

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
від 21.09.2016 № 989
Реєстраційне посвідчення
№ UA/5372/01/02
№ UA/5372/01/03

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ТАРЦЕВА®
(TARCEVA®)

Склад:

діюча речовина: erlotinib;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить ерлотинібу 100 мг у формі ерлотинібу гідрохлориду 109,29 мг або ерлотинібу 150 мг у формі ерлотинібу гідрохлориду 163,93 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; лактоза, моногідрат; натрію крохмальгліколят (тип А); магнію стеарат; натрію лаурилсульфат;

плівкова оболонка: Опадрі білий Y-5-7068 (гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, титану діоксид (E 171), макрогол 400).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки 100 мг: круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від білого до жовтуватого кольору, з відбитком Т 100 з одного боку;

таблетки 150 мг: круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від білого до жовтуватого кольору, з відбитком Т 150 з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Ерлотиніб.

Код АТХ L01X E03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ерлотиніб – інгібітор тирозинкінази рецептора епідермального фактора росту/рецептора 1 типу епідермального фактора росту людини (EGFR, також відомого як HER1). Ерлотиніб спричиняє виражене пригнічення внутрішньоклітинного фосфорилування EGFR. EGFR експресується на клітинній поверхні як нормальних, так і ракових клітин. На доклінічних моделях інгібування фосфотирозину EGFR призводить до зупинки росту/загибелі клітин.

EGFR-активуючі мутації можуть призводити до постійної активації антиапоптозних та проліфераційних сигнальних шляхів. Висока ефективність ерлотинібу для блокування EGFR-опосередкованого передавання сигналів у таких позитивних на мутацію EGFR пухлинах, пояснюється міцним зв'язуванням ерлотинібу з ділянкою зв'язування АТФ у мутованому домені кінази EGFR. Завдяки блокуванню низхідного передавання сигналів проліферація клітин зупиняється і відбувається індукція загибелі клітин шляхом природного апоптозу. На мишачих моделях посиленої експресії цих мутацій, що активують EGFR, спостерігається регресування пухлин.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Максимальна концентрація ерлотинібу у плазмі крові досягається приблизно через 4 години після перорального прийому. Дослідження за участі здорових добровольців дозволило оцінити абсолютну біодоступність препарату, що становить 59 %. Експозиція після перорального прийому може підвищуватися під впливом їжі.

Розподіл.

Ерлотиніб має середній уявний об'єм розподілу 232 л і розподіляється у пухлинні тканини людини. У дослідженні за участю 4 пацієнтів (3 з недрібноклітинним раком легень [НДКРЛ] та 1 з раком гортані), які приймали Тарцеву® у дозі 150 мг на добу, зразки пухлини, отримані під час операції на 9-й день, містили у тканині ерлотиніб в середньому у концентрації 1185 нг/г тканини. Це відповідає загалом у середньому 63 % (діапазон від 5 до 161 %) максимальної плазматичної концентрації у рівноважному стані. Первинні активні метаболіти були присутні у пухлині в середньому у концентрації 160 нг/г тканини, що відповідає загальному середньому значенню 113 % (діапазон 88–130 %) рівноважної максимальної стійкої плазматичної концентрації. Зв'язування з білками плазми становить близько 95 %. Ерлотиніб зв'язується з сироватковим альбуміном та альфа-1-кислим глікопротеїном (AAG).

Метаболізм.

Ерлотиніб метаболізується в печінці під впливом печінкових цитохромів системи цитохрому, головним чином за участю ферментів CYP3A4, меншою мірою – CYP1A2. Позапечінковий метаболізм ерлотинібу відбувається під впливом CYP3A4 у тонкому кишечнику, CYP1A1 у легенях та CYP1B1 у пухлинній тканині також можуть бути задіяні у метаболічному кліренсі ерлотинібу. Метаболізм відбувається трьома шляхами: 1) O-диметилювання одного або обох бічних ланцюгів з подальшим окисненням до карбонових кислот; 2) окиснення ацетиленової частини молекули з подальшим гідролізом до арилкарбонових кислот; 3) ароматичне гідроксилювання феніл-ацетиленової групи. Первинні метаболіти ерлотинібу OSI-420 та OSI-413, що утворюються в результаті O-деметилювання одного з бічних ланцюгів, є порівнянними з ерлотинібом за активністю у доклінічних *in vitro* аналізах та на *in vivo* моделях пухлин. Вони присутні у плазмі крові в концентраціях, що становлять <10 % концентрації ерлотинібу, їх фармакокінетика є подібною фармакокінетиці ерлотинібу.

