МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ИРЕССА® (IRESSA)
наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Иресса®

Международное непатентованное название: гефитиниб (gefitinib)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит:

активное вещество: гефитиниб 250 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 163,5 мг, целлюлоза микрокристаллическая 50,0 мг, кроскармеллоза натрия 20,0 мг, повидон (K29-32) 10,0 мг, натрия лаурилсульфат 1,5 мг, магния стеарат 5,0 мг;

состав плёночной оболочки: гипромеллоза 7,65 мг, макрогол 300 1,5 мг, краситель железа оксид красный E172 0,9 мг, краситель железа оксид желтый E172 0,9 мг, титана диоксид E171 0,5 мг.

Описание

Круглые, двояковыпуклые таблетки коричневого цвета, покрытые плёночной оболочкой, на одной стороне таблетки гравировка “IRESSA” и “250”. На изломе таблетки ядро белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство – протеинтирозинкиназы ингибитор

Код АТХ: L01XX31

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.

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-распространённым или метастатическим немелкоклеточным раком лёгкого.

Показано, что Иресса®, в сравнении с доцетакселом, обеспечивает сходную общую выживаемость, более благоприятный профиль переносимости и превосходящее качество жизни у ранее леченых пациентов с распространённым немелкоклеточным раком лёгкого.

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

После приема внутрь, всасывание происходит относительно медленно. Равновесная концентрация достигается после приема 7-10 доз. Регулярное назначение 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 часов. 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%.

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%.

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 – О-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.

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

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

На фоне ежедневного приёма препарата Иресса® 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 4 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 препарата Иресса® 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 в первой линии терапии.

Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого, рефрактерный к режимам химиотерапии, содержащим производные платины.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к гефитинибу или другим компонентам препарата.

Беременность и период лактации.

Детский и подростковый возраст (безопасность и эффективность у данной группы пациентов не оценена).

С осторожностью: при идиопатическом фиброзе легких, интерстициальной пневмонии, пневмокониозе, постлучевой пневмонии, лекарственной пневмонии (отмечен повышенный уровень смертности от этих заболеваний на фоне лечения препаратом Иресса®); при слабом и умеренном повышении активности "печеночных" трансаминаз и уровня билирубина.

Способ применения и дозы

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

Таблетка также может быть диспергирована 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 минут) и тут же выпить полученную суспензию. Налить ещё половину стакана воды, ополаскивая стенки и выпить полученную суспензию. Суспензию препарата Иресса® можно также назначать через назо-гастральный зонд.

Не требуется коррекции дозы препарата Иресса® 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 Иресса® в дозе 250 мг/сутки.

Побочные эффекты

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 серьёзные 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 органов пищеварения: 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 органов зрения: часто - конъюнктивит, блефарит, ксерофтальмия (в основном, слабой степени выраженности); нечасто – обратимая эрозия роговицы, нарушение роста ресниц.

Со стороны органов дыхания: часто – интерстициальная пневмония (3-4 степени токсичности, вплоть до летального исхода).

Со стороны мочевыводящей системы: часто – бессимптомное повышение уровня креатинина в крови, протеинурия.

Со стороны кожи и кожных покровов: очень часто – сыпь (пустулезная), зуд, сухость кожи, включая образование трещин на фоне эритемы; часто – изменения ногтей, алопеция; редко – буллёзные изменения кожи, включая токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона и мультиформная экссудативная эритема, кожный васкулит.

Аллергические реакции: нечасто – ангионевротический отек, крапивница

Прочие: очень часто – астения (преимущественно слабой степени выраженности), часто – пирексия.

Передозировка

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия

Совместное назначение гефитиниба и рифампицина (мощный индуктор изофермента CYP3A4) приводит к уменьшению средних значений «площади под кривой» (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, так как нежелательные явления зависят от дозы и концентрации.

Одновременное назначение 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 винорельбина возможно усиление нейтропенического действия винорельбина.

Лекарственные средства, 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

При решении вопроса о назначении препарата Иресса® в первой линии терапии местнораспространенного или метастатического НМРЛ 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, приём 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 (НМРЛ) < 6 месяцев, интерстициальная пневмония в анамнезе, пожилой возраст (> 55 лет), сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания.

На фоне приёма 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.

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

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 управлять автомобилем и другими 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.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой по 250 мг. По 10 таблеток в блистер из ПВХ/алюминия, по 3 блистера в пакет из алюминиевой фольги. Пакет вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

При температуре не выше 30^0C в оригинальной упаковке. Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

4 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Фирма-производитель

АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания

Силк Роуд Бизнес Парк, Макклсфилд, Чешир, SK10 2NA, Великобритания.

Дальнейшая информация предоставляется по требованию:

Представительство АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, в г. Москве

и ООО АстраЗенека Фармасьютикалз

125284 Москва, ул. Беговая д.3 стр. 1.

тел.: (495) 799 56 99, факс: (495) 799 56 98

Иресса (IRESSA) – торговая марка, собственность компании АстраЗенека

Менеджер по регистрации лекарственных препаратов

подпись

Снегирёва П.Б

ФИО