазатиниб в грудное молоко. На время лечения препаратом Спрайсел кормление грудью следует прекратить.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Препараты, которые могут повышать концентрацию дазатиниба в плазме крови

Дазатиниб является субстратом изофермента CYP3A4. Ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин, ритонавир, атазанавир, индинавир, нелфинавир, саквинавир, телитромицин, грейпфрутовый сок) могут повышать концентрацию дазатиниба в плазме крови, поэтому следует избегать их совместного применения с дазатинибом. Пациенты, у которых не удается избежать системного приема мощного ингибитора изофермента CYP3A4, должны находиться под тщательным наблюдением для своевременного выявления признаков токсичности.

Препараты, которые могут понижать концентрацию дазатиниба в плазме крови

Индукторы изофермента CYP3A4 могут снижать концентрацию дазатиниба в плазме. Следует избегать совместного применения мощных индукторов изофермента CYP3A4 с дазатинибом. Пациентам, принимающим индукторы изофермента CYP3A4 (например, дексаметазон, фенитоин, карбамазепин; рифампицин, фенобарбитал или препараты

зверобоя продырявленного), вместо этих препаратов следует назначать препараты, не обладающие (или обладающие в минимальной степени) способностью индуцировать этот изофермент.

Антациды (препараты, содержащие алюминия гидроксид/магния гидроксид) рекомендуется принимать не менее чем за 2 ч до или через 2 ч после приема дазатиниба.

Длительное подавление секреции кислоты желудочного сока блокаторами гистаминовых H_2-рецепторов и ингибиторами протонной помпы (например, фамотидином и омепразолом) может приводить к снижению концентрации дазатиниба. Совместное применение этих препаратов и дазатиниба не рекомендуется. В качестве их альтернативы можно использовать антациды.

Влияние дазатиниба на другие лекарственные препараты

Дазатиниб является ингибитором изофермента CYP3A4, поэтому его совместное применение с субстратами изофермента CYP3A4 может усилить действие данного субстрата. Субстраты изофермента CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном, такие как алфентанил, астемизол, терфенадин, цизаприд, циклоспорин, фентанил, пимозид, хинидин, сиролимус, такролимус и алкалоиды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин) следует использовать с осторожностью у пациентов, получающих дазатиниб.

Особые указания и меры предосторожности:

Внимание! В упаковку препарата помещен контейнер с осушителем, на который нанесены рисунок и предупредительная надпись - Do not eat. Contents: Silica Gel - Не есть. Содержание: Силикагель. Осушитель предназначен для защиты препарата от влаги. Контейнер с осушителем не вскрывать; содержимое контейнера не принимать внутрь.

Угнетение костномозгового кроветворения

При лечении препаратом Спрайсел возможны тяжелые (3 и 4 степени по классификации NCI CTC) тромбоцитопения, анемия и нейтропения. Чаще данные реакции регистрируются у пациентов с далеко зашедшей фазой хронического миелолейкоза или острым лимфобластным лейкозом с положительной филадельфийской хромосомой, чем у пациентов с хронической фазой хронического миелолейкоза. Полный клинический анализ крови следует проводить еженедельно первые 2 месяца лечения, а затем ежемесячно или чаще, по клиническим показаниям. Угнетение костномозгового кроветворения обычно обратимо и проходит при временной отмене или снижении дозы Спрайсела.

Кровотечения

Большинство случаев кровотечений на фоне применения препарата были связаны с тяжелой тромбоцитопенией. Тяжелые кровоизлияния в головной мозг, включая фатальные, зарегистрированы у менее 1% пациентов, получавших Спрайсел. Тяжелые желудочно-кишечные кровотечения отмечены у 4% пациентов; обычно требовалась временная отмена препарата и гемотрансфузий. Другие тяжелые кровотечения зарегистрированы у 2% пациентов.

Задержка жидкости

При приеме Спрайсела может наблюдаться задержка жидкости. Задержка жидкости тяжелой степени была зарегистрирована у 10% пациентов, включая выраженный плевральный и перикардиальный выпот у 7% и 1% пациентов, соответственно. Выраженный асцит и генерализованный отек развились у менее 1% пациентов. У 1% пациентов зарегистрирован тяжелый отек легких. При появлении одышки или сухого кашля необходим рентгенологический контроль органов грудной клетки. Задержка жидкости обычно купируется при применении поддерживающей терапии с включением диуретиков или короткого курса ГКС. При выраженном плевральном выпоте требовались оксигенотерапия и торакоцентез.

Удлинение интервала QT

Дазатиниб следует применять с осторожностью у пациентов с удлиненным интервалом QTc или с риском его удлинения (при гипокалиемии, гипомагниемии, врожденном синдроме удлиненного интервала QT, при терапии антиаритмическими и другими препаратами, способными удлинять интервал QT, при предшествующей терапии высокими дозами антрациклинов). До назначения Спрайсела следует провести коррекцию гипокалиемии и гипомагниемии.

Содержание лактозы

Препарат Спрайсел содержит лактозу: в суточной дозе 100 мг - 135 мг лактозы и в суточной дозе 140 мг - 189 мг лактозы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследований по влиянию препарата на способность к вождению и управлению техникой не проводилось. Если больной отмечает связанные с лечением симптомы, такие как головокружение и нарушения зрения, влияющие на его способность к концентрации и быстроту реакции, рекомендуется отказаться от управления автомобилем и выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и

быстроты психомоторных реакций.

При нарушениях функции почек

Почечный клиренс дазатиниба и его метаболитов составляет <4%, поэтому коррекции дозы при **нарушенной функции почек** не требуется.

При нарушениях функции печени

Дазатиниб метаболизируется главным образом печенью, поэтому препарат следует использовать с осторожностью у **пациентов с нарушением функции печени умеренной и тяжелой степени.**

Применение в пожилом возрасте

Клинически значимых различий в фармакокинетике у **пожилых пациентов** не выявлено, поэтому коррекция дозы не требуется.

Применение в детском возрасте

Противопоказание: детский и подростковый возраст до 18 лет.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 15° до 30°С.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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