Виведення.

Метаболіти ерлотинібу виводяться переважно з калом (>90 %), нирками – невелика кількість перорально прийнятої дози (приблизно 9 %). Менше 2% перорально прийнятої дози виводиться у вигляді вихідної речовини. Популяційний фармакокінетичний аналіз за участю 591 пацієнта при застосуванні Тарцеви® у вигляді монотерапії показав, що середній уявний кліренс становить 4,47 л/год з медіаною періоду напіввиведення 36,2 год. Отже, можна очікувати, що час до досягнення рівноважної плазматичної концентрації становитиме приблизно 7–8 днів.

Фармакокінетика в особливих популяціях хворих.

За даними популяційного фармакокінетичного аналізу не було виявлено клінічно значущих залежностей між прогнозованим уявним кліренсом та віком, масою тіла, статтю чи етнічною належністю пацієнта. Фармакокінетика ерлотинібу залежала від таких показників, як концентрації загального білірубину сироватки, альфа-1-кислого глікопротеїну (AAG) та паління на даний час. Зниження кліренсу ерлотинібу відзначено при підвищенні концентрації загального білірубину і альфа-1-кислого глікопротеїну. Клінічне значення цього явища невідоме. Однак у курців спостерігається прискорений кліренс ерлотинібу, що було підтверджено в ході фармакокінетичного дослідження застосування одноразової дози ерлотинібу 150 мг пацієнтам, які не палять, і курцям, які палять на даний час. Середнє геометричне максимальної концентрації становило 1056 нг/мл у осіб, які не палять, і 689 нг/мл у осіб, які палять, а середнє співвідношення у осіб, які не палять та у курців – 65,2 % (95 % ДІ: 44,3 – 95,9; $p = 0,031$). Середнє геометричне AUC_{0-inf} становило 18726 нг год/мл у осіб, які не палять і 6718 нг год/мл у осіб, які палять, з середнім співвідношенням 35,9% (95 % ДІ: 23,7 – 54,3; $p < 0,0001$). Середнє геометричне концентрації_{24 години} становило 288 нг/мл у осіб, які не палять, і 34,8 нг/мл у курців із середнім співвідношенням 12,1% (95 % ДІ: 4,82 – 30,2; $p = 0,0001$).

У базовому дослідженні III фази, у пацієнтів курців з недрібноклітинним раком легень, мінімальна рівноважна плазматична концентрація становила 0,65 мкг/мл (n=16), що в 2 рази нижче, ніж у пацієнтів, які палили раніше/у осіб, які не палять (1,28 мкг/мл, n=108). Це супроводжувалося збільшенням плазматичного кліренсу ерлотинібу на 24%.

У дослідженні фази I з підвищенням дози за участю пацієнтів з НДКРЛ, які палили під час дослідження, фармакокінетичний аналіз у рівноважному стані показав дозопропорційне зростання експозиції ерлотинібу після збільшення дози Тарцеви® від 150 мг до максимальної переносимої дози 300 мг. Рівноважна мінімальна плазматична концентрація після прийому дози 300 мг у тих, хто продовжує палити, у цьому дослідженні дорівнювала 1,22 мкг/мл (n=17).

Враховуючи результати фармакокінетичних досліджень, тим, хто палить, рекомендується припинити палити під час приймання Тарцеви®, оскільки інакше можливе зменшення плазматичної концентрації препарату.

За даними популяційного фармакокінетичного аналізу, в присутності опіоїдних препаратів експозиція ерлотинібу збільшувалася приблизно на 11 %.

Другий популяційний фармакокінетичний аналіз проводився із залученням даних щодо ерлотинібу, отримані у 204 пацієнтів з раком підшлункової залози, які приймали ерлотиніб у комбінації з гемцитабіном. Цей аналіз показав, що коваріанти, які впливали на кліренс ерлотинібу у пацієнтів з раком підшлункової залози, були практично такими ж, як і у попередніх фармакокінетичних аналізах в умовах монотерапії. Нових ефектів коваріант виявлено не було. Одночасний прийом гемцитабіну не впливає на плазматичний кліренс ерлотинібу.

Діти

Спеціальні дослідження за участі дітей не проводилися.

Пацієнти літнього віку

Спеціальні дослідження за участю літніх пацієнтів не проводилися.

Порушення функції печінки.

