ЛП-003050-091219

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТАРЛЕНИБ

Регистрационный номер: ЛП-003050

Торговое наименование: Тарлениб

Международное непатентованное наименование: эрлотиниб

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на 1 таблетку:

Компонент	Количество, мг			
	25 мг	***50 мг***	***100 мг***	***150 мг***
Действующее вещество:				
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 (тип М102)	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 мощно ингибирует внутриклеточное фосфорилирование рецептора эпидермального фактора роста HER1/EGFR (HER1 = рецептор эпидермального фактора роста человека 1-го типа/ EGFR = рецептор эпидермального фактора роста).

Экспрессия HER1/EGFR наблюдается на поверхности как нормальных, так и раковых клеток. На доклинических моделях ингибирование фосфотирозина EGFR тормозит рост линий опухолевых клеток и/или приводит к их гибели.

118115

ЛП-005050-091219

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

Экспозиция

После приема внутрь 150 мг эрлотиниба в равновесном состоянии медиана максимальной концентрации эрлотиниба (C_{max}) в плазме 1,995 нг/мл. Перед приемом следующей дозы через 24 ч медиана минимальной концентрации (C_{min}) эрлотиниба в плазме 1,238 нг/мл. Медиана площади под кривой «концентрация действующего вещества - время» (AUC) в междозовом интервале при достижении равновесной концентрации составляет 41,3 мкг/ч*мл.

Всасывание

Эрлотиниб хорошо всасывается после приема внутрь. Имеет продолжительную фазу всасывания, а среднее значение времени достижения максимальной концентрации (TC_{max}) в плазме крови составляет 4 часа. Согласно данным исследования с участием здоровых добровольцев биодоступность эрлотиниба - 59%, прием пищи может увеличивать его биодоступность.

После всасывания в крови эрлотиниб на 95% находится в связанном состоянии, в первую очередь с белками плазмы крови (альбумин и альфа1-кислый гликопротеин). Свободная фракция составляет приблизительно 5%.

Распределение

Кажущийся объём распределения 232 л с распределением в ткань опухоли. В образцах опухолевой ткани человека на 9-й день лечения эрлотинибом в дозе 150 мг в сутки средняя концентрация эрлотиниба равна 1,185 нг/г, что составляет 63% от C_{max} в плазме крови в равновесном состоянии. Концентрация основных активных метаболитов в ткани опухоли 160нг/г, что соответствует 113% C_{max} в плазме крови в равновесном состоянии. Исследования по изучению распределения в тканях меченного ^{14}C эрлотиниба после перорального приема у бестимусных мышей с мутацией по гену nude с НТ5 опухолевым ксенотрансплантатом (с использованием общей ауторадиографии) продемонстрировали

118115

ЛП-003050-091219

быстрое и интенсивное распределение в тканях. C_{max} в ткани составила около 73% концентрации эрлотиниба, TC_{max} в ткани - 1 час.

Метаболизм

Эрлотиниб метаболизируется изоферментами системы цитохрома Р450 главным образом 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. Исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что 80-95% эрлотиниба метаболизируется при участии изофермента CYP3A4.

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 фенилацетиленовой части молекулы.

Основные метаболиты образуются в результате О-деметилирования одной из боковых цепей и обладают активностью, сравнимой с эрлотинибом в доклинических исследованиях *in vitro* и на моделях опухолей *in vivo*. Они присутствуют в плазме крови в концентрациях, которые составляют <10% концентрации эрлотиниба. Фармакокинетика метаболитов аналогична фармакокинетике эрлотиниба.

Выведение

Метаболиты и следовые количества эрлотиниба выводятся, преимущественно, с желчью (> 90%), почками выводится небольшое количество перорально введенной дозы.

Клиренс

При монотерапии эрлотинибом средний клиренс составляет 4,47 л/ч, а средний период полувыведения ($T_{1/2}$) - 36,2 часа. Следовательно, ожидается, что равновесная концентрация будет достигнута на 7-8 день. Значительной связи между клиренсом, возрастом, массой тела, полом и расой пациента не выявлено.

Фармакокинетика эрлотиниба зависит от следующих показателей: концентраций общего билирубина, альфа1-кислого гликопротеина и курения в настоящее время. Снижение клиренса эрлотиниба отмечается при повышении концентрации общего билирубина и альфа1-кислого гликопротеина, а его повышение - у курильщиков. Одновременное применение гемцитабина не влияет на клиренс эрлотиниба.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

118115

ЛП-005050-091219

Специальные исследования фармакокинетики у детей и пациентов пожилого и старшего возрастов не проводились.

Пациенты с нарушениями функции печени.

