МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-001443- 170119
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ТАРЦЕВА®

Регистрационный номер

ЛС-001443

Торговое наименование

Тарцева®

Международное непатентованное или группировочное наименование

Эрлотиниб

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 25 мг содержит:

действующее вещество: эрлотиниб – 25 мг (в виде эрлотиниба гидрохлорида – 27.32 мг);

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 27.43 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 35.00 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 8.00 мг, натрия лаурилсульфат – 1.00 мг, магния стеарат – 1.25 мг;

оболочка – 3.00 мг (гипромеллоза – 1.20 мг, гипролоза – 0.90 мг, макрогол 400 – 0.30 мг, титана диоксид Е171 – 0.60 мг); может использоваться коммерчески доступная смесь Opadry White Y-5-7068 идентичного состава.

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 100 мг содержит:

действующее вещество: эрлотиниб – 100 мг (в виде эрлотиниба гидрохлорида – 109.29 мг);

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 69.21 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 88.50 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 24.00 мг, натрия лаурилсульфат – 3.00 мг, магния стеарат – 6.00 мг;

оболочка – 9.00 мг (гипромеллоза – 3.60 мг, гипролоза – 2.70 мг, макрогол 400 – 0.90 мг, титана диоксид Е171 – 1.80 мг); может использоваться коммерчески доступная смесь Opadry White Y-5-7068 идентичного состава.

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 150 мг содержит:
действующее вещество: эрлотиниб – 150 мг (в виде эрлотиниба гидрохлорида – 163.93 мг);
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 103.82 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 132.75 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 36.00, натрия лаурилсульфат – 4.50 мг, магния стеарат – 9.00 мг;
оболочка – 13.50 мг (гипромеллоза – 5.40 мг, гипролоза – 4.05 мг, макрогол 400 – 1.35 мг, титана диоксид Е171 – 2.70 мг); может использоваться коммерчески доступная смесь Opadry White Y-5-7068 идентичного состава.

Описание

Таблетки 25 мг: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или белого с желтоватым оттенком цвета; на одной стороне таблетки гравировка Т25.
Размеры: диаметр 6.3-6.7 мм, толщина 3.0-3.6 мм.
Таблетки 100 мг: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или белого с желтоватым оттенком цвета; на одной стороне таблетки гравировка Т100.
Размеры: диаметр 8.7-9.1 мм, толщина 4.4-5.4 мм.
Таблетки 150 мг: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или белого с желтоватым оттенком цвета; на одной стороне таблетки гравировка Т150.
Размеры: диаметр 10.3-10.7 мм, толщина 4.9-5.9 мм.

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 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.

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 составляет 4 ч. Согласно данным исследования на здоровых добровольцах 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 объем распределения 232 л с распределением в ткань опухоли. В образцах опухолевой ткани человека на 9 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 в равновесном состоянии. Концентрация основных активных метаболитов в ткани опухоли 160 нг/г, что соответствует 113% C_{max} в плазме в равновесном состоянии. Исследования по

изучению распределения в тканях меченного ^{14}C эрлотиниба после перорального приема у бестимусных голых мышей с HN5 опухолевым ксенотрансплантатом (с использованием общей ауторадиографии) продемонстрировали быстрое и интенсивное распределение в тканях. C_{max} в ткани составила около 73% концентрации эрлотиниба, TC_{max} в ткани - 1 ч.

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 в концентрациях, которые составляют <10% концентрации эрлотиниба, их фармакокинетика аналогична фармакокинетике эрлотиниба.

Выведение

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

Клиренс

При монотерапии препаратом Тарцева® средний кажущийся клиренс 4.47 л/ч, а средний период полувыведения (T1/2) 36.2 ч. Следовательно, ожидается, что равновесная концентрация будет достигнута на 7-8 день. Значительной связи между кажущимся клиренсом, возрастом, массой тела, полом и расой пациента не выявлено.

Фармакокинетика эрлотиниба зависела от следующих показателей: концентрации общего билирубина в сыворотке, альфа1-кислого гликопротеина и курения в настоящее время. Снижение клиренса эрлотиниба отмечено при повышении сывороточной концентрации общего билирубина и альфа1-кислого гликопротеина, а его повышение – у курильщиков. Одновременное применение гемцитабина не влияло на клиренс эрлотиниба.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Специальные исследования у детей и пожилых пациентов не проводились.

Нарушение функции печени

Эрлотиниб в основном выводится с желчью. 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.

Нарушение функции почек

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

Курение

Курение увеличивает клиренс и снижает экспозицию эрлотиниба. $AUC_{0\text{-infinity}}$ у курящих людей составила 1/3 от $AUC_{0\text{-infinity}}$ у некурящих/бывших курильщиков. Наблюдавшееся 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 минимальная равновесная концентрация составила 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 составляла 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

Выраженная гиперчувствительность к эрлотинибу или к любому компоненту препарата.

Беременность.

Грудное вскармливание (в ходе терапии препаратом Тарцева® и в течение, как минимум, 2-х недель после последнего приема препарата).

Возраст до 18 лет (безопасность и эффективность по зарегистрированным показаниям не установлены у пациентов младше 18 лет).

Тяжелое нарушение функции печени (10 и более баллов по шкале Чайлд-Пью) или почек.

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.

Способ применения и дозы

Внутрь, один раз в сутки, не менее чем за 1 ч или через 2 ч после приема пищи.

Немелкоклеточный рак легкого

По 150 мг ежедневно. При появлении признаков прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности терапию препаратом Тарцева® следует прекратить.

Перед применением препарата Тарцева® в качестве первой линии терапии или поддерживающей терапии местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого 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 препаратом Тарцева® следует прекратить.

Если у пациента в течение 4-8 недель лечения не развивается сыпь, дальнейшую терапию препаратом Тарцева® следует пересмотреть.

Особые указания по дозированию

Взаимодействующие препараты

При сопутствующей терапии субстратами или модуляторами изофермента CYP3A4 может потребоваться изменение дозы препарата Тарцева®.

При необходимости доза препарата Тарцева® снижается на 50 мг постепенно.

Нарушение функции печени

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 препарата Тарцева® пациентам с нарушением функции печени. Прием препарата Тарцева® не рекомендуется при тяжелом нарушении функции печени.

При развитии тяжелых нежелательных реакций, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или перерыве терапии препаратом Тарцева®. Безопасность и эффективность у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (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 легкой и умеренной почечной недостаточности коррекции дозы не требуется. Прием препарата Тарцева® не рекомендуется при тяжелом нарушении функции почек.

Детский возраст

Безопасность и эффективность препарата Тарцева® по зарегистрированным показаниям у пациентов в возрасте до 18 лет не установлены.

Курение снижает экспозицию эрлотиниба на 50-60%. Максимально переносимая доза препарата Тарцева® у курящих пациентов с немелкоклеточным раком легкого составляет 300 мг. При применении препарата в дозе 300 мг во второй линии терапии после неудачи химиотерапии у пациентов, продолжающих курение, увеличение эффективности по сравнению с рекомендуемой дозой 150 мг не наблюдалось.

Побочное действие

Для оценки частоты нежелательных эффектов используются следующие категории частоты: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), включая отдельные случаи.

Со стороны пищеварительной системы: 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.

Со стороны обмена веществ: очень часто – анорексия.

Со стороны гепатобилиарной системы: часто – нарушение функции печени (включая повышение активности АЛТ, АСТ, концентрации билирубина); редко – печеночная недостаточность (в том числе с летальным исходом).

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 или перфорация роговицы, увеит.

Со стороны дыхательной системы: очень часто – одышка, кашель; часто – носовые кровотечения; нечасто – симптомы, подобные интерстициальным заболеваниям легких, включая случаи с летальным 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.

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

Со стороны психики: очень часто – депрессия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – почечная недостаточность; нечасто – нефрит, протеинурия.

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 день здоровыми добровольцами уже через несколько дней переносился плохо. При приеме эрлотиниба в дозе выше рекомендованной могут наблюдаться тяжелые нежелательные явления, такие как диарея, кожные высыпания и возможно повышение активности «печеночных» трансаминаз. В случае подозрения на передозировку лечение приостанавливают и проводят симптоматическую терапию. Антидот к эрлотинибу неизвестен.

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 ферментов, а также препаратами, которые метаболизируются посредством этих ферментов.

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 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 препарата Тарцева® с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 или CYP3A4/CYP1A2 производится только при крайней необходимости. В случае развития токсичности необходимо снизить дозу препарата Тарцева®.

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 препарата Тарцева® 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 препарата Тарцева® с мощными индукторами изофермента CYP3A4, такими как рифампицин, производится

только при крайней необходимости, при этом необходимо увеличить дозу препарата Тарцева® до 300 мг под тщательным контролем профиля безопасности. При хорошей переносимости при применении препарата в течение 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.

Субстраты изофермента CYP3A4. Предшествующая терапия или одновременный прием препарата Тарцева® не нарушает клиренс типичных субстратов изофермента CYP3A4, таких как *мидазолам и эритромицин*. Таким образом, значительное влияние препарата Тарцева® 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.

Омепразол. Растворимость эрлотиниба зависит от pH. При повышении pH 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 препарата Тарцева® и омепразола, ингибитора протонной помпы, AUC и C_{max} эрлотиниба снижались на 46% и 61%, соответственно. TC_{max} и период полувыведения не изменялись. При одновременном приеме препарата Тарцева® и ранитидина (300 мг), блокатора H_2-гистаминовых рецепторов, AUC и C_{max} эрлотиниба снижались на 33% и 54%, соответственно.

Таким образом, по возможности следует избегать одновременного приема препарата Тарцева® и средств, понижающих секрецию желез желудка. Маловероятно, что увеличение дозы препарата Тарцева® при одновременном приеме с подобными препаратами может компенсировать снижение его экспозиции. Однако в тех случаях, когда Тарцева® назначалась в разные часы, т.е. за 2 ч до или через 10 ч после приема ранитидина (150 мг 2 раза в сутки), AUC и C_{max} 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 Тарцева® 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 препарат Тарцева® в комбинации с производными кумарина, включая варфарин, зарегистрированы повышение Международного нормализованного отношения (МНО) и кровотечения, в отдельных случаях с летальным исходом. У пациентов, принимающих производные кумарина, необходимо регулярно контролировать протромбиновое время или МНО.

Статины. Тарцева® 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.

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 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 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 препарата Тарцева® пациентам с низким уровнем экспрессии UGT1A1 или с генетическими нарушениями, вызывающими снижение скорости реакции глюкуронизации (например, синдромом 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, перед применением препарата Тарцева® в качестве первой линии терапии или поддерживающей терапии, необходимо выбирать хорошо проверенные и надежные методы анализа, чтобы избежать ложных отрицательных или ложных положительных определений. Препарат Тарцева® не рекомендуется применять в качестве поддерживающей терапии первой линии у пациентов без активирующих мутаций в гене EGFR.

Курение. Курящим пациентам следует рекомендовать отказаться от курения, так как концентрация эрлотиниба в плазме 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 препарат Тарцева®, ИЗЛ-подобные симптомы, в том числе с летальным исходом, диагностировались нечасто.

В исследовании при немелкоклеточном раке легкого серьезные ИЗЛ-подобные явления отмечались с частотой 0.8% как у пациентов, получавших препарат Тарцева®, так и у пациентов, не получавших его.

По результатам мета-анализа рандомизированных контролируемых клинических исследований при немелкоклеточном раке легкого частота ИЗЛ-подобных явлений составила 0.9% у пациентов, получавших препарат Тарцева®, и 0.4% у пациентов, не получавших препарат.

В исследовании при раке поджелудочной железы частота ИЗЛ-подобных явлений составила 2.5% у пациентов, получавших препарат Тарцева® и гемцитабин, и 0.4% у пациентов, получавших только гемцитабин.

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 возникали в период от нескольких дней до нескольких месяцев после начала терапии препаратом Тарцева®. Большинство случаев было связано 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) прием препарата Тарцева® необходимо прервать до выяснения причины. В случае подтверждения диагноза ИЗЛ необходимо отменить препарат Тарцева® 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 препарата Тарцева®.

При тяжелой или устойчивой диарее, тошноте, анорексии или рвоте с обезвоживанием, терапия препаратом Тарцева® должна быть прервана и проведена регидратация. Сообщалось 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), прием препарата Тарцева® прерывают и проводят парентеральную регидратацию. У пациентов с высоким риском дегидратации следует контролировать электролиты сыворотки крови, включая калий, и функцию почек.

Гепатит, печеночная недостаточность. Во время приема препарата Тарцева® сообщалось о редких случаях печеночной недостаточности, включая случаи с летальным исходом. Рекомендуется периодически контролировать функцию печени пациентам с сопутствующими заболеваниями печени или получающим гепатотоксичные лекарственные средства. При развитии тяжелого поражения печени прием препарата Тарцева® прерывают.

Перфорация желудочно-кишечного тракта. Пациенты, получающие препарат Тарцева®, 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 Тарцева® следует прекратить и не возобновлять в дальнейшем.

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 Тарцева® должно быть прервано или отменено.

Офтальмологические нарушения. При применении препарата Тарцева® зарегистрированы очень редкие случаи перфорации или изъязвления роговицы. При лечении препаратом Тарцева® наблюдались и другие офтальмологические нарушения, включая неправильный

рост ресниц, сухой кератоконъюнктивит или кератит, которые также являются факторами риска развития перфорации/изъязвления роговицы. Лечение препаратом Тарцева® должно быть прервано или отменено при появлении острых офтальмологических симптомов, таких как боль в глазу, или ухудшении хронических офтальмологических заболеваний.
Контрацепция у женщин. Во время лечения препаратом Тарцева® и как минимум в течение 2-х недель после его окончания следует применять надежные методы контрацепции.
Обращение с неиспользованным препаратом/препаратом с истекшим сроком годности. Попадание лекарственного препарата в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. Уничтожение неиспользованного препарата или расходных материалов должно проводиться в соответствии с локальными требованиями.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, 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, 100 мг и 150 мг

По 10 таблеток в блистер из ПВХ/Al.

3 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

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

Условия хранения

При температуре не выше 30°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец Регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Производитель

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Рош С.п.А., Италия

Roche S.p.A., Via Morelli 2, 20090 Segrate, Milano, Italy

Претензии потребителей направлять в компанию ЗАО «Рош-Москва» по адресу:

107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2

тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99

или через форму обратной связи на сайте:

www.roche.ru

В случае упаковки на АО «ОРТАТ» претензии потребителей направлять по адресу:

157092, Россия, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново

тел./факс (4942) 650-806



Н. Назарова

Руководитель Отдела регистрации и обеспечения качества ЛС