У пацієнтів з солідними пухлинами та помірним порушенням функції печінки (оцінка 7–9 балів за шкалою Чайлд-П'ю) середні геометричні значення AUC_{0-t} та C_{max} ерлотинібу становили 27000 нг•год/мл та 805 нг/мл відповідно порівняно з 29300 нг•год/мл та 1090 нг/мл у пацієнтів з нормальною функцією печінки, в тому числі у пацієнтів з первинним раком печінки або печінковими метастазами. Хоча C_{max} була статистично значуще нижчою у пацієнтів з помірним порушенням функції печінки, ця відмінність не вважається клінічно значущою. Немає даних стосовно впливу тяжкої дисфункції печінки на фармакокінетику ерлотинібу. В ході популяційного фармакокінетичного аналізу підвищення концентрації загального білірубину в сироватці крові асоціювалося зі сповільненою швидкістю виведення ерлотинібу.

Порушення функції нирок.

Ерлотиніб та його метаболіти виводяться нирками в незначних кількостях – менше 9 % одноразової дози виводиться з сечею. В ході популяційного фармакокінетичного аналізу клінічно значимий зв'язок не спостерігався між кліренсом ерлотинібу і кліренсом креатиніну. Немає даних щодо пацієнтів із кліренсом креатиніну < 15 мл/хв.

Клінічні характеристики.

Показання.

Недрібноклітинний рак легень

Перша лінія лікування пацієнтів з місцевопоширеним або метастатичним недрібноклітинним раком легень з EGFR-активуєчими мутаціями.

Тарцева® також показана для переведення на підтримуюче лікування пацієнтів з місцево поширеним або метастатичним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ) з EGFR-активуєчими мутаціями і стабільним перебігом захворювання після хіміотерапії першої лінії.

Лікування місцевопоширеного або метастатичного недрібноклітинного раку легень після неефективної однієї або більше схем хіміотерапії.

При призначенні препарату Тарцева® слід враховувати фактори, пов'язані з пролонгованою виживаністю. Переваг щодо виживаності або інших клінічно значущих ефектів лікування не продемонстровано у пацієнтів з пухлинами, що не мають рецепторів епідермального фактора росту (EGFR) за результатами імуногістохімічного дослідження.

Рак підшлункової залози

Лікування метастатичного раку підшлункової залози, у комбінації з гемцитабіном.

При призначенні препарату Тарцева® слід враховувати фактори, пов'язані з пролонгованою виживаністю.

Переваг щодо виживаності не було продемонстровано у пацієнтів з місцевопоширеним раком підшлункової залози.

Протипоказання.

Гіперчутливість до ерлотинібу або до будь-якого компонента препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії проводилися лише за участю дорослих.

Ерлотиніб та інші субстрати CYP

Ерлотиніб є потужним інгібітором CYP1A1 і помірним потужним інгібітором CYP3A4 і CYP2C8, а також потужним інгібітором глюкуронізації UGT1A1 *in vitro*.

Фізіологічне значення потужного інгібування CYP1A1 невідоме у зв'язку з дуже обмеженою експресією CYP1A1 у тканинах людини.

При застосуванні ерлотинібу з ципрофлоксацином, помірно потужним інгібітором CYP1A2, експозиція ерлотинібу (AUC) збільшується на 39 %, а максимальна концентрація (C_{max}) статистично достовірно не змінювалася. Подібним чином експозиція (AUC) активних метаболітів збільшується на 60 % та 48 % для AUC та C_{max} відповідно. Клінічне значення такого збільшення експозиції не встановлене. Тому необхідно бути обережними при призначенні препарату Тарцева® з ципрофлоксацином чи потужними інгібіторами CYP1A2 (наприклад, флувоксаміном). Якщо спостерігаються побічні реакції, пов'язані з ерлотинібом, дозу препарату можна зменшити.

Попереднє лікування чи супутнє застосування препарату Тарцева® не призводило до зміни кліренсу прототипових субстратів CYP3A4 – мідазоламу та еритроміцину. Однак відзначалося зниження біодоступності при пероральному прийомі мідазоламу до 24 %. В ході іншого клінічного дослідження було доведено, що ерлотиніб не впливає на фармакокінетику субстрату CYP3A4/2C8 паклітакселу при одночасному застосуванні. У зв'язку з цим значимі взаємодії з кліренсом інших субстратів CYP3A4 малоімовірні.

