

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, покрытая пленочной оболочкой, содержит 25 мг эрлотиниба (в виде гидрохлорида).

Эрлотиниб, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг эрлотиниба (в виде гидрохлорида).

Эрлотиниб, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 150 мг эрлотиниба (в виде гидрохлорида).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (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 розового цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Эрлотиниб, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Эрлотиниб, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Эрлотиниб показан к применению у взрослых.

Немелкоклеточный рак легкого

Первая линия терапии и поддерживающая терапия местно-распространенного или метастатического (III–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

Терапию препаратом Эрлотиниб проводит врач, имеющий опыт лечения злокачественных новообразований.

Режим дозирования

Немелкоклеточный рак легкого

Рекомендуемая доза препарата Эрлотиниб — 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

Рекомендуемая доза препарата Эрлотиниб — 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.

Коррекция дозы

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 почечной недостаточностью

Безопасность и эффективность эрлотиниба 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 (см. раздел 5.2). Прием препарата Эрлотиниб не рекомендуется при почечной недостаточности тяжелой степени.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Несмотря на то, что экспозиция эрлотиниба была одинаковой у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) и у пациентов

без нарушения функции печени, необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Эрлотиноб пациентам с нарушением функции печени. Прием препарата Эрлотиноб не рекомендуется при печеночной недостаточности тяжелой степени (см. раздел 5.2).

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

Безопасность и эффективность эрлотиноба у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 5 раз выше верхней границы нормы) не изучались.

Курение

Курение снижает экспозицию эрлотиноба на 50–60 %. Максимально переносимая доза эрлотиноба 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. Следует рекомендовать отказ от курения при применении препарата Эрлотиноб (см. разделы 4.4, 4.5 и 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность эрлотиноба у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, один раз в сутки. Препарат следует принимать не менее чем за 1 час или через 2 часа после приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к эрлотинобу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность.
- Период грудного вскармливания (в ходе терапии препаратом 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) и почек.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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.

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 эрлотиниба 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 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 Эрлотиниб необходимо прервать до выяснения причины. В случае подтверждения диагноза ИЗЛ необходимо отменить препарат Эрлотиниб и провести необходимое лечение (см. раздел 4.8).

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 (см. раздел 4.8).

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 развития печеночной недостаточности, включая случаи с летальным исходом. Рекомендуются периодически контролировать функцию печени у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени или получающих гепатотоксичные лекарственные средства. При развитии тяжелого поражения печени (см. раздел 4.8) 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 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 (см. раздел 4.8) 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 (см. раздел 4.8). В случае развития тяжелых буллезных, сопровождающихся образованием волдырей, или эксфолиативных поражений кожи лечение эрлотинибом должно быть прервано или отменено.

Офтальмологические нарушения

При применении эрлотиниба зарегистрированы очень редкие случаи перфорации или изъязвления роговицы (см. раздел 4.8). 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.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

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 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 площади под кривой «концентрация – время» AUC эрлотиниба на 86 % и максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) на 69 % по сравнению с теми же показателями при приеме одного эрлотиниба. Ципрофлоксацин (ингибитор изоферментов 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 токсичности необходимо снизить дозу препарата Эрлотиниб.

Мощные индукторы изофермента CYP3A4 увеличивают метаболизм эрлотиниба и значительно 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 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 эрлотиниба в течение более чем 2-х недель можно рассмотреть вопрос об увеличении дозы эрлотиниба 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

СYP3A4 маловероятно. Оказалось, что биодоступность мидазолама при пероральном приеме снижается на 24 %, что не связано с влиянием на активности изофермента СYP3A4.

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 рН в желудочно-кишечном тракте

Растворимость эрлотиниба зависит от рН среды. При повышении рН среды более 5 растворимость эрлотиниба снижается. Таким образом, лекарственные средства, изменяющие рН 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. Время достижения максимальной концентрации (T_{Cmax}) и период полувыведения ($T_{1/2}$) не изменялись. При одновременном приеме эрлотиниба и ранитидина (300 мг), блокатора H₂ гистаминовых рецепторов, AUC и C_{max} эрлотиниба снижались на 33 % и 54 % соответственно.

Таким образом, по возможности следует избегать одновременного приема эрлотиниба и лекарственных средств, понижающих секрецию желез желудка. Маловероятно, что увеличение дозы эрлотиниба при одновременном приеме с подобными препаратами может компенсировать снижение его экспозиции. Однако в тех случаях, когда эрлотиниб назначался в разные часы, т.е. за 2 часа до или через 10 часов 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 лекарственными средствами следует отдавать предпочтение применению блокаторов H₂ гистаминовых рецепторов, таким как ранитидин, разделяя прием препаратов по времени. Следует принимать препарат Эрлотиниб по крайней мере за 2 часа до или через 10 часов после приема блокатора H₂ 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, наблюдавшийся редко.

Курение

Следует рекомендовать отказ от курения при применении эрлотиниба, поскольку курение, индуцируя изоферменты СYP1A1 и СYP1A2, 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 лекарственными средствами, 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщинам с детородным потенциалом во время лечения препаратом Эрлотиниб и как минимум в течение 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 Эрлотиниб при 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

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.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные в таблице 1, распределены по системно-органным классам Медицинского словаря терминов для регуляторной деятельности (MedDRA) и частоте следующим образом:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении эрлотиниба

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	очень часто	тяжелые инфекции (с или без нейтропении, пневмония, сепсис, флегмона)
Нарушения метаболизма и питания	очень часто	анорексия, снижение массы тела
Психические нарушения	очень часто	депрессия
Нарушения со стороны нервной системы	очень часто	головная боль, нейропатия
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 или 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 (см. раздел 4.4)

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	очень часто	диарея, тошнота, рвота, стоматит, боль в животе, метеоризм, диспепсия
	часто	желудочно-кишечные кровотечения, включая отдельные случаи с летальным исходом (см. раздел 4.4), некоторые из которых были связаны с одновременным применением варфарина или НПВП (см. раздел 4.5)
	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 (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	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, акнеформный 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
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	часто	почечная недостаточность
	нечасто	нефрит, протеинурия
Общие нарушения и реакции в месте введения	очень часто	повышенная утомляемость, лихорадка, озноб

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru.

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

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.

При приеме эрлотиниба в дозе выше рекомендованной могут наблюдаться тяжелые 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 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 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.

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 $C_{\max}$ эрлотиниба в плазме крови составляет 1,995 нг/мл. Перед приемом следующей дозы через 24 ч медиана минимальной концентрации ($C_{\min}$) эрлотиниба в плазме крови составляет 1,238 нг/мл. Медиана 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 $T_{C_{\max}}$ в плазме крови составляет 4 часа. Согласно данным исследования с участием здоровых добровольцев биодоступность эрлотиниба составляет 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 альфа-1-кислый гликопротеин). Свободная фракция составляет приблизительно 5 %.

Распределение

Кажущийся объем распределения составляет 232 л с распределением в ткань опухоли. В образцах опухолевой ткани человека на 9-й день лечения эрлотинибом в дозе 150 мг/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 составляет 160 нг/г, что соответствует 113 % от $C_{\max}$ в плазме крови в равновесном состоянии. Исследования по изучению распределения в тканях меченного ^{14}C эрлотиниба после перорального введения бестимусным голым мышам с HN5 опухолевым ксенотрансплантатом (с использованием общей ауторадиографии) продемонстрировали быстрое и интенсивное распределение в тканях. $C_{\max}$ в ткани составила около 73 % концентрации эрлотиниба, $T_{C_{\max}}$ в ткани — 1 час.

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 гидроксирование 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, 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 составляет 4,47 л/ч, а средний $T_{1/2}$ — 36,2 часа. Следовательно, ожидается, что равновесная концентрация будет достигнута на 7–8-й день.

Значительной связи между кажущимся клиренсом, возрастом, массой тела, полом и расой пациента не выявлено.

Фармакокинетика эрлотиниба зависит от следующих показателей: концентраций общего билирубина, альфа-1-кислого гликопротеина и курения в настоящее время. Снижение клиренса эрлотиниба отмечается при повышении концентрации общего билирубина и альфа-1-кислого гликопротеина, а его повышение — у курильщиков. Одновременное применение гемцитабина не влияет на клиренс эрлотиниба.

Особые группы пациентов

Курение

Курение увеличивает клиренс и снижает экспозицию эрлотиниба. $AUC_{0-\infty}$ у курящих людей составляет 1/3 от $AUC_{0-\infty}$ 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 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 (см. разделы 4.2, 4.4 и 4.5).

Лица пожилого возраста

Специальные исследования у пациентов пожилого возрастов не проводились.

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

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.

Дети

Специальные исследования у детей не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая

Натрия лаурилсульфат

Карбоксиметилкрахмал натрия

Лактозы моногидрат

Магния стеарат

Пленочная оболочка (25 мг и 100 мг)

Гипромелоза

Титана диоксид

Макрогол

Краситель железа оксид красный

Краситель железа оксид желтый

Краситель железа (II, III) оксид/железа оксид черный

Пленочная оболочка (150 мг)

Спирт поливиниловый

Макрогол

Тальк

Титана диоксид

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 30 таблеток в банки из полиэтилентерефталата, укупоренные крышками из полиэтилена. На банки наклеивают этикетку.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой ламинированной печатной, или пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой ламинированной печатной.

По 1 банке, по 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

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

Попадание лекарственного препарата в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ФармМентал групп»

123242, г. Москва, ул. Конюшковская, д. 28, эт. 3, пом. 1А, ком. 9

Тел: (499) 685-00-15

e-mail: phm@phm.group

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ФармМентал групп»

123242, г. Москва, ул. Конюшковская, д. 28, эт. 3, пом. 1А, ком. 9

Тел: (499) 685-00-15

e-mail: phm@phm.group

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Эрлотиниб доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).