Эрлотиниб, в основном, выводится с желчью. Экспозиция эрлотиниба одинакова у пациентов со средней степенью нарушения функции печени (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.

Пациенты с нарушениями функции почек

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

Курение

Курение увеличивает клиренс и снижает экспозицию эрлотиниба. $AUC_{0\text{-infinity}}$ у курящих людей составляет 1/3 от $AUC_{0\text{-infinity}}$ у некурящих/бывших курильщиков. Наблюдаемое снижение экспозиции у активных курильщиков возможно связано с индукцией изофермента CYP1A1 в легких и изофермента CYP1A2 в печени.

У курящих пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМЛР) 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) наблюдается дозозависимое увеличение экспозиции эрлотиниба. Минимальная равновесная концентрация эрлотиниба в дозе 300 мг у курильщиков составляет 1,22 мкг/мл.

Показания к применению

Немелкоклеточный рак легкого

Первая линия терапии и поддерживающая терапия местно-распространенного или метастатического (IIIB-IV стадии) немелкоклеточного рака легкого с активирующими мутациями в гене EGFR.

Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого после неудачи одной или более схем химиотерапии.

Рак поджелудочной железы

Первая линия терапии местно-распространенного или метастатического рака поджелудочной железы в комбинации с гемцитабином.

Противопоказания

118115

ЛП-005030-091219

- Гиперчувствительность к эрлотинибу или к любому компоненту препарата.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Возраст до 18-и лет (безопасность и эффективность не изучались).
- Тяжелая степень печеночной (10 и более баллов по шкале Чайлд-Пью) и почечной недостаточности.

С осторожностью

Нарушение функции печени.

Курение.

Пациенты с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Одновременный прием с мощными индукторами или ингибиторами изофермента CYP3A4.

Пептическая язва или дивертикулярная болезнь в настоящее время или в анамнезе.

Одновременный прием с антиангиогенными лекарственными средствами, глюкокортикостероидами, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Пациенты, получающие химиотерапию, которая включает таксаны.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата эрлотиниб при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы.

Внутрь, один раз в сутки, не менее, чем за 1 час или через 2 часа после приёма пищи.

Немелкоклеточный рак легкого

По 150 мг ежедневно. 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. 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.

118115

ЛП-005050-091219

Особые указания по дозированию

При сопутствующей терапии субстратами или модуляторами изофермента CYP3A4 может потребоваться изменение дозы эрлотиниба. При необходимости доза эрлотиниба снижается на 50 мг постепенно.

Нарушение функции печени

Несмотря на то, что экспозиция эрлотиниба одинакова у пациентов со средней степенью печеночной недостаточности (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) и у пациентов без нарушения функции печени, необходимо соблюдать осторожность при назначении эрлотиниба пациентам с нарушениями функции печени. Применение эрлотиниба не рекомендуется при печеночной недостаточности тяжелой степени.

При развитии тяжелых нежелательных реакций следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или перерыве терапии эрлотинибом. Безопасность и эффективность у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 5 раз выше верхней границы нормы) не изучались.

Нарушение функции почек

Безопасность и эффективность у пациентов с нарушением функции почек (концентрация креатинина в сыворотке крови более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы) не изучались. Согласно фармакокинетическим данным при почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. Применение эрлотиниба не рекомендуется при почечной недостаточности тяжелой степени.

Детский возраст

Безопасность и эффективность эрлотиниба у пациентов в возрасте до 18 лет не изучались.

Курение

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

Побочное действие

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов. Частота возникновения нежелательных реакций оценивается следующим образом: возникающие «очень часто» - > 10%; «часто» - > 1% и < 10%; «нечасто» - >0,1% и < 1%; «редко» - >0,01% и <0,1%, «очень редко» - < 0,01%, включая отдельные сообщения, «частота неизвестна».

118115

ЛП-003050-091219

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто - анорексия.

Нарушения со стороны психики: очень часто - депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль, невропатия.

Нарушения со стороны органа зрения: очень часто - конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит; *часто* - кератит; *нечасто* - нарушение роста ресниц, включая вросшие ресницы, избыточный рост и утолщение ресниц; *очень редко* - изъязвление и перфорация роговицы, увеит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто - одышка, кашель; *часто* - носовые кровотечения; *нечасто* - симптомы, подобные интерстициальным заболеваниям легких, включая случаи с летальным исходом.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто - диарея, тошнота, рвота, стоматит, боли в животе, метеоризм, диспепсия; *часто* - желудочно-кишечные кровотечения (включая отдельные случаи с летальным исходом), некоторые из которых были связаны с одновременным применением варфарина или НПВП (нестероидные противовоспалительные препараты); *нечасто* - перфорация желудочно-кишечного тракта, в некоторых случаях с летальным исходом.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - нарушения функции печени (включая повышение активности АСТ и АЛТ, повышение концентрации билирубина); *редко* - печеночная недостаточность (в том числе с летальным исходом).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - сыпь (эритематозные и папуло-пустулезные высыпания, которые появляются или усиливаются 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 средней степени тяжести); *нечасто* – гиперпигментация, гирсутизм, изменения ресниц и бровей, ломкость и расслоение ногтей, имеются сведения о случаях развития 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.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто - почечная недостаточность, *нечасто* - нефрит, протеинурия.