Інгібування глюкуронізації може спричинити взаємодії з лікарськими засобами, що є субстратами UGT1A1 та виводяться виключно за допомогою цього метаболічного шляху. Пацієнтам з низьким рівнем експресії UGT1A1 або генетично обумовленими розладами глюкуронізації (наприклад, синдром Жильбера), можливе збільшення концентрації білірубину в сироватці крові, тому їх лікування вимагає обережності.

Ерлотиніб метаболізується в печінці за участю печінкових цитохромів, переважно ферментів CYP3A4, меншою мірою – CYP1A2. Позапечінковий метаболізм за участю CYP3A4 в тонкому кишечнику, CYP1A1 у легнях і CYP1B1 в тканині пухлини також потенційно сприяють метаболічному кліренсу ерлотинібу. Можливі потенційні взаємодії з діючими речовинами, що метаболізуються під впливом цих ферментів або є їх індукторами чи інгібіторами.

Потужні інгібітори активності CYP3A4 знижують метаболізм ерлотинібу і збільшують його концентрацію у плазмі крові. У клінічному дослідженні одночасний прийом ерлотинібу з кетоконазолом (200 мг перорально двічі на добу протягом 5 днів) – потужним інгібітором CYP3A4 – призвело до зростання експозиції ерлотинібу (на 86 % AUC і на 69 % C_{max}). Необхідно бути обережними при призначенні препарату Тарцева® з потужними інгібіторами

СУР3А4, зокрема протигрибковими засобами азолового ряду (кетоконазол, ітраконазол, вориконазол), інгібіторами протеази, еритроміцином, кларитроміцином. У разі розвитку токсичності необхідно зменшити дозу препарату Тарцева®.

Потужні індуктори активності СУР3А4 збільшують метаболізм ерлотинібу і значно знижують його концентрацію у плазмі крові. У клінічному дослідженні одночасне застосування ерлотинібу та рифампіцину (600 мг перорально 1 раз на добу протягом 7 днів) – потужного індуктора СУР3А4 – призводить до зниження медіани АUC ерлотинібу на 69%. За умови одночасного введення рифампіцину з одноразовою дозою 450 мг препарату Тарцева® середня експозиція ерлотинібу (АUC) становить 57,5% такої після одноразового прийому Тарцеви® у дозі 150 мг при відсутності терапії рифампіцином. Слід уникати одночасного застосування препарату Тарцева® та індукторів СУР3А4. Пацієнтам, які потребують супутнього лікування препаратом Тарцева® і потужним індуктором СУР3А4 (таким, як рифампіцин), слід розглянути підвищення дози препарату Тарцева® до 300 мг при ретельному спостереженні за станом пацієнта (у тому числі за функцією нирок, печінки і рівнем електролітів сироватки крові). При добрій переносимості протягом більше 2 тижнів дозу препарату Тарцева® можна збільшити до 450 мг при ретельному контролі безпеки. Зниження експозиції ерлотинібу можливе при одночасному застосуванні з іншими індукторами СУР3А4 (фенітоїн, карбамазепін, барбітурати, препарати, що містять звіробій). Застосування цих засобів у комбінації з ерлотинібом вимагає обережності. За можливістю слід призначити альтернативні лікарські засоби, що не є потужними індукторами СУР3А4.

Ерлотиніб та антикоагулянти, похідні кумарину

Відзначено підвищення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) і кровотеч, в тому числі окремі випадки з летальним наслідком, при застосуванні препарату Тарцева® та антикоагулянтів, похідних кумарину, включаючи варфарин. Пацієнтам, які отримують антикоагулянти групи похідних кумарину, необхідно регулярно контролювати протромбіновий час або МНВ.

Ерлотиніб та статини.

При комбінованому застосуванні препарату Тарцева® та статинів може підвищуватися ризик виникнення статиніндукованої міопатії, у тому числі рабдоміолізу, що спостерігається рідко.

Ерлотиніб та пацієнти, які палять

Результати фармакокінетичного дослідження пацієнтів, які не палять, і тих, хто палить на даний момент, показали, що паління зменшує АUC_{inf}, C_{max} і концентрацію ерлотинібу в плазмі через 24 години у 2,8; 1,5 та 9 разів відповідно. Тому курцям потрібно радити припинити палити якнайраніше до початку лікування препаратом Тарцева® у зв'язку зі зниженням концентрацій ерлотинібу у плазмі крові при продовженні паління. Клінічні наслідки зниження експозиції ерлотинібу формально не вивчалися, проте, вірогідно, є клінічно значимими.

