МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003050 - 190615
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ТАРЛЕНИБ

Регистрационный номер:

Торговое название: ТАРЛЕНИБ

Международное непатентованное название: Эрлотиниб

Химическое название: 6,7-Бис(2-метоксиэтокси)-4-[(3-этинилфенил)амино]хиназолина гидрохлорид

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующее вещество	***25 мг***	***50 мг***	***100 мг***	***150 мг***
Эрлотиниба гидрохлорид (в пересчете на эрлотиниб)	27,32 (25,0)	54,65 (50,0)	109,29 (100,0)	163,93 (150,0)
Вспомогательные вещества:				
Лактозы моногидрат	54,0	67,5	135,0	200,0
Целлюлоза микрокристаллическая	15,0	21,5	43,0	66,0
Карбоксиметилкрахмал натрия тип А	0,7	1,4	2,8	4,2
Натрия лаурилсульфат	2,0	3,5	7,0	11,0
Магния стеарат	1,0	1,5	3,0	5,0
Пленочная оболочка:				
Гипромеллоза	2,00	2,75	5,49	8,00
Гипролоза	2,00	2,85	5,70	8,40
Титана диоксид	0,60	1,19	2,38	4,00
Макрогол-4000	0,40	0,72	1,43	2,00

Описание

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа:

противоопухолевое средство - протеинтирозинкиназы ингибитор.

Код АТХ: L01XE03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Эрлотиниб - мощный ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста HER1/EGFR (HER1 - рецептор эпидермального фактора роста человека 1 типа/ EGFR- рецептор эпидермального фактора роста). Тирозинкиназа отвечает за процесс внутриклеточного фосфорилирования HER1/EGFR. Экспрессия HER1/EGFR наблюдается на поверхности как нормальных, так и раковых клеток. Ингибирование фосфотирозина EGFR тормозит рост линий опухолевых клеток и/или приводит к их гибели. Мутации EGFR могут привести к постоянной активации пролиферативных и антиапоптотических сигнальных путей в клетке. Высокая эффективность эрлотиниба в отношении блокирования EGFR-зависимых сигнальных путей в опухолях, несущих мутацию EGFR, обусловлена прочным связыванием эрлотиниба с АТФ-связывающим участком мутированного киназного домена EGFR. При этом блокируется каскад сигнальных реакций, в результате чего угнетается пролиферация клеток и запускается внутренний путь клеточной гибели.

Фармакокинетика

Всасывание

Эрлотиниб хорошо всасывается после приема внутрь. Время достижения максимальной концентрации (TCmax) в плазме 4 ч. Биодоступность эрлотиниба - 59%, прием пищи может увеличивать его биодоступность.

Распределение.

Максимальная концентрация эрлотиниба (Cmax) в плазме 1,995 нг/мл. Равновесная концентрация достигается на 7-8 день. Перед приёмом следующей дозы средняя минимальная концентрация (Cmin) эрлотиниба в плазме составляет 1,238 нг/мл. Площадь под кривой «концентрация действующего вещества - время» (AUC) в междозовом интервале при достижении равновесной концентрации составляет 41,3 мкг*ч/мл.

Кажущийся объём распределения 232 л с распределением в ткань опухоли. В образцах опухолевой ткани (рак легкого, рак гортани) на 9-й день лечения средняя концентрация эрлотиниба равна 1,185 нг/г, что составляет 63% от Cmax в плазме в равновесном состоянии. Концентрация основных активных метаболитов в ткани опухоли составляет 160нг/г, что соответствует 113% Cmax в плазме в равновесном состоянии. Cmax в ткани составляет около 73% концентрации препарата в плазме, TCmax в ткани -1ч.

Связь с белками плазмы (альбумином и альфа-1 кислым гликопротеином) составляет 95%.

Метаболизм.

