

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эрлотиниб, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Эрлотиниб, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Эрлотиниб, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эрлотиниб

Эрлотиниб, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 25 мг эрлотиниба (в виде гидрохлорида)

Эрлотиниб, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 100 мг эрлотиниба (в виде гидрохлорида)

Эрлотиниб, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 150 мг эрлотиниба (в виде гидрохлорида)

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Эрлотиниб, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой «Н» на одной стороне и «28» на другой стороне.

На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Эрлотиниб, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой «Н» на одной стороне и «21» на другой стороне.

На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Эрлотиниб, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой «Н» на одной стороне и «22» на другой стороне.

На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. 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 (рецептор эпидермального фактора роста).

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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Немелкоклеточный рак легкого

По 150 мг ежедневно. При появлении признаков прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности терапию препаратом Эрлотиниб следует прекратить. Перед применением препарата Эрлотиниб 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 (см. раздел 4.1).

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 Эрлотиниб следует прекратить.

Если у пациента в течение 4–8 недель лечения не развивается сыпь, дальнейшую терапию препаратом Эрлотиниб следует пересмотреть.

Особые указания по дозированию

Взаимодействие препаратов

При сопутствующей терапии субстратами или модуляторами изофермента CYP3A4 может потребоваться изменение дозы препарата Эрлотиниб (см. раздел 4.5).

При необходимости доза препарата Эрлотиниб снижается на 50 мг постепенно (см. раздел 4.4).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением 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 Эрлотиниб пациентам с нарушением функции печени. Прием препарата Эрлотиниб не рекомендуется при тяжелом нарушении функции печени.

При развитии тяжелых нежелательных реакций, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или перерыве терапии препаратом Эрлотиниб. 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.

Пациенты нарушением 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 Эрлотиниб не рекомендуется при тяжелом нарушении функции почек.

Курение

Курение снижает экспозицию эрлотиниба в плазме крови на 50–60%. Максимально переносимая доза эрлотиниба 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.

Дети

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

Способ применения

Для приема внутрь. Один раз в сутки, не менее чем за 1 ч или через 2 ч после приема пищи.

4.3. Противопоказания

- выраженная гиперчувствительность к эрлотинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- беременность;
- период грудного вскармливания (в ходе терапии препаратом Эрлотиниб 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.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- нарушение функции печени;
- курение;
- 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;
- одновременный прием с ингибиторами Р-гликопротеина;
- пациенты с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

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 Эрлотиниб в качестве первой линии терапии или поддерживающей терапии, необходимо выбирать хорошо проверенные и надежные методы анализа, чтобы избежать ложноотрицательных или ложноположительных определений. Препарат Эрлотиниб 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 крови у курящих пациентов по сравнению с некурящими значительно снижается (см. разделы 4.2, 4.5 и 5.2).

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, диагностировались нечасто.

В исследовании при немелкоклеточном раке легкого серьезные ИЗЛ-подобные явления отмечались с частотой 0,8% как у пациентов, получавших эрлотиниб, 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 эрлотиниб, и 0,4% у пациентов, не получавших препарат.

В исследовании при раке поджелудочной железы частота ИЗЛ-подобных явлений составила 2,5% у пациентов, получавших эрлотиниб 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 эрлотинибом. Большинство случаев было связано сотягчающими 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 Эрлотиниб необходимо прервать до выяснения причины. В случае подтверждения диагноза ИЗЛ необходимо отменить препарат 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 препарата Эрлотиниб.

При тяжелой или устойчивой диарее, тошноте, анорексии или рвоте с обезвоживанием, терапия препаратом Эрлотиниб 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 Эрлотиниб 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 эрлотиниба 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 Эрлотиниб прерывают.

Перфорация желудочно-кишечного тракта

Пациенты, получающие эрлотиниб, 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 Эрлотиниб 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 Эрлотиниб должно быть прервано или отменено.

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 Эрлотиниб 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 Эрлотиниб и как минимум в течение 2-х недель после его окончания следует применять надежные методы контрацепции (см. раздел 4.6).

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.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Данный препарат содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Эрлотиниб у человека метаболизируется изоферментами системы цитохрома P450 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 *кетоназола* (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 эрлотиниба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 или CYP3A4/CYP1A2 производится только при крайней необходимости. В случае развития побочных реакций, связанных с применением эрлотиниба, необходимо снизить дозу препарата Эрлотиниб.

Мощные индукторы изофермента CYP3A4 увеличивают метаболизм эрлотиниба и значительно 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. 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 препарата в

течение более чем 2 недель можно рассмотреть вопрос об увеличении дозы препарата до 450 мг, продолжая тщательно контролировать профиль безопасности (см. раздел 4.4). Применение препарата в более высоких дозах 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.

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 разрушение EGFR посредством протеасом.

Ингибиторы Р-гликопротеина

Эрлотиниб является субстратом для транспортного белка Р-гликопротеина. Одновременное введение ингибиторов Р-гликопротеина, например циклоспорина и верапамила, может привести к измененному распределению и/или измененной элиминации эрлотиниба. Последствия этого взаимодействия, например, токсическое воздействие на центральную нервную систему, не установлены. В таких случаях следует соблюдать осторожность.