118115

ЛП-003050-091219

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

Передозировка

Однократный прием эрлотиниба внутрь в дозе до 1000 мг здоровыми добровольцами и до 1600 мг 1 раз в неделю пациентами с онкологическими заболеваниями переносились хорошо. Однако повторный прием эрлотиниба в дозе 200 мг 2 раза в сутки здоровыми добровольцами уже через несколько дней переносился плохо.

Симптомы

При приёме эрлотиниба в дозе выше рекомендованной, могут наблюдаться тяжёлые нежелательные реакции, такие как диарея, кожные высыпания и, возможно, повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Лечение

В случае подозрения на передозировку лечение приостанавливают и проводят симптоматическую терапию.

Антидот к эрлотинибу не известен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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 лекарственными средствами, которые метаболизируются посредством этих изоферментов.

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 снижают метаболизм эрлотиниба и увеличивают его концентрацию в плазме крови.

Ингибирование метаболизма изофермента CYP3A4 под действием *кетоконазола* (200 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5 дней) приводит к увеличению AUC эрлотиниба на 86% и C_{max} на 69% по сравнению с теми же показателями при приеме одного эрлотиниба. *Ципрофлоксацин* (ингибитор изофермента CYP3A4 и CYP1A2) увеличивает AUC и C_{max} эрлотиниба на 39% и 17% соответственно. Одновременное применение эрлотиниба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 или CYP3A4/CYP1A2 проводится только при крайней необходимости. В случае развития токсичности необходимо снизить дозу эрлотиниба.

118115

ЛП-003050-091219

Мощные индукторы изофермента CYP3A4 увеличивают метаболизм эрлотиниба и значимо снижают его концентрацию в плазме крови. Индукция метаболизма с участием изофермента CYP3A4 при одновременном применении рифампицина (600 мг внутрь ежедневно в течение 7 дней) приводит к снижению медианы AUC эрлотиниба в дозе 150 мг на 69% по сравнению с применением 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. По возможности необходимо предусмотреть альтернативный метод лечения без индукции активности изофермента CYP3A4. Одновременное применение эрлотиниба с 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 эрлотиниба в течении более чем 2-х 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.

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

118115

ЛП-003050-091219

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.

Препараты, изменяющие pH в ЖКТ

Растворимость эрлотиниба зависит от pH среды. При повышении pH среды более 5 растворимость эрлотиниба снижается. Таким образом, лекарственные средства, изменяющие pH в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, могут оказывать влияние на растворимость эрлотиниба и его биодоступность. При одновременном применении эрлотиниба и омепразола, ингибитора протонной помпы, AUC и C_{max} эрлотиниба снижаются на 46% и 61% соответственно. TC_{max} и $T_{1/2}$ не изменяются. При одновременном применении эрлотиниба и ранитидина (300 мг), блокатора H_2-гистаминовых рецепторов, AUC и C_{max} эрлотиниба снижаются на 33% и 54% соответственно.

Таким образом, по возможности следует избегать одновременного применения эрлотиниба и лекарственных средств, понижающих секрецию желез желудка. Маловероятно, что увеличение дозы эрлотиниба при одновременном применении с подобными препаратами может компенсировать снижение его экспозиции. Однако в тех случаях, когда эрлотиниб назначают в разные часы, т.е. за 2 часа до или через 10 часов после приема ранитидина (150 мг 2 раза в сутки), AUC и C_{max} эрлотиниба снижаются только на 15% и 17% соответственно. В случае необходимости терапии данными лекарственными средствами следует отдавать предпочтение применению блокаторов H_2- гистаминовых рецепторов, таким как ранитидин, в разные часы. Следует принимать эрлотиниб по крайней мере за 2 часа до или через 10 часа после приема блокатора H_2- гистаминовых рецепторов.

Варфарин, другие производные кумарина

Имеются сведения о повышении международного нормализованного отношения (МНО) и развитии кровотечений, в отдельных случаях с летальным исходом, у пациентов, получающих эрлотиниб в комбинации с производными кумарина, включая варфарин. У пациентов, принимающих производные кумарина, необходимо регулярно контролировать протромбиновое время или МНО.

Статины

Эрлотиниб в комбинации со статинами может усиливать миопатию, вызванную статинами, включая рабдомиолиз (наблюдается редко).

118115

ЛП-005050-091219

Курение

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

Гемцитабин

Не выявлено значительного влияния гемцитабина на фармакокинетику эрлотиниба и наоборот.

Препараты платины

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 связано с другими факторами, например, нарушениями 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 C_{max} 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 эрлотиниба 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.

Особые указания

Оценка статуса мутаций в гене EGFR. При оценке статуса мутаций в гене EGFR пациентов с местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого, ранее не получавших химиотерапию, необходимо выбирать хорошо проверенные и надежные методы анализа, чтобы избежать ложноотрицательных или ложноположительных определений.

118115

ЛП-003050-091219

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

Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ). У пациентов с немелкоклеточным раком легкого, раком поджелудочной железы или другими распространенными солидными опухолями, получавших эрлотиниб, ИЗЛ-подобные симптомы, в том числе с летальным исходом, диагностированы нечасто. Общая частота случае ИЗЛ-подобных явлений у пациентов, получающих эрлотиниб, составляет 0,6%. Наиболее частыми диагнозами у пациентов с подозрением на ИЗЛ-подобные симптомы являются: пневмонит, интерстициальная пневмония, лучевой пневмонит, аллергический интерстициальный пневмонит, интерстициальное заболевание легких, облитерирующий бронхиолит, фиброз легких, острый респираторный дистресс-синдром, инфильтрация легких и альвеолит. Перечисленные ИЗЛ-подобные явления возникают в период от нескольких дней до нескольких месяцев после начала терапии эрлотинибом и чаще всего связаны с отягчающими или способствующими факторами, такими как сопутствующая или ранее проводимая химиотерапия, лучевая терапия, паренхиматозное заболевание легких в анамнезе, метастатическое поражение легких или инфекция.

При остром развитии новых и/или прогрессировании необъяснимых легочных симптомов (одышка, кашель, и лихорадка) применение 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. Имеются сведения о редких случаях развития гипокалиемии и почечной недостаточности, в том числе с летальным исходом. Некоторые случаи почечной недостаточности были вызваны тяжелой дегидратацией вследствие диареи, рвоты и/или анорексии, другие - сопутствующей химиотерапией. В случаях тяжелой или устойчивой диареи, или состояниях, приводящих к дегидратации, особенно у пациентов в группе риска (сопутствующая терапия или заболевания, или при наличии других предрасполагающих факторов, в том числе пожилой возраст), эрлотиниб временно отменяют и проводят парентеральную регидратацию. У пациентов с высоким

118115

ЛП-003050-091219

риском дегидратации следует контролировать электролиты сыворотки крови, включая калий, и функцию почек.

Гепатит, печеночная недостаточность. Во время приема эрлотиниба в редких случаях может развиться печеночная недостаточность (имеются сведения о случаях с летальным исходом). Рекомендуется периодически контролировать функцию печени у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени или получающими гепатотоксичные лекарственные средства. При развитии тяжелого поражения печени прием эрлотиниба прекращают.

Перфорация желудочно-кишечного тракта. Имеются данные о повышенном риске развития перфорации желудочно-кишечного тракта у пациентов, принимающих эрлотиниб, которая наблюдается нечасто, в некоторых случаях с летальным исходом. В группу повышенного риска входят пациенты, получающие сопутствующую терапию антиангиогенными лекарственными средствами, 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 эрлотинибом следует прекратить.

Буллезные или эксфолиативные нарушения. Имеются сведения 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 эрлотинибом должно быть приостановлено или прекращено.

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

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

Утилизация препарата. Утилизацию препарата следует проводить в соответствии с локальными требованиями.

118115

ЛП-003050-091219

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследований по изучению влияния эрлотиниба на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. Однако, эрлотиниб не влияет на способность к концентрации внимания. В случае развития нежелательных реакций со стороны органов зрения, нервной системы или психики при применении препарата следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами, а также от занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

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

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

При температуре не выше 30°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель:

Джодас Экспоим Пвт. Лтд., Индия

Участок 55, Фаза-3, Биотек Парк, Каркапатла (Вилладж), Мулугу (М), Медак (Дистрикт)-502 279, Телангана, Индия.

Владелец РУ

ООО «Джодас Экспоим», Россия.

140202, Московская обл., Воскресенский р-он, г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4.

118115

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Джодас Экспоим», Россия

109451, г. Москва, ул. Братиславская, д. 20.

Телефон: (499) 503-01-92

E-mail: info@jodas.ru

Директор по экономике
ООО «Джодас Экспоим»



Джиоти Лумба

118115