Ерлотиніб та інгібітори Р-глікопротеїну

Ерлотиніб є субстратом для транспортера діючих речовин Р-глікопротеїну. Одночасне застосування препарату Тарцева® та інгібіторів Р-глікопротеїну (наприклад циклоспорину і верапамілу) може призвести до порушення розподілу та/чи виведення ерлотинібу. Наслідки такої взаємодії, зокрема для центральної нервової системи, наприклад токсичний вплив, не встановлені. Необхідно бути обережними у таких ситуаціях.

Ерлотиніб та лікарські засоби, що впливають на рН

Ерлотиніб характеризується зниженою розчинністю при рівні рН вище 5. Лікарські засоби, що впливають на рН у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, можуть впливати на розчинність ерлотинібу і його біодоступність. При одночасному застосуванні препарату Тарцева® з омепразолом, інгібітором протонної помпи, експозиція ерлотинібу (АUC) і максимальна його концентрація (C_{max}) зменшувалися на 46% та 61% відповідно. При цьому T_{max} чи період напіввиведення не змінювалися. При одночасному застосуванні препарату Тарцева® з ранітидином (300 мг), антагоністом H₂-рецепторів, експозиція ерлотинібу (АUC) і максимальна його концентрація (C_{max}) зменшувалися на 33% і 54% відповідно. Малоімовірно, що збільшення дози Тарцеви® при одночасному прийомі з подібними

препаратами може компенсувати зниження його експозиції. Однак у тих випадках, коли Тарцева® призначалася за 2 години до або через 10 годин після прийому ранітидину (150 мг 2 рази на добу), AUC і C_{max} ерлотинібу зменшувалися лише на 15 % і 17 % відповідно. Вплив антацидних засобів на всмоктування ерлотинібу не вивчався, однак можливе порушення всмоктування ерлотинібу, що може призвести до зниження рівня ерлотинібу в плазмі крові. Отже, комбінацій ерлотинібу з інгібіторами протонної помпи слід уникати. У разі необхідності терапії антацидними засобами під час застосування препарату Тарцева® ці лікарські засоби слід приймати щонайменше за 4 години до або через 2 години після прийому добової дози препарату Тарцева®. Якщо призначається ранітидин, його прийом необхідно чергувати з прийомом Тарцеви®: препарат слід приймати щонайменше за 2 години до або через 10 годин після прийому ранітидину.

Ерлотиніб та гемцитабін

У ході дослідження Ів фази не було виявлено ні суттєвого впливу гемцитабіну на фармакокінетику ерлотинібу, ні ерлотинібу на фармакокінетику гемцитабіну.

Ерлотиніб та карбоплатин/паклітаксел

Ерлотиніб збільшує концентрацію платини в плазмі крові. У клінічному дослідженні одночасне застосування ерлотинібу з карбоплатином і паклітакселом призвело до статистично значущого підвищення експозиції загальної платини AUC₀₋₄₈ на 10,6 %, проте це не має клінічного значення. У клінічній практиці можливі інші супутні фактори, що зумовлюють зростання експозиції карбоплатину, такі як порушення функції нирок. Значущого впливу карбоплатину чи паклітакселу на фармакокінетику ерлотинібу не спостерігалось.

Ерлотиніб та капецитабін

Капецитабін може зумовлювати збільшення концентрацій ерлотинібу. Після прийому ерлотинібу у комбінації з капецитабіном відзначалося статистично значиме збільшення AUC ерлотинібу та пограничне збільшення C_{max} порівняно зі значеннями, отриманими в іншому дослідженні, в якому ерлотиніб застосовували у вигляді монотерапії. Не виявлено значного впливу ерлотинібу на фармакокінетику капецитабіну.

Ерлотиніб та інгібітори протеасом

З огляду на механізм дії, можна очікувати, що інгібітори протеасом, в тому числі бортезоміб, впливатимуть на дію інгібіторів рецептора епідермального фактору росту (EGFR), в тому числі ерлотинібу. На користь такого впливу свідчать обмежені клінічні дані та результати доклінічних досліджень, що показали деградацію EGFR під впливом протеасом.

Особливості застосування.

Проведення досліджень на мутації рецепторів епідермального фактору росту

При проведенні дослідження на мутації рецепторів епідермального фактору росту важливо застосовувати добре валідований і надійний метод з метою уникнення хибно негативних та хибно позитивних результатів.

Застосування пацієнтами, які палять

Курцям потрібно радити припинити палити, оскільки концентрація ерлотинібу в плазмі крові у курців знижена порівняно з такою у пацієнтів, які не палять. Ступінь зниження концентрації ерлотинібу в плазмі крові, вірогідно, є клінічно значимим (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Інтерстиціальне захворювання легень

Випадки явищ інтерстиціального захворювання легень (ІЗЛ-подібні явища), включаючи ІЗЛ із летальним наслідком, нечасто спостерігалось у хворих з недрібноклітинним раком легень, раком підшлункової залози або іншими поширеними солідними пухлинами, які отримували препарат Тарцева®. У базовому дослідженні BR.21 у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень, які отримували плацебо або препарат Тарцева®, частота ІЗЛ становила 0,8 % у кожній групі. Частота випадків ІЗЛ-подібних явищ у хворих з раком підшлункової залози, які отримували препарат Тарцева® і гемцитабін, становила 2,5 % порівняно з 0,4 % у групі, які отримували гемцитабін та плацебо. Загальна частота випадків у пацієнтів, які отримували

препарат Тарцева[®], у т.ч. в ході неконтрольованих досліджень та досліджень із одночасним застосуванням хіміотерапії, становить 0,6 % порівняно з 0,2 % у пацієнтів, які отримували плацебо. ІЗЛ-подібні явища включали пневмоніт, променевиї пневмоніт, пневмоніт внаслідок реакцій гіперчутливості, інтерстиціальну пневмонію, інтерстиціальне захворювання легень, облітеруючий бронхіоліт, фіброз легень, гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), інфільтрацію легень та альвеоліт, які виникали через кілька днів – кілька місяців після початку терапії препаратом Тарцева[®]. Часто були наявні фактори, пов'язані з супутнім або попереднім проведенням хіміо-, променевої терапії, паренхіматозними захворюваннями легень в анамнезі, метастатичними ураженнями легень або інфекцією. Висока частота ІЗЛ (приблизно 5 % з рівнем смертності 1,5 %) спостерігається серед пацієнтів японського походження.

При розвитку нових та/чи прогресуванні симптомів з боку легень незрозумілого походження (задишка, кашель і гарячка) прийом препарату Тарцева[®] необхідно тимчасово припинити до з'ясування причин. Пацієнтів, які отримують одночасне лікування ерлотинібом і гемцитабіном, необхідно ретельно моніторувати щодо ймовірного розвитку ІЗЛ-подібної токсичності. У разі розвитку ІЗЛ необхідно відмінити застосування препарату Тарцева[®] і провести необхідне лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Діарея, дегідратація, електролітний дисбаланс і ниркова недостатність

Діарея (включаючи дуже рідкі випадки з летальним наслідком) спостерігалася у близько 50 % пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тарцева[®]. При виникненні тяжкої чи помірної діареї необхідно призначити, наприклад, лоперамід. У деяких випадках потрібно знизити дозу лікарського засобу. В ході клінічних досліджень дозу зменшували поетапно по 50 мг. Зниження дози кроками по 25 мг не вивчалася. При тяжкій або стійкій діареї, нудоті, анорексії або блюванні, що супроводжується дегідратацією, препарат Тарцева[®] слід призупинити і вжити відповідних заходів щодо усунення дегідратації (див. розділ «Побічні реакції»). Зрідка повідомлялося про випадки гіпокаліємії і ниркової недостатності (в тому числі з летальними наслідками). У деяких випадках дегідратація була зумовлена діареєю, блюванням та/або анорексією, тоді як в інших випадках інтерпретація була ускладнена супутньою хіміотерапією. У більш тяжких або стійких випадках діареї або випадках, що призводять до дегідратації, особливо в групах пацієнтів з обтяжливими факторами ризику (одночасне застосування інших препаратів, наявність симптомів або захворювань, або інших факторів схильності, у тому числі літній вік), лікування препаратом Тарцева[®] слід перервати і вжити відповідних заходів щодо інтенсивної внутрішньовенної регідратації пацієнтів. У пацієнтів із ризиком розвитку дегідратації також необхідно моніторувати функцію нирок і рівень електролітів, включаючи калій, у сироватці крові.

Гепатит, печінкова недостатність

На тлі застосування препарату Тарцева[®] зрідка повідомлялося про випадки печінкової недостатності (у тому числі летальні наслідки). До факторів, що ускладнюють інтерпретацію, належать раніше існуючі захворювання печінки, супутнє застосування гепатотоксичних лікарських засобів. Тому у даній категорії пацієