

УТВЕРЖДЕНА
Приказами председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 27 июля 2017 г.
№ N009601, N009604

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Тарцева

Торговое название

Тарцева

Международное непатентованное название

Эрлотиниб

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг, 150 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество – эрлотиниба гидрохлорид 109,29 мг или 163,93 мг
вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, натрия крахмала гликолят, магния стеарат, натрия лаурилсульфат.

*оболочка**: гипромеллоза, гидроксипропилцеллюлоза, титана диоксид Е 171, макрогол 400.

** также может быть использована готовая смесь для пленочного покрытия (например, Opadry White Y-5-7068, включающая гидроксипропилметилцеллюлозу 40% (ЕФ*), гидроксипропилцеллюлозу 30% (ЕФ*), макрогол 400 10% (ЕФ*), титана диоксид 10% (ЕФ*)). В качестве растворителя для смеси используется вода очищенная (ЕФ*), которая полностью испаряется в процессе.*

Описание

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой от белого до желтоватого цвета, с гравировкой «Т 100» на одной стороне (для дозировки 100 мг).

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой от белого до желтоватого цвета, с гравировкой «Т 150» на одной стороне (для дозировки 150 мг).

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевые препараты другие. Ингибиторы протеинкиназы. Эрлотиниб.

Код АТХ L01XE03

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция

После приема внутрь таблетки максимальная концентрация эрлотиниба (Стар) в плазме крови достигается приблизительно через 4 часа. Согласно данным исследования, у здоровых добровольцев биодоступность эрлотиниба составляет 59 %. Употребление пищи может повышать биодоступность эрлотиниба.

Распределение

Объем распределения составляет 232 л. Эрлотиниб накапливается в опухолевой ткани. В образцах опухолевой ткани на 9-й день лечения 4 пациентов (3 пациента с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и 1 пациент с раком гортани), получавших препарат Тарцева в дозе 150 мг, средняя концентрация эрлотиниба равнялась 1185 нг/г ткани. Это составляет 63 % максимальной концентрации в плазме крови в равновесном состоянии (диапазон 5-161 %). Концентрация основных активных метаболитов в ткани опухоли — в среднем, составляет 160 нг/г, что отвечает 113 % максимальной концентрации в плазме крови в равновесном состоянии (диапазон 88-130 %). Связывание эрлотиниба с белками плазмы крови - альбумином и альфа-1 кислым гликопротеином - составляет 95 %.

Метаболизм

Эрлотиниб метаболизируется в печени при участии системы цитохрома P450, в первую очередь, CYP3A4, и в меньшей степени - CYP1A2. Внепеченочный метаболизм посредством CYP3A4 в кишечнике, CYP1A1 в легких и CYP1B1 в опухолевой ткани также имеет значение в метаболическом клиренсе эрлотиниба. Метаболизм происходит тремя путями: 1) O-диметилирование одной из боковых или обеих цепей с последующим окислением до карбоновых кислот; 2) окисление ацетиленовой части молекулы с последующим гидролизом до арилкарбоновой кислоты; и 3) ароматическое гидроксильное фенилацетиленовой части молекулы. Первичные метаболиты эрлотиниба, OSI-420 и OSI-413, образуются в результате O-диметилирования одной из боковых цепей и обладают активностью, сравнимой с эрлотинибом. Они присутствуют в плазме в концентрациях, которые составляют < 10 % концентрации эрлотиниба; их фармакокинетика аналогична фармакокинетике эрлотиниба.

Выведение

Метаболиты и следовые количества эрлотиниба выводятся, преимущественно, с каловыми массами (> 90 %), почками выводится небольшое количество (приблизительно 9 %) введенной дозы. Менее 2 %

пероральной дозы выводится из организма в виде исходного вещества. Среднее значение клиренса - 4,47 л/ч. Средний период полувыведения $T_{1/2}$ - 36,2 ч. Поэтому для достижения равновесной концентрации требуется 7-8 дней. Не выявлено связи между клиренсом, возрастом, массой тела, полом и расой больного. Снижение клиренса эрлотиниба отмечено при повышении концентрации общего билирубина и альфа-1 кислого гликопротеина, а его повышение - у курильщиков.

Активным курильщикам следует рекомендовать бросить курить при приеме препарата Тарцева, так как концентрации препарата в плазме в противном случае могут снизиться.

Совместное введение гемцитабина на плазменный клиренс эрлотиниба не влияет.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Специальные исследования у детей и пожилых пациентов не проводились.

Нарушение функции печени. Экспозиция эрлотиниба одинакова у пациентов с печеночной недостаточностью средней тяжести (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) и пациентов с нормальной функцией печени, включая пациентов с первичным раком печени и метастазами в печень. Фармакокинетика эрлотиниба у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалась.

Нарушение функции почек. Клинические исследования у пациентов с нарушением функции почек не проводились.

Фармакодинамика

Эрлотиниб представляет собой мощный ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста HER1/EGFR. Экспрессия HER1/EGFR наблюдается на поверхности как нормальных, так и опухолевых клеток. Торможение процесса внутриклеточного фосфорилирования HER1/EGFR останавливает рост линий опухолевых клеток и/или приводит к их гибели. Применение препарата Тарцева при раке легкого и поджелудочной железы улучшает показатели общего ответа и безрецидивной выживаемости больных.