Препараты, изменяющие pH в желудочно-кишечном тракте

Растворимость эрлотиниба зависит от pH. При повышении pH среды более 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 $C_{\max}$ эрлотиниба снижались на 46% и 61%, соответственно. $T_{\max}$ и период полувыведения не изменялись. При одновременном приеме эрлотиниба 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 эрлотиниба и средств, понижающих секрецию желез желудка. Маловероятно, что увеличение дозы эрлотиниба при одновременном приеме с подобными препаратами может компенсировать снижение его биодоступности. 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 $C_{\max}$ эрлотиниба снижались только на 15% и 17%, соответственно. В случае необходимости терапии данными препаратами следует отдавать предпочтение применению блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, таким как ранитидин, разделяя прием препаратов по времени. Следует принимать препарат Эрлотиниб 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 пациентов, принимающих производные кумарина, необходимо регулярно контролировать протромбиновое время или МНО.

Статины

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

Курение

Следует рекомендовать отказ от курения при применении препарата, поскольку курение, индуцируя изоферменты CYP1A1 и CYP1A2, снижает экспозицию эрлотиниба в плазме крови 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 эрлотиниба 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Женщинам детородного возраста рекомендуется предотвращать беременность во время приема эрлотиниба. Во время лечения препаратом Эрлотиниб и в течение, как минимум, 2-х недель после его окончания следует применять надежные методы контрацепции.

Беременность

Данные по применению эрлотиниба у беременных отсутствуют. Исследования на животных не показали никаких признаков тератогенного действия или патологических родов. Однако нельзя исключать неблагоприятного воздействия на беременность, поскольку исследования на крысах и кроликах показали повышенную летальность эмбриона/плода. Потенциальный риск для человека неизвестен. Применение препарата во время беременности противопоказано (см. раздел 4.3).

Лактация

Исследований оценки воздействия эрлотиниба на выработку грудного молока и его проникновение в грудное молоко не проводилось. Поскольку вероятность причинения вреда грудному ребенку неизвестна, грудное вскармливание противопоказано во время лечения препаратом Эрлотиниб и в течение, как минимум, 2-х недель после его окончания (см. раздел 4.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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. В случае развития нежелательных реакций со стороны органов

зрения, нервной системы или психики при применении препарата следует воздерживаться от управления транспортными средствами и механизмами, а также от занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторной реакции.

4.8. Нежелательные реакции

Частота встречаемости нежелательных эффектов определяется следующим образом:

очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Табличное резюме нежелательных реакций

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
<i>Инфекции и инвазии</i>	Очень часто	Тяжелые инфекции (с или без нейтропении, пневмония, сепсис, флегмона)
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Очень часто	Анорексия
<i>Психические нарушения</i>	Очень часто	Депрессия
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Очень часто	Головная боль, невралгия
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	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
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Очень часто	Одышка, кашель
	Часто	Носовые кровотечения
	Нечасто	Симптомы, подобные интерстициальным заболеваниям легких, включая случаи с летальным исходом
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	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
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Часто	Нарушение функции печени (включая повышение активности АЛТ, АСТ, концентрации билирубина)
	Редко	Печеночная недостаточность (в том числе с летальным исходом)
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Очень часто	Сыпь (эритематозные и папулопустулезные 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, акнеiformный 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
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Часто	Почечная недостаточность
	Нечасто	Нефрит, протеинурия
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Очень часто	Повышенная утомляемость, лихорадка, озноб
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Очень часто	Снижение массы тела

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с

целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза - риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Однократный прием эрлотиниба внутрь в дозе до 1000 мг здоровыми добровольцами и до 1600 мг 1 раз в неделю пациентами с онкологическими заболеваниями были переносимы. 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).

Код АТХ: L01EB02

Механизм действия

Эрлотиниб сильно 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.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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.

Эрлотиниб хорошо всасывается после приема внутрь. Имеет продолжительную фазу всасывания, а среднее значение времени достижения максимальной концентрации ($T_{\max}$) 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, $T_{\max}$ в ткани – 1 ч.

Биотрансформация

Эрлотиниб метаболизируется изоферментами системы цитохрома P450 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.

Элиминация

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

При монотерапии эрлотинибом средний кажущийся клиренс 4,47 л/ч, а средний период полувыведения ($T_{1/2}$) 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 период приема препарата. 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.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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 в плазме крови.

$AUC_{0-\infty}$ у курящих людей составила 1/3 от $AUC_{0-\infty}$ у некурящих/бывших курильщиков. Наблюдавшееся снижение экспозиции эрлотиниба в плазме крови 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 в плазме крови. Минимальная равновесная концентрация эрлотиниба в дозе 300 мг у курильщиков составляла 1,22 мкг/мл.

Дети

Безопасность и эффективность эрлотиниба у детей не установлена (см. раздел 4.2).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 112)

Карбоксиметилкрахмал натрия

Магния стеарат

Натрия лаурилсульфат

Пленочная оболочка

Опадрай белый 20B580000

гипромеллоза

гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

титана диоксид

макрогол

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, 100 мг, 150 мг

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке (блистере) из ПВХ-Алюминий-ОПА/Алюминий. По 3 контурных ячейковых упаковок (блистера) вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной.

По 30 таблеток в банке из полиэтилена высокой плотности, с осушающим агентом (силикагелем), с крышкой из полипропилена, с прокладкой из целлюлозы и защитой от случайного открывания детьми. Свободное пространство в банке при необходимости заполняют ватой медицинской. По 1 банке вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом.

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Индия

Хетеро Лабс Лимитед

«Хетеро Корпорейт», 7-2-A2, Индастриал Эстейтс, Санат Нагар,
Хайдарабад – 500018, Телангана.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Московское представительство Компании «Хетеро Лабс Лимитед» (Индия)

109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр. 5.

Тел./факс: +7 (495) 981-00-88

e-mail: DrugSafety-Russia@hetero.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Эрлотиниб доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>