Эрлотиниб метаболизируется в печени при участии изофермента CYP3A4 и в меньшей степени изофермента CYP1A2. Внепеченочный метаболизм посредством изофермента CYP3A4 в кишечнике, изофермента CYP1A1 в легких, изофермента CYP1B1 в ткани опухоли обеспечивает метаболический клиренс эрлотиниба.

Метаболизм происходит тремя путями:

1) О-деметилирование одной из боковых или обеих цепей с последующим окислением до карбоновых кислот;

2) окисление ацетиленовой части молекулы с последующим гидролизом до арилкарбоновой кислоты;

3) ароматическое гидроксилирование фенил-ацетиленовой части молекулы.

Основные метаболиты образуются в результате О-деметилирования 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

Средний клиренс 4,47 л/ч. Не выявлено связи между клиренсом, возрастом, массой тела, полом и расой больного. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) - 36,2 ч. Метаболиты и следовые количества эрлотиниба выводятся, преимущественно, кишечником (>90%). Небольшое количество введенной дозы выводится почками.

Снижение клиренса эрлотиниба отмечено при повышении концентрации общего билирубина и альфа-1 кислого гликопротеина, а его повышение - у курильщиков.

Одновременное применение гемцитабина не влияет на клиренс эрлотиниба.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью.

Эрлотиниб и его метаболиты выводятся почками в незначительных количествах - менее 9% однократной дозы. Клинические исследования у больных с нарушением функции почек не проводились.

Пациенты с нарушениями функции печени.

Эрлотиниб, в основном, выводится через печень. Экспозиция эрлотиниба одинакова у пациентов со средней степенью нарушения печеночной функции (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) и у пациентов без нарушения функции печени, в том числе и у пациентов с первичным очагом опухоли в печени или с метастазами в печень.

Курение

Курение увеличивает клиренс и снижает экспозицию эрлотиниба, возможно благодаря индуцированию изофермента CYP1A1 в легких и изофермента CYP1A2 в печени. Площадь под фармакокинетической кривой, рассчитанная от момента приема препарата и до бесконечности ($AUC_{0\text{-infinity}}$) у курящих людей составляет 1/3 от $AUC_{0\text{-infinity}}$ у некурящих/бывших курильщиков. У курящих пациентов с немелкоклеточным раком легкого минимальная равновесная концентрация составляет 0.65 мкг/мл, что в 2 раза ниже, чем у некурящих/ бывших курильщиков (1,28 мкг/мл). При этом кажущийся клиренс эрлотиниба увеличивается на 24%.

При увеличении дозы эрлотиниба от 150 мг до 300 мг (максимально переносимая доза) фармакокинетический анализ в равновесном состоянии показал дозозависимое увеличение экспозиции препарата. Минимальная равновесная концентрация эрлотиниба в дозе 300 мг у курильщиков составляет 1,22 мкг/мл.

Пожилой возраст

Специальные исследования у пожилых пациентов не проводились.

Дети

Специальные исследования у детей не проводились.

Показания к применению

Немелкоклеточный рак легкого.

Первая линия терапии местнораспространенного или метастатического (IIIB-IV стадии) немелкоклеточного рака легкого с активирующими мутациями в гене EGFR.

Поддерживающая терапия местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого при отсутствии прогрессирования заболевания после 4 курсов первой линии химиотерапии на основе препаратов платины. Местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого после неудачи одной или более схем химиотерапии.

Рак поджелудочной железы.

Первая линия терапии местнораспространенного или метастатического рака поджелудочной железы в комбинации с гемцитабином.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к эрлотинибу или к любому компоненту препарата;
- беременность и кормление грудью;
- детский возраст до 18 лет;
- нарушение функции печени и почек тяжелой степени тяжести.

С осторожностью

- Нарушение функции печени;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная недостаточность;
- курение;
- одновременный прием с мощными индукторами или ингибиторами изофермента CYP3A4, ингибиторами Р-гликопротеина;
- пептическая язва или дивертикулярная болезнь в настоящее время или в анамнезе;
- одновременный прием с антиангиогенными лекарственными средствами, глюкокортикостероидами, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), таксанами, варфарином;
- интерстициальные заболевания легких, появление острых офтальмологических симптомов.

Способ применения и дозы.

Внутрь, один раз в сутки, не менее, чем за 1 час или через два часа, после приёма пищи.

Немелкоклеточный рак легкого

По 150 мг ежедневно, длительно. При появлении признаков прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности терапию эрлотинибом следует прекратить. Перед началом лечения у пациентов с немелкоклеточным раком легкого, ранее не получавших химиотерапию, необходимо провести анализ на наличие мутации L858R в 21 экзоне или делеции в 19 экзоне гена EGFR.

Рак поджелудочной железы

По 100 мг ежедневно, длительно в комбинации с гемцитабином (см. также инструкцию по медицинскому применению гемцитабина, показание рак поджелудочной железы).

При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию эрлотинибом следует прекратить. Если у пациента в течение 4-8 недель лечения не развивается сыпь, дальнейшую терапию эрлотинибом следует пересмотреть.

Особые группы пациентов

При сопутствующей терапии субстратами или модуляторами изофермента CYP3A4 может потребоваться коррекция дозы эрлотиниба. При этом дозу рекомендуется уменьшать постепенно на 50 мг.

Пациенты с нарушением функции почек. Согласно фармакокинетическим данным при легкой и средней степени почечной недостаточности коррекции дозы не требуется. Прием эрлотиниба не рекомендуется при тяжелом нарушении функции почек.

Пациенты с нарушением функции печени.

Эрлотиниб выводится путем печеночного метаболизма и билиарной экскреции. Несмотря на то, что экспозиция эрлотиниба была одинаковой у пациентов со средней степенью нарушения печеночной функции (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) и у пациентов без нарушения функции печени, необходимо проявлять осторожность при назначении эрлотиниба больным с нарушением функции печени.

При развитии тяжелых нежелательных реакций следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или перерыве терапии эрлотинибом. Прием эрлотиниба не рекомендуется при тяжелом нарушении функции печени.

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

Курящие пациенты

Курение снижает экспозицию эрлотиниба на 50-60%. Максимально переносимая доза эрлотиниба у курящих пациентов с немелкоклеточным раком легкого составляет 300 мг. Отдаленные результаты по эффективности и безопасности при применении доз выше рекомендованных в начале лечения у пациентов, продолжающих курение, не установлены.

Побочное действие

Частота побочных эффектов определена согласно классификации ВОЗ: очень часто >1/10 (более 10%) часто от > 1/100 до < 1/10 нечасто от > 1/1000 до < 1/100 редко от > 1/10000 до < 1/1000 очень редко от < 1/10000, включая отдельные сообщения

Монотерапия при немелкоклеточном раке легкого

Наиболее частые нежелательные явления вне зависимости от связи с приемом эрлотиниба:

сыпь (75%) и диарея (54%), большинство из которых (1 и 2 степени тяжести) и не требовали медицинского вмешательства. Сыпь и диарея 3/4 степени тяжести наблюдались у 9% и 6% больных с немелкоклеточным раком легкого (необходимость прекращения терапии возникла у 1% больных, а коррекция дозы эрлотиниба у 6% и 1% больных, соответственно). Средний период времени до возникновения сыпи - 8 дней, до начала диареи -12 дней.

Очень часто встречающиеся побочные действия:

со стороны желудочно-кишечного тракта: анорексия, диарея, тошнота, рвота, стоматит, боли в животе;

со стороны органа зрения: конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит;

со стороны дыхательной системы: кашель, одышка;

со стороны кожи и ее придатков: сыпь, сухость кожи, зуд;

прочие: повышенная утомляемость, тяжелые инфекции (с нейтропенией или без нее, пневмония, сепсис, флегмона).

При раке поджелудочной железы в комбинации с гемцитабином

Наиболее частые нежелательные явления при терапии эрлотинибом в дозе 100 мг в комбинации с гемцитабином, независимо от связи с препаратом:

повышенная утомляемость, сыпь и диарея. Сыпь и диарея 3/4 степени тяжести наблюдались у 5% больных, каждое из этих явлений потребовало прекращения терапии у 1% больных и коррекции дозы эрлотиниба у 2% больных. Средний период времени до возникновения сыпи 10 дней, до начала диареи -15 дней.

Комбинация эрлотиниба в дозе 100 мг и гемцитабина увеличивает частоту развития нежелательных реакций, включая сыпь, что чаще может вызывать необходимость коррекции дозы или прекращения терапии.

Очень часто встречающиеся побочные действия:

со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, стоматит, диспепсия, метеоризм;

со стороны дыхательной системы: кашель;

со стороны нервной системы и психической сферы: головная боль, нейропатия, депрессия;

со стороны кожи и ее придатков: сыпь, алопеция;

прочие: лихорадка, повышенная утомляемость, озноб, тяжелые инфекции (с или без нейтропении, пневмония, сепсис, флегмона), снижение массы тела.

Побочные действия при терапии эрлотинибом в дозе 150 мг в режиме монотерапии, а также при терапии комбинации эрлотиниба в дозе 100-150 мг с гемцитабином.

Очень часто встречающиеся побочные действия представлены выше (см. побочные действия при монотерапии немелкоклеточного рака легкого и при раке поджелудочной железы в комбинации с гемцитабином)

Со стороны желудочно-кишечного тракта: желудочно-кишечные кровотечения, некоторые из которых были связаны с одновременным применением варфарина или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); перфорация желудочно-кишечного тракта в некоторых случаях с летальным исходом.

Со стороны гепатобилиарной системы: часто (очень часто при раке поджелудочной железы) - нарушения функции печени (включая повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), концентрации

билирубина), в основном, преходящие, легкой или умеренной степени тяжести или связанные с метастазами в печень;

редко - гепатит, печеночная недостаточность (в том числе с фатальным исходом), предрасполагающими факторами которой были заболевание печени в анамнезе или сопутствующая гепатотоксичная терапия.

Со стороны органа зрения: часто - кератит, конъюнктивит (встречается при раке поджелудочной железы); очень редко – изъязвление или перфорация роговицы, увеит.

Со стороны дыхательной системы: нечасто (при терапии немелкоклеточного рака легкого и других распространенных солидных опухолей) - симптомы, подобные интерстициальным заболеваниям легких (ИЗЛ-подобные симптомы), включая случаи с фатальным исходом.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: очень часто – сыпь (эритематозные и папуло-пустулезные высыпания, которые появлялись или усиливались под воздействием солнечных лучей), зуд, сухость кожи, алопеция; часто – паронихия; трещины кожи, как правило, не носящие серьезного характера, в большинстве случаев ассоциированные с сыпью и сухостью кожи, угри, акнеиформный дерматит, фолликулит (в большинстве случаев данные нежелательные явления были несерьезными, легкой и умеренной степени тяжести); нечасто – гиперпигментация, гирсутизм, изменения ресниц/бровей, ломкость и расслоение ногтей; зарегистрированы случаи буллезного, эксфолиативного и сопровождающегося образованием волдырей поражения кожи, включая очень редкие случаи подозрения на развитие синдрома Стивенса-Джонсона/токсического эпидермального некролиза, в некоторых случаях с летальным исходом, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии.

Со стороны мочевыделительной системы: нефрит, протеинурия.

Прочие: часто - носовое кровотечение; редко - дегидратация, гипокалиемия и почечная недостаточность (в том числе с фатальным исходом).

Постмаркетинговое наблюдение

Нечасто наблюдаются несерьезные изменения волос и ногтей, такие как гирсутизм, изменения ресниц/ бровей, паронихий, ломкость и расслоение ногтей.

Передозировка.

Однократные дозы эрлотиниба внутрь до 1000 мг здоровыми добровольцами и до 1600 мг 1 раз в неделю пациентами с онкологическими заболеваниями переносятся хорошо. Однако прием эрлотиниба 2 раза в день в дозе 200 мг уже через несколько дней переносится плохо.

При приёме эрлотиниба в дозе, выше рекомендованной, могут наблюдаться тяжёлые нежелательные явления: диарея, кожные высыпания и, возможно, повышение активности «печеночных» трансаминаз. В случае подозрения на передозировку лечение приостанавливают и проводят симптоматическую терапию. Антидот к эрлотинибу не известен.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Эрлотиниб у человека метаболизируется изоферментами системы цитохрома Р450 главным образом при участии изофермента CYP3A4 и в меньшей степени CYP1A2, и легочным изоферментом CYP1A1.

Возможно взаимодействие при применении эрлотиниба в комбинации с ингибиторами или индукторами изоферментов, а также препаратами, которые метаболизируются посредством этих изоферментов.

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 снижают метаболизм эрлотиниба и увеличивают его концентрацию в плазме. Ингибирование метаболизма изофермента CYP3A4 под действием кетоконазола (200 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5 дней) приводило к увеличению AUC эрлотиниба на 86% и Cmax на 69% по сравнению с теми же показателями при приеме одного эрлотиниба. Ципрофлоксацин (ингибитор изоферментов CYP3A4 и CYP1A2) увеличивает AUC и Cmax эрлотиниба на 39% и 17%, соответственно. Одновременное применение эрлотиниба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ингибиторы протеаз, эритромицин, кларитромицин) или CYP3A4/CYP1A2 производится только при крайней необходимости. В случае развития токсичности необходимо снизить дозу эрлотиниба.

Мощные индукторы изофермента CYP3A4 увеличивают метаболизм эрлотиниба и значимо снижают его концентрацию в плазме. Индукция метаболизма с участием изофермента CYP3A4 при одновременном приеме рифампицина (600 мг внутрь ежедневно в течение 7 дней) приводит к снижению медианы AUC эрлотиниба в дозе 150 мг на 69% по сравнению с приемом одного эрлотиниба. После предварительного лечения рифампицином, а также при одновременном приеме рифампицина и эрлотиниба медиана AUC эрлотиниба в дозе 450 мг составляет 57,5% от AUC эрлотиниба в дозе 150 мг без предварительной терапии рифампицином. Одновременное применение эрлотиниба мощными индукторами изофермента CYP3A4, такими как рифампицин, производится только при крайней необходимости, при этом необходимо увеличить дозу эрлотиниба до 300 мг под тщательным контролем профиля безопасности. При хорошей переносимости при применении препарата в течении более чем 2 недель можно рассмотреть вопрос об увеличении дозы препарата до 450 мг, продолжая тщательно контролировать профиль

безопасности (см. раздел "Особые указания"). Более высокие дозы в подобных ситуациях не изучались. Снижение концентрации эрлотиниба возможно и при одновременном применении с другими индукторами CYP3A4, например, фенитоином, карбамазепином, барбитуратами или препаратами зверобоя продырявленного. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении индукторов CYP3A4 и эрлотиниба. По возможности необходимо предусмотреть альтернативный метод лечения без мощной индукции активности изофермента CYP3A4.

Субстраты изофермента CYP3A4. Предшествующая терапия или одновременный прием эрлотиниба не нарушает клиренс типичных субстратов изофермента CYP3A4, таких как мидазолам и эритромицин. Таким образом, значительное влияние эрлотиниба на клиренс других субстратов изофермента CYP3A4 маловероятно. Оказалось, что биодоступность мидазолама при пероральном приеме снижается на 24%, что не связано с влиянием на активность изофермента CYP3A4.

Препараты изменяющие pH. Растворимость эрлотиниба зависит от pH. При повышении pH >5 растворимость эрлотиниба снижается. Таким образом, препараты, изменяющие pH в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, могут оказывать влияние на растворимость эрлотиниба и его биодоступность. При одновременном приеме эрлотиниба и омепразола, ингибитора протонной помпы, AUC и Cmax эрлотиниба снижались на 46% и 61% соответственно. TCmax и период полувыведения не изменялись. При одновременном приеме эрлотиниба и ранитидина (300 мг), блокатора H_2-гистаминовых рецепторов, AUC и Cmax эрлотиниба снижалось на 33% и 54% соответственно. Таким образом, по возможности следует избегать одновременного приема препарата Тарлениб и средств, понижающих секрецию желез желудка. Маловероятно, что увеличение дозы препарата Тарлениб при одновременном приеме с подобными препаратами может компенсировать снижение его экспозиции. Однако в тех случаях, когда эрлотиниб назначался в разные часы, т.е. за 2 ч до или через 10 ч после приема ранитидина (150 мг 2 раза в сутки), AUC и Cmax эрлотиниба снижались только на 15% и 17% соответственно. В случае необходимости терапии данными препаратами следует отдавать предпочтение приему блокаторов H_2- гистаминовых рецепторов, таким как ранитидин, в разные часы. Следует принимать препарат Тарлениб по крайней мере за 2 ч до или через 10 ч после приема блокатора H_2- гистаминовых рецепторов.

Варфарин, другие производные кумарина. У пациентов, получавших эрлотиниб в комбинации с производными кумарина, включая варфарин, зарегистрированы повышение Международного нормализованного отношения (МНО) и кровотечения, в отдельных

случаях с летальным исходом. У больных, принимающих производные кумарина, необходимо регулярно контролировать протромбиновое время или МНО.

Статины. Эрлотиниб в комбинации со статинами может усиливать миопатию, вызванную статинами, включая рабдомиолиз, наблюдавшийся редко.

Курение. Следует рекомендовать отказ от курения при применении препарата, поскольку курение, индуцируя изоферменты CYP1A1 и CYP1A2, снижает экспозицию эрлотиниба на 50-60%.

Гемцитабин. Не выявлено значительного влияния гемцитабина на фармакокинетику эрлотиниба и наоборот.

Карбоплатин/паклитаксел. Эрлотиниб увеличивает концентрацию платины в плазме крови. Одновременный прием эрлотиниба с карбоплатином и паклитакселом приводит к статистически значимому, но не значимому клинически повышению AUC общей платины на 10,6%. Повышение экспозиции карбоплатина может быть связанно с другими факторами, например, нарушением функции почек. Не выявлено значительного влияния карбоплатина или паклитаксела на фармакокинетику эрлотиниба.

Капецитабин. Капецитабин увеличивает концентрацию эрлотиниба в плазме крови. Применение эрлотиниба в комбинации с капецитабином по сравнению с монотерапией эрлотинибом приводит к статистически значимому повышению AUC эрлотиниба и незначительному повышению Cmax эрлотиниба. Не выявлено значительного влияния эрлотиниба на фармакокинетику капецитабина.

Субстраты UGT1A1. Поскольку эрлотиниб является ингибитором УДФ-глюкуронилтрансферазы UGT1A1, возможно взаимодействие с препаратами, которые являются субстратами UGT1A1 и для которых реакция конъюгации с глюкуроновой кислотой является основным путем метаболизма. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Тарлениб пациентам с низким уровнем экспрессии UGT1A1 или с генетическими нарушениями, вызывающими снижение скорости реакции глюкуронизации (например, синдром Жильбера), поскольку возможно повышение концентрации билирубина в плазме крови.

Эрлотиниб и ингибиторы протеасом.

Согласно механизму действия ингибиторов протеасом (например, бортезомиба) можно ожидать влияние на эффект ингибиторов EGFR, включая эрлотиниб. Данное взаимодействие подтверждено ограниченным количеством клинических и доклинических исследований, показывающих деградацию EGFR посредством протеасом.

Эрлотиниб и ингибиторы Р-гликопротеина. Эрлотиниб является субстратом активной субстанции переносчика Р-гликопротеина (P-gp). Одновременное применение эрлотиниба

и ингибиторов P-gp (например, циклоспорина и верапамила), может привести к изменению распределения и/или элиминации эрлотиниба. Недостаточно изучен вопрос данного лекарственного взаимодействия и токсического взаимодействия на центральную нервную систему, в связи с чем, необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении эрлотиниба и ингибиторов P-gp.

Особые указания.

Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ).

У больных с немелкоклеточным раком легкого, раком поджелудочной железы или другими распространенными солидными опухолями, получавших эрлотиниб, ИЗЛ-подобные симптомы, в том числе с фатальным исходом, диагностировались нечасто. У пациентов с немелкоклеточным раком легкого, получавших плацебо или эрлотиниб частота серьезных ИЗЛ-подобных симптомов составляла 0,8% в каждой группе. Частота случаев ИЗЛ-подобных симптомов у больных с раком поджелудочной железы, получавших эрлотиниб и гемцитабин, составила 2,5% по сравнению с 0,4% в группе, получавших гемцитабин и плацебо. Общая частота случаев ИЗЛ-подобных симптомов у больных, получавших эрлотиниб, включая применение в комбинации с химиотерапией, составляет 0,6%.

Пневмонит, интерстициальная пневмония, лучевой пневмонит, аллергический интерстициальный пневмонит, интерстициальное заболевание легких, облитерирующий бронхиолит, фиброз легких, острый респираторный дистресс-синдром, инфильтрация легких и альвеолит являются наиболее частыми диагнозами у больных с ИЗЛ- подобными симптомами.

Перечисленные явления возникали в период от несколько дней до нескольких месяцев после начала терапии эрлотинибом. Большинство случаев было связано с приемом сопутствующей или ранее проводимой химио-, лучевой терапии, паренхиматозным заболеванием легких в анамнезе, метастатическим поражением легких или инфекцией. При развитии новых и/или прогрессировании легочных симптомов (одышка, кашель и лихорадка) прием эрлотиниба необходимо временно прекратить до выяснения причины. В случае подтверждения диагноза ИЗЛ необходимо отменить эрлотиниб и провести необходимое лечение.

Диарея, дегидратация, электролитные нарушения и почечная недостаточность.

При возникновении тяжелой или умеренной диареи необходимо назначить лоперамид. В некоторых случаях может потребоваться снижение дозы эрлотиниба. При тяжелой или устойчивой диарее, тошноте, анорексии или рвоте с обезвоживанием, терапия эрлотинибом должна быть прервана и проведена регидратация. В редких случаях

возможно развитие гипокалиемии и почечной недостаточности, в том числе с фатальным исходом. Некоторые случаи почечной недостаточности были вызваны тяжелой дегидратацией вследствие диареи, рвоты и/или анорексии, другие - сопутствующей химиотерапией. В наиболее тяжелых или устойчивых случаях диареи или состояниях, приводящих к дегидратации, особенно у пациентов в группе риска (пожилой возраст, сопутствующая терапия или заболевания) эрлотиниб временно отменяют и проводят парентеральную регидратацию. У пациентов с высоким риском дегидратации следует контролировать электролиты сыворотки крови, включая калий, и функцию почек.

Гепатит, печеночная недостаточность, включая случаи с фатальным исходом, редко возникали во время приема эрлотиниба. У пациентов с сопутствующими заболеваниями печени или получающих гепатотоксичные лекарственные препараты рекомендуется контролировать функцию печени. При развитии тяжелого поражения печени прием эрлотиниба прекращают.

Во время лечения эрлотинибом, как минимум, в течение 2-х недель после его окончания следует применять надежные методы контрацепции.

Оценка статуса мутаций в гене EGFR. При оценке статуса мутаций в гене EGFR пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого, ранее не получавших химиотерапию, необходимо выбирать хорошо проверенные и надежные методы анализа, чтобы избежать ложных отрицательных или ложных положительных определений.

Курение. Курящим пациентам следует рекомендовать отказаться от курения, так как концентрация эрлотиниба в плазме у курящих пациентов по сравнению с некурящими значительно снижается.

Перфорация желудочно-кишечного тракта. Пациенты, получающие препарат Тарлениб, имеют повышенный риск развития перфорации желудочно-кишечного тракта, которая наблюдалась нечасто, в некоторых случаях с летальным исходом. В группу повышенного риска входят пациенты, получающие сопутствующую терапию антиангиогенными препаратами, глюкокортикостероидами, НПВП и/или химиотерапию на основе таксанов, или пациенты, имеющие в анамнезе пептическую язву или дивертикулярную болезнь.

В случае развития перфорации желудочно-кишечного тракта терапию препаратом Тарлениб следует прекратить.

Буллезные или эксфолиативные нарушения. Сообщалось о случаях буллезных, сопровождающихся образованием волдырей и эксфолиативных нарушений, в том числе об очень редких случаях подозрения на развитие синдрома Стивенса-Джонсона/ токсического эпидермального некролиза, в некоторых случаях с летальным исходом. В-

случае развития тяжелых буллезных, сопровождающихся образованием волдырей или эксфолиативных поражений кожи, лечение препаратом Тарлениб должно быть приостановлено или прекращено.

Офтальмологические нарушения. При применении эрлотиниба зарегистрированы очень редкие случаи перфорации или изъязвления роговицы. При лечении эрлотинибом наблюдались и другие офтальмологические нарушения, включая неправильный рост ресниц, сухой кератоконъюнктивит или кератит, которые также являются факторами риска развития перфорации/изъязвления роговицы. Лечение препаратом Тарлениб должно быть приостановлено или отменено при появлении острых офтальмологических симптомов, таких как боль в глазу, или ухудшении хронических офтальмологических заболеваний.

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами

Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не проводились. Однако, эрлотиниб не влияет на способность к концентрации внимания.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, 50 мг, 100 мг и 150мг.

По 10 таблеток в Ал/Ал. стрип, по 3 стрипа вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

По 30 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности с завинчивающейся крышкой из того же материала, по 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года. Препарат не следует использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «Джодас Экспоим»

109651 Россия, г. Москва, ул. Перерва, д. 11, стр. 25

Тел/факс: +7(499)5030192

E-mail: jodasexpoim@gmail.com

Производитель

Новалек Фармасьютикалс Пвт. Лтд.

Цех № 3, Нав Умайа Сосайти, Раджажи Пат за Мадхави

Бунгало, Домбивли Ист. Дист Тейн

Адрес места производства

Участок В-1, Вэгл Индастриал Эстейт,

Тэйн 400 604 (ИНДИЯ)

Novalek Pharmaceuticals Pvt Ltd

Shop no 3, Nav Umaya Society, Rajaji Path

Behind Madhavi Bungalow, Dombivli East. Dist Thane

Mfg. At: Plot B-1, Wagle Industrial Estate,

Thane 400 604 (INDIA)

Претензии и информация о побочных реакциях принимаются по адресу:

ООО «Джодас Экспоим»

109651 Россия, г. Москва, ул. Перерва, д. 11, стр. 25

Тел/факс: +7(499)5030192

E-mail: jodasexpoim@gmail.com

Представитель фирмы:

Pharmaceuticals Pvt. Ltd. NOVALEK 402B Lane 17 I-Block Badarpur New Delhi-44

Д. Лумба