Показания к применению

- местно-распространённый или метастазирующий немелкоклеточный рак лёгкого с активной мутацией EGFR в качестве химиотерапии первой линии
- местно-распространённый или метастазирующий немелкоклеточный рак лёгкого в качестве монотерапии для поддерживающего лечения пациентов, у которых нет прогрессии заболевания после химиотерапии первой линии
- местно-распространённый или метастазирующий немелкоклеточный рак легкого после, как минимум, одного неэффективного курса химиотерапии. При назначении препарата Тарцева необходимо принимать во внимание факторы, связанные с длительной выживаемостью. Не наблюдалось

преимущества по показателю выживаемости или другим клинически значимым эффектам у пациентов с EGFR-отрицательным статусом опухоли (по данным иммуно-гистохимического исследования).

– метастазирующий рак поджелудочной железы в комбинации с гемцитабином.

При назначении препарата Тарцева необходимо принимать во внимание факторы, связанные с длительной выживаемостью. Не наблюдалось преимущества по показателю выживаемости у пациентов с местно-распространенной формой заболевания.

Способ применения и дозы

Лечение препаратом Тарцева должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

Препарат Тарцева принимают внутрь, один раз в сутки, не менее чем за час или через два часа после приёма пищи, запивая большим количеством воды.

Немелкоклеточный рак легкого

У пациентов с местно-распространённым или метастазирующим немелкоклеточным раком лёгкого, не получавшим химиотерапию ранее, перед началом терапии Тарцевой следует провести исследования на наличие мутаций в гене EGFR.

Рекомендуемая доза – 150 мг ежедневно, длительно.

Рак поджелудочной железы

Рекомендуемая доза – 100 мг ежедневно, длительно в комбинации с гемцитабином (см. также инструкцию гемцитабина). Если у пациентов на протяжении первых 4 – 8 недель лечения не появляется кожная сыпь, следует пересмотреть дальнейшее лечение препаратом.

При необходимости коррекции дозу препарата необходимо снижать постепенно по 50 мг. При одновременном применении препарата Тарцева с субстратами и модуляторами CYP3A4 может возникнуть необходимость в коррекции дозы.

Особые указания по дозированию

Нарушение функции печени. Хотя экспозиция эрлотиниба пациентов с печеночной недостаточностью средней тяжести (7-9 баллов по Чайлд-Пью) и пациентов с нормальной функцией печени одинакова, препарат пациентам с нарушением функции печени назначают с осторожностью. При развитии тяжелых побочных эффектов следует уменьшить дозу или прервать лечение. Эффективность и безопасность эрлотиниба у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (показатели АсАТ и АлАТ превышают верхнюю границу нормы в 5 раз) не установлена, поэтому таким пациентам назначение препарата не рекомендуется.

Нарушение функции почек. Безопасность и эффективность эрлотиниба у пациентов с нарушением функции почек (концентрация креатинина в плазме крови > 1,5 верхней границы нормы) не изучали. Коррекция дозы эрлотиниба у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести

не рекомендуется. Применение препарата Тарцева у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью не рекомендуется.

Детский возраст. Безопасность и эффективность препарата у пациентов в возрасте до 18 лет не изучались.

Курение снижает экспозицию эрлотиниба на 50–60 %. Максимально переносимая доза препарата Тарцева у курящих пациентов с НМРЛ, составляет 300 мг. Эффективность и продолжительная безопасность приема в дозе, превышающей рекомендуемую начальную дозу, у пациентов, продолжающих курить, не установлена. Таким образом, лицам, продолжающим курить, рекомендуется воздержаться от курения, поскольку концентрация эрлотиниба в плазме крови у курильщиков снижена по сравнению с таковой у некурящих пациентов.

Побочные действия

НМРЛ (Тарцева в монотерапии):

В рандомизированном двойном слепом исследовании (BR.21; препарат Тарцева назначался во второй линии терапии) частыми побочными эффектами были сыпь (75 %) и диарея (54 %). Большинство нежелательных эффектов были 1/2 степени тяжести и не требовали вмешательств. Сыпь и диарею 3/4 степени тяжести отмечали у 9 % и 6 % пациентов, получавших препарат Тарцева, прекращения терапии потребовалось у 1 %, коррекция дозы - у 6 % и 1 % пациентов, соответственно. В исследовании BR.21 среднее время до возникновения сыпи составило 8 дней, до начала диареи - 12 дней.

Нежелательные явления со стороны кожи проявлялись в виде эритематозной и папулопустулезной сыпи легкой или средней степени тяжести, возникающей или ухудшающейся на участках кожи, подверженных воздействию солнечных лучей. Для защиты от солнца рекомендуется носить защитную одежду и/или использовать средства с защитой от солнца (например, содержащие минералы).

В базовом исследовании BR.21 побочные реакции возникали чаще ($\geq 3\%$) у пациентов, принимавших препарат Тарцева, чем у пациентов, получавших плацебо, и у $< 10\%$ пациентов в группе препарата Тарцева. Данные о наблюдавшихся побочных реакциях обобщены по Оценочной шкале общих критериев токсичности Национального института исследования рака в Таблице 1.

Для описания частоты побочных реакций используются следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), включая отдельные сообщения о побочных реакциях.

В каждой группе побочные реакции представлены в порядке уменьшения значимости.

Таблица 1: Частые нежелательные явления в исследовании BR.21

	Эрлотиниб N = 485			Плацебо N = 242		
	Любая степень	3	4	Любая степень	3	4
Оценочная шкала общих критериев токсичности Национального института исследования рака						
Предпочтительный термин по MedDRA	%	%	%	%	%	%
Всего пациентов с какой-либо ПР	99	40	22	96	36	22
<i>Инфекции и инвазии</i> Инфекция *	24	4	0	15	2	0
<i>Нарушения метаболизма и</i> Анорексия	52	8	1	38	5	< 1
<i>Нарушения со стороны органа</i> Сухой кератоконъюнктивит Конъюнктивит	12 12	0 < 1	0 0	3 2	0 < 1	0 0
<i>Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения</i> Одышка Кашель	41 33	17 4	11 0	35 29	15 2	11 0
<i>Желудочно-кишечные</i> Диарея ** Тошнота Рвота Стоматит Боль в животе	54 33 23 17 11	6 3 2 < 1 2	< 1 0 < 1 0 < 1	18 24 19 3 7	< 1 2 2 0 1	0 0 0 0 < 1
<i>Заболевания кожи и подкожной клетчатки</i> Сыпь *** Зуд Сухая кожа	75 13 12	8 < 1 0	< 1 0 0	17 5 4	0 0 0	0 0 0
<i>Общие расстройства и состояние в месте введения</i> Усталость	52	14	4	45	16	4

* Тяжелые инфекции, с нейтропенией или без нее, включают в себя пневмонию, сепсис, и целлюлит.

** Может привести к обезвоживанию, гипокалиемии и почечной недостаточности.

*** Сыпь включала в себя угревидный дерматит.

В двух других двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях III фазы BO18192 (SATURN) и BO25460 (IUNO) препарат Тарцева назначался в поддерживающей терапии после стандартной химиотерапии первой линии. В исследования были включены 1532 пациента с распространенным рецидивирующим или метастатическим немелкоклеточным раком легкого после стандартной химиотерапии первой

линии препаратами платины, новых сообщений касательно безопасности не выявлено.

Наиболее частыми побочными реакциями в исследованиях VO18192 и VO25460 были сыпь и диарея (см. Таблицу 2). Сыпь или диарея IV степени тяжести в исследованиях не наблюдались. Сыпь и диарея привели к прекращению терапии у 1 % и < 1 %, соответственно, в исследовании VO18192, в то время как в исследовании VO25460 прекращения терапии не потребовалось. Коррекция дозы (прекращение терапии или снижение дозы) в связи с сыпью и диареей потребовалась у 8,3 % и 3 % пациентов соответственно, в исследовании VO18192 и у 5,6 % и 2,8 % пациентов, соответственно, в исследовании VO25460.

Таблица 2: Частые нежелательные явления в исследовании BR.21

	VO18192 (SATURN)*		VO25460 (IUNO)*	
	Тарцева N=433	Плацебо N=445	Тарцева N=322	Плацебо N=319
	%	%	%	%
Сыпь, все степени тяжести	49.2	5.8	39.4	10.0
Степень тяжести III	6.0	0	5.0	1.6
Диарея, все степени тяжести	20.3	4.5	24.2	4.4
Степень тяжести III	1.8	0	2.5	0.3

* В популяции, где оценивалась безопасность препарата

В открытом рандомизированном исследовании III фазы ML20650 с участием 154 пациентов, была проведена оценка безопасности препарата Тарцева для первой линии лечения 75 пациентов с НМРЛ с активирующими мутациями в гене EGFR; у наблюдаемых пациентов новых сигналов безопасности препарата не выявлено.

Наиболее частыми побочными реакциями в исследовании ML20650 были сыпь и диарея (различной степени тяжести, 80 % и 57 %, соответственно), большинство из которых — 1/2 степени тяжести, не требующие вмешательств. Сыпь и диарею 3 степени тяжести отмечали у 9 % и 4 % пациентов, соответственно. Сыпь и диарея 4 степени не выявлены. Сыпь и диарея привели к прекращению терапии у 1 % больных. Коррекция дозы (прерывание терапии или снижение дозы) в связи с сыпью и диареей требовалась у 11 % и у 7 % пациентов, соответственно.

Рак поджелудочной железы (Тарцева + гемцитабин)

В базовом исследовании РА.3 наиболее частыми побочными эффектами у пациентов с раком поджелудочной железы, получавших препарат Тарцева в дозе 100 мг в комбинации с гемцитабином, были слабость, сыпь и диарея. В

группе пациентов, получавших препарат Тарцева + гемцитабин, сыпь и диарею 3/4 степени тяжести отмечали у 5 % пациентов. Среднее время до возникновения сыпи составило 10 дней, до начала диареи — 15 дней. Снижение дозы потребовалось у 2 % пациентов, прекращение терапии у до 1 % пациентов.

В базовом исследовании РА.3 побочные реакции возникали чаще (> 3 %) у пациентов, получавших лечение препаратом Тарцева 100 мг в комбинации с гемцитабином, чем у пациентов, получавших плацебо в комбинации с гемцитабином, и, по меньшей мере, у 10 % пациентов в группе применения препарата Тарцева 100 мг плюс гемцитабин. Данные о побочных реакциях обобщены по Оценочной шкале общих критериев токсичности Национального института исследования рака в Таблице 3.

Для описания частоты побочных реакций используются следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), включая отдельные сообщения о побочных реакциях.

В каждой группе побочные реакции представлены в порядке уменьшения значимости.

Таблица 3: Очень частые нежелательные реакции, наблюдавшиеся в исследовании РА.3 (когорта 100 мг)

	Эрлотиниб N = 259			Плацебо N = 256		
	Любая степень	3	4	Любая степень	3	4
Оценочная шкала общих критериев токсичности Национального института исследования рака						
Предпочтительный термин по MedDRA	%	%	%	%	%	%
Всего пациентов с какой-либо ПР	99	48	22	97	48	16
<i>Инфекции и инвазии</i>						
Инфекция *	31	3	< 1	24	6	< 1
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>						
Снижение веса	39	2	0	29	< 1	0
<i>Психические расстройства</i>						
Депрессия	19	2	0	14	< 1	0
<i>Расстройства нервной системы</i>						
Нейропатия	13	1	< 1	10	< 1	0
Головная боль	15	< 1	0	10	0	0
<i>Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки, и средостения</i>						
Кашель	16	0	0	11	0	0
<i>Желудочно-кишечные расстройства</i>						
Диарея **	48	5	< 1	36	2	0

Стоматит	22	< 1	0	12	0	0
Диспепсия	17	< 1	0	13	< 1	0
Метеоризм	13	0	0	9	< 1	0
<i>Заболевания кожи и подкожной клетчатки</i>						
Сыпь ***	69	5	0	30	1	0
Алопеция	14	0	0	11	0	0
<i>Общие расстройства и состояние в месте введения препарата</i>						
Утомление	73	14	2	70	13	2
Лихорадка	36	3	0	30	4	0
Дрожь	12	0	0	9	0	0

* Тяжелые инфекции, с нейтропенией или без нее, включают в себя пневмонию, сепсис, и целлюлит.

** Может привести к обезвоживанию, гипокалиемии и почечной недостаточности.

*** Сыпь включала в себя угревидный дерматит.

Другие наблюдения:

Безопасность препарата Тарцева оценивали на основе данных, полученных при наблюдении более 1500 пациентов, получавших минимум 1 дозу препарата Тарцева 150 мг в режиме монотерапии, и более 300 пациентов, получавших препарат Тарцева в дозе 100 или 150 мг в комбинации с гемцитабином.

Перечисленные ниже побочные реакции наблюдались у пациентов, получавших препарат Тарцева в монотерапии, и у пациентов, которые получали препарат Тарцева одновременно с химиотерапией.

Наиболее распространенные побочные реакции, отмеченные в рамках проведения исследований BR 21 и PA 3, представлены в Таблицах 1 и 3, другие побочные реакции, в том числе из других исследований, обобщены в Таблице 4.

В каждой группе побочные реакции представлены в порядке уменьшения значимости.

Таблица 4: Сводная информация по побочным эффектам, разбитая по группам частоты возникновения

Система органов	Очень часто (>1/10)	Часто (>1/100 to < 1/10)	Нечасто (от > 1/1,000 до < 1/100)	Редко (от > 1/10,000 до <1/1,000)	Очень редко (< 1/10,000)
Нарушения со стороны органов зрения		Кератит Конъюнктивит ¹	Изменение ресниц ²		Роговичные перфорации Роговичные изъязвления Увеит

Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки, и средостения		Носовое кровотечение	Тяжелое интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) ³		
Желудочно-кишечные расстройства	Диарея ⁷	Кровотечения в желудочно-кишечном тракте ^{4, 7}	Желудочно-кишечные перфорации ⁷		
Расстройства гепатобилиарной системы	Аномальные результаты печеночной пробы ⁵			Печеночная недостаточность ⁶	
Заболевания кожи и подкожной клетчатки		Алоpecia Сухость кожи Паронихия Фолликулит Акне / угревой дерматит Трещины на коже	Гирсутизм Изменения бровей Хрупкие и отслаивающиеся ногти Умеренные кожные реакции, например, как гиперпигментация	синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии	Синдром Стивенса-Джонсона/Токсический эпидермальный некролиз
Нарушение функции почек и мочевого выделителя		Почечная недостаточность ¹	Нефрит ¹ Протеинурия ¹		

¹ В рамках проведения клинического исследования РА.3.

² В том числе растущие ресницы, чрезмерный рост и утолщение ресниц.

³ Включая случаи летального исхода, у пациентов, получавших препарат Тарцева для лечения НМРЛ или других солидных опухолей. Более высокая частота возникновения наблюдалась у пациентов из Японии.

⁴ В рамках проведения клинических исследований, некоторые случаи были связаны с сопутствующим введением варфарина, а некоторые с одновременным назначением НПВС.

⁵ Включая повышенное содержание аланинаминотрансферазы [АЛТ], аспартатаминотрансферазы [АСТ] и билирубина: отмечалось очень часто в рамках проведения клинического исследования РА.3 и часто в рамках проведения клинического исследования BR.21. Случаи были, в основном легкой и средней степени тяжести, имели преходящий характер или были связаны с распространением метастаз в печень.

⁶ Включая случаи летального исхода. Усугубляющие факторы включали в себя уже существующие заболевания печени или сопутствующее введение гепатотоксических препаратов.

⁷ Включая случаи летального исхода.

Противопоказания

- гиперчувствительность к эрлотинибу или к любому другому компоненту препарата
- тяжелая печеночная недостаточность
- тяжелые нарушения функции почек
- беременность и кормление грудью
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Исследования взаимодействия проводились только с участием взрослых пациентов.

При одновременном приеме препарата Тарцева с другими лекарственными средствами необходимо учитывать возможность фармакокинетического взаимодействия, если они подавляют или повышают активность изоферментов системы цитохрома P450, или их метаболизм происходит посредством этих ферментов.

Эрлотиниб является мощным ингибитором CYP1A1 и умеренным ингибитором CYP3A4 и CYP2C8, а также мощным ингибитором глюкуронизации UGT1A1 *in vitro*. Физиологическое значение мощного ингибирования CYP1A1 неизвестно в связи с очень ограниченной экспрессией CYP1A1 в тканях человека.

При применении препарата Тарцева с ципрофлоксацином, умеренным ингибитором ферментов CYP1A2, C_{\max} эрлотиниба увеличивается на 39 %, а средняя максимальная концентрация статистически достоверно не изменялась. Подобным образом AUC активных метаболитов увеличивается на 60 %, а средняя максимальная концентрация — на 48 %. Клиническое значение такого увеличения C_{\max} не установлено. Поэтому необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Тарцева с ципрофлоксацином или мощными ингибиторами CYP1A2 (например флувоксамином). В этом случае при развитии токсичности эрлотиниба дозу препарата Тарцева необходимо снизить.

Предварительное лечение или одновременное применение препарата Тарцева не приводили к изменению клиренса прототипических субстратов CYP3A4 — мидазолама и эритромицина. Однако отмечалось снижение биодоступности при пероральном приеме мидазолама до 24 %. В ходе другого клинического исследования установлено, что эрлотиниб не влияет на фармакокинетику субстрата CYP3A4/2C8 паклитаксела при одновременном применении. В связи с этим значимые взаимодействия с клиренсом других субстратов CYP3A4 маловероятны.

Ингибирование глюкуронизации может вызвать взаимодействия с препаратами, являющимися субстратами UGT1A1 и для которых реакция конъюгации с глюкуроновой кислотой является основным путем метаболизма. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Тарцева пациентам с низким уровнем экспрессии UGT1A1 или генетическими нарушениями, вызывающими уменьшение скорости реакции глюкуронизации (например, синдромом Жильбера), поскольку возможно повышение концентрации билирубина в плазме крови.

Эрлотиниб метаболизируется в печени при участии печеночных цитохромов, главным образом ферментов CYP3A4, в меньшей степени — CYP1A2. Внепеченочный метаболизм с помощью CYP3A4 в кишечнике, CYP1A1 в легких и CYP1B1 в ткани опухоли также потенциально способствует

метаболическому клиренсу эрлотиниба. Возможно взаимодействие при применении эрлотиниба в комбинации с ингибиторами или индукторами ферментов, а также препаратами, метаболизирующимися с помощью этих ферментов.

Мощные ингибиторы активности CYP3A4 снижают метаболизм эрлотиниба и повышают его концентрацию в плазме крови. Ингибирование метаболизма CYP3A4 под действием кетоконазола (200 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5 дней) приводит к увеличению C_{max} эрлотиниба на 86 % и средней максимальной концентрации на 69 %. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Тарцева с мощными ингибиторами CYP3A4, в частности противогрибковыми средствами азольного ряда (кетоконазол, итраконазол, вориконазол), ингибиторами протеазы, эритромицином, кларитромицином. В случае развития токсичности необходимо снизить дозу препарата эрлотиниба.

Мощные индукторы активности CYP3A4 повышают метаболизм эрлотиниба и значительно снижают его концентрацию в плазме крови. Индукция метаболизма с участием CYP3A4 при одновременном приеме рифампицина (600 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 7 дней) приводит к снижению медианы C_{max} эрлотиниба на 69 %. Одновременный прием рифампицина с однократным приемом препарата Тарцева в дозе 450 мг приводит к получению средней C_{max} эрлотиниба, составляющей 57,5 % от таковой после однократного приема препарата Тарцева в дозе 150 мг при отсутствии терапии рифампицином. Следует избегать одновременного применения препарата Тарцева и индукторов CYP3A4. Для пациентов, требующих сопутствующего лечения препаратом Тарцева и мощным индуктором CYP3A4 (например, рифампицином), следует рассмотреть возможность повышения дозы препарата Тарцева до 300 мг при тщательном контроле безопасности (в том числе функции почек, печени и электролитов плазмы крови). При хорошей переносимости в течение более 2 недель дозу препарата Тарцева можно повысить до 450 мг при тщательном контроле безопасности. Применение более высоких доз при данных показаниях не изучалось. Снижение экспозиции эрлотиниба может отмечаться при одновременном применении с другими индукторами CYP3A4 (фенитоин, карбамазепин, барбитураты, препараты, содержащие зверобой). Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Тарцева с указанными индукторами CYP3A4. При возможности следует назначить альтернативные лекарственные средства, не являющиеся мощными индукторами CYP3A4.

Варфарин, другие производные кумарина. Отмечены повышение МНО (международного нормализованного отношения) и желудочно-кишечные кровотечения, некоторые из которых были связаны с одновременным приемом варфарина. У пациентов, принимающих варфарин или другие производные кумарина, необходимо регулярно контролировать протромбиновое время или МНО.

Статины. Одновременное назначение препарата Тарцева и статинов может увеличивать вероятность развития статин-опосредованной миопатии, вплоть до рабдомиолиза.

Курение. Результаты фармакокинетического исследования с участием некурящих пациентов и курильщиков, которые курят в данный момент, свидетельствуют о том, что курение уменьшает AUC_{inf} , C_{max} и концентрацию эрлотиниба в плазме крови через 24 ч в 2,8; 1,5 и 9 раз, соответственно. Поэтому курильщикам следует советовать бросить курить как можно раньше до начала лечения препаратом Тарцева в связи со снижением концентраций эрлотиниба в плазме крови при продолжении курения. Клинические эффекты снижения экспозиции эрлотиниба формально не изучали, но они достоверно являются клинически значимыми.

Ингибиторы Р-гликопротеина. Эрлотиниб — субстрат для белка-переносчика Р-гликопротеина. Одновременное применение препарата Тарцева и ингибиторов Р-гликопротеина (например, циклоспорин и верапамил) может сопровождаться нарушением распределения и/или выведения эрлотиниба. Последствия такого взаимодействия, в частности для ЦНС, не установлены. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Тарцева с ингибиторами Р-гликопротеина.

Препараты, влияющие на рН желудочного сока. Для эрлотиниба характерно снижение растворимости при уровне рН > 5. Препараты, изменяющие рН в верхних отделах ЖКТ, могут влиять на растворимость эрлотиниба и его биодоступность. При одновременном применении препарата Тарцева с омепразолом, ингибитором протонной помпы, AUC и C_{max} эрлотиниба уменьшались на 46 % и 61 % соответственно. При этом период полувыведения препарата ($T_{1/2}$) не изменялся. При одновременном применении препарата Тарцева с ранитидином (300 мг), антагонистом H_2 -рецепторов, AUC и C_{max} эрлотиниба уменьшались на 33 % и 54 %, соответственно. Маловероятно, что повышение дозы препарата Тарцева при одновременном приеме с другими препаратами может компенсировать снижение его AUC . Однако в тех случаях, когда препарат Тарцева назначали в разное время, то есть за 2 ч до или через 10 ч после приема ранитидина (150 мг 2 раза в сутки), AUC и C_{max} эрлотиниба уменьшались лишь на 15 % и 17 %, соответственно.

Влияние антацидных средств на всасывание эрлотиниба не изучали, однако всасывание эрлотиниба может быть нарушено, что может привести к снижению уровня эрлотиниба в плазме крови. Следует избегать одновременного приема препарата Тарцева и ингибиторов протонной помпы. В случае необходимости терапии антацидными средствами при применении препарата Тарцева эти лекарственные средства следует принимать не менее чем за 4 ч до или через 2 ч после приема суточной дозы Тарцева. При одновременном применении с ранитидином препарат Тарцева следует принимать не менее чем за 2 ч до или через 10 ч после приема ранитидина.

Гемцитабин. В ходе исследования Ib фазы не выявлено существенного влияния гемцитабина на фармакокинетику эрлотиниба и эрлотиниба на фармакокинетику гемцитабина.

Карбоплатин/паклитаксел. Эрлотиниб повышает концентрацию платины в плазме крови. Одновременный прием эрлотиниба с карбоплатином и паклитакселом приводит к статистически незначимому, но клинически значимому повышению экспозиции общей платины (AUC_{0-48}) на 10,6 %. Повышение экспозиции карбоплатина может быть связано с другими факторами, Например, нарушением функции почек. Не выявлено значительного влияния карбоплатина или паклитаксела на фармакокинетику эрлотиниба.

Капецитабин повышает концентрацию эрлотиниба. Применение эрлотиниба в комбинации с капецитабином по сравнению с монотерапией эрлотинибом приводит к статистически значимому повышению AUC эрлотиниба и незначительному повышению средней максимальной концентрации эрлотиниба. Не отмечено значительного влияния эрлотиниба на фармакокинетику капецитабина.

Ингибиторы протеасом. Ввиду специфики принципа действия, ингибиторы протеасом, включая бортезомиб, по всей видимости, могут влиять на эффект ингибиторов EGFR, включая эрлотиниб. О таком влиянии свидетельствуют ограниченные клинические данные и данные доклинических исследований, указывающие на разрушение EGFR под действием протеасом.

Особые указания

Оценка статуса EGFR-мутации

Перед началом лечения необходимо провести анализ на наличие мутации L858R в 21 экзоне или делеции в 19 экзоне гена EGFR с помощью валидированного метода диагностики.

Применение у курильщиков

Курильщикам следует советовать бросить курить, поскольку концентрация эрлотиниба в плазме крови у курильщиков снижена по сравнению с таковой у пациентов, которые не курят. Степень снижения концентрации эрлотиниба в плазме крови является клинически значимой.

Интерстициальные заболевания легких. О развитии интерстициальных заболеваний лёгких (ИЗЛ), включая ИЗЛ с летальным исходом, сообщалось при лечении пациентов с НМРЛ, раком поджелудочной железы или другими солидными опухолями, получавших препарат Тарцева. В базовом исследовании BR.21 у пациентов с НМРЛ, получавших плацебо или препарат Тарцева, частота ИЗЛ составила 0,8 % в каждой группе. Метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований (за исключением исследований I фазы и несравнительных исследований II фазы (ввиду отсутствия контрольной группы)) показал, что частота случаев ИЗЛ-подобных явлений у пациентов, получавших препарат Тарцева, составила 0,9 % по сравнению с 0,4 % в контрольной группе. Частота случаев ИЗЛ-

подобных явлений у пациентов с раком поджелудочной железы, получавших препарат Тарцева и гемцитабин, составила 2,5 % по сравнению с 0,4 % в группе пациентов, получавших гемцитабин и плацебо. ИЗЛ-подобные явления включали в себя пульмонит, лучевой пульмонит, пульмонит гиперчувствительности, интерстициальную пневмонию, ИЗЛ, облитерирующий бронхиолит, фиброз легких, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), альвеолит и инфильтрацию легких. Симптомы возникали в период от нескольких дней до нескольких месяцев после начала терапии препаратом Тарцева. Часто симптомы были связаны с сопутствующим или заблаговременным проведением химио-, лучевой терапии, паренхиматозными заболеваниями легких в анамнезе, метастатическим поражением или инфекцией легких. Наиболее высокая частота развития ИЗЛ (примерно 5 % с уровнем смертности 1,5 %) наблюдалась среди пациентов, участвовавших в исследованиях, проводимых в Японии.

При развитии новых и/или прогрессировании невыясненных легочных симптомов (одышка, кашель и лихорадка) прием препарата Тарцева необходимо временно приостановить до выяснения причин. Пациентов, получающих одновременное лечение эрлотинибом и гемцитабином, необходимо тщательно мониторировать на предмет развития ИЗЛ-подобной токсичности. В случае постановки диагноза ИЗЛ следует отменить препарат и провести необходимое лечение.

Диарея, дегидратация, электролитный дисбаланс и почечная недостаточность.

Диарея (включая очень редкие случаи с летальным исходом) отмечалась у приблизительно 50 % пациентов, получавших лечение препаратом Тарцева. При возникновении тяжелой или умеренной диареи следует назначить соответствующее лечение (например, лоперамид). В некоторых случаях требуется снижение дозы эрлотиниба. В ходе клинических исследований дозу эрлотиниба снижали поэтапно на 50 мг.

Поэтапное снижение дозы на 25 мг не изучалось. При тяжелой или устойчивой диарее, тошноте, анорексии или рвоте с обезвоживанием препарат Тарцева следует отменить и провести регидратацию. Зафиксированы единичные случаи гипокалиемии и почечной недостаточности (в том числе летальные случаи). Некоторые случаи почечной недостаточности являлись причиной тяжелой дегидратации в результате диареи, рвоты и/или анорексии, в то время как другие случаи возникали на фоне сопутствующей химиотерапии. При более тяжелых или персистирующих случаях диареи или случаях, приводящих к дегидратации, особенно в группах пациентов с отягощающими факторами риска (одновременное применение других лекарственных средств, наличие симптомов или заболеваний, или других факторов предрасположенности, в том числе пожилой возраст), лечение препаратом Тарцева следует прервать и провести интенсивную инфузионную регидратацию. У пациентов с риском

развития дегидратации также необходимо контролировать функцию почек и уровень электролитов в плазме крови, включая калий.

Гепатит, печеночная недостаточность. На фоне применения препарата Тарцева регистрировали отдельные случаи печеночной недостаточности (в том числе с летальным исходом). Дополнительными негативными факторами являются сопутствующее заболевание печени в анамнезе и одновременное применение гепатотоксичных препаратов. Поэтому у данной категории пациентов необходимо проводить периодический контроль функции печени. При тяжелых изменениях функции печени лечение препаратом Тарцева следует прекратить. Назначение препарата пациентам с тяжелым нарушением функции печени не рекомендуется.

Перфорации желудочно-кишечного тракта. Случаи перфорации ЖКТ на фоне применения препарата Тарцева отмечали редко (в том числе отдельные случаи с летальным исходом). Повышенный риск желудочно-кишечной перфорации отмечают у пациентов, получающих сопутствующее лечение антиангиогенными средствами, кортикостероидами, НПВП и/или химиотерапией на основе таксанов, с пептической язвой желудка или дивертикулезом в анамнезе. При развитии перфораций лечение препаратом Тарцева отменяют.

Буллезные и эксфолиативные поражения кожи. На фоне применения препарата Тарцева развивались буллезные, эксфолиативные и сопровождающиеся образованием волдырей поражения кожи, в том числе очень редко отмечали случаи подозрения на развитие синдрома Стивенса-Джонсона/токсического эпидермального некролиза, иногда с летальным исходом. При возникновении подобных реакций лечение препаратом Тарцева временно отменяют или прекращают. Также следует исключить инфицирование кожи и провести лечение в соответствии с местными протоколами.

Поражения органа зрения. При возникновении острых/прогрессирующих нарушений со стороны органа зрения, свидетельствующих о развитии кератита (воспаление, слезотечение, чувствительность к свету, нечеткость зрения, боль в глазах и/или покраснение глаз), пациентов следует немедленно направить на консультацию к офтальмологу. При подтверждении диагноза язвенного кератита лечение препаратом Тарцева временно отменяют или прекращают. При установлении диагноза кератит следует тщательно взвесить пользу и риск продолжения лечения препаратом Тарцева. Пациентам с кератитами, язвенным кератитами или тяжелой сухостью глаз в анамнезе препарат Тарцева следует применять с осторожностью. Контактные линзы также являются фактором риска развития кератита и изъязвления. Очень редко отмечались случаи перфорации или язвы роговицы на фоне применения препарата Тарцева.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Мощные индукторы ферментов CYP3A4 могут снижать эффективность эрлотиниба, а

мощные ингибиторы СYP3A4 — приводить к повышенной токсичности эрлотиниба. Следует избегать одновременного применения препарата Тарцева с лекарственными средствами, являющимися мощными индукторами или ингибиторами СYP3A4.

Другие формы взаимодействия

Для эрлотиниба характерно снижение растворимости при уровне pH > 5. Препараты, изменяющие pH в верхних отделах ЖКТ (ингибиторы протонной помпы, блокаторы H₂-рецепторов, антацидные средства), могут влиять на растворимость эрлотиниба и его биодоступность. Маловероятно, что повышение дозы препарата Тарцева при одновременном приеме с другими препаратами может компенсировать снижение его экспозиции. Следует избегать одновременного приема препарата Тарцева и ингибиторов протонной помпы. Последствия одновременного применения эрлотиниба с блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов и антацидных средств неизвестны, однако возможно снижение биодоступности. Поэтому следует избегать одновременного применения препарата Тарцева с блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов и антацидными средствами. В случае необходимости терапии антацидными средствами при применении препарата Тарцева эти лекарственные средства следует принимать не менее чем за 4 ч до или через 2 ч после приема суточной дозы препарата Тарцева.

Препарат содержит лактозу, поэтому его не следует применять у больных с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или мальабсорбцией глюкозы-галактозы.

Беременность и грудное вскармливание

Безопасность применения эрлотиниба у беременных женщин изучена недостаточно. Исследования на животных продемонстрировали отсутствие тератогенного действия или влияния на процесс родоразрешения. Однако нельзя исключать вероятность негативного влияния на беременность, так как во время исследований на животных отмечалось увеличение смертности эмбриона/плода. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Женщинам репродуктивного возраста рекомендуется применять методы контрацепции с целью предупреждения развития беременности во время лечения препаратом Тарцева. Следует использовать надежные методы контрацепции во время лечения и минимум в течение 2 недель после завершения лечения. В период беременности лечение следует продолжать только тогда, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Неизвестно, проникает ли препарат в грудное молоко. Ввиду потенциального риска вреда для ребенка при применении препарата в период кормления грудью рекомендуется отказаться от грудного вскармливания.

Особенности влияния на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Следует учитывать возможность развития побочных реакций, нарушающих способность к концентрации внимания.

Передозировка

Прием однократных доз препарата до 1000 мг и до 1600 мг переносятся удовлетворительно здоровыми людьми и онкологическими пациентами, соответственно. Повторный прием препарата в количестве 200 мг дважды в сутки плохо переносится здоровыми испытуемыми только после нескольких дней приема препарата. При приеме эрлотиниба в дозе, превышающей рекомендуемую, могут отмечаться тяжелые побочные эффекты: диарея, сыпь и, возможно, повышение активности aminотрансфераз печени.

В случае подозрения на передозировку, необходимо отменить прием препарата и назначить симптоматическое лечение.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 3 контурных упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Срок хранения

4 года

Не использовать по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Базель, Швейцария

Упаковщик

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Кайзераугст, Швейцария

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

Grenzacherstrasse 124, CH-4070, Basel, Switzerland

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству лекарственного средства и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Рош Казахстан»
050000, г. Алматы, ул. Кунаева, 77
Бизнес-центр «Park View Office Tower», 15 этаж
Тел.: +7 (727) 321 24 24
Факс: + 7 (727) 321 24 25
e-mail: kz.safety@roche.com, kz.quality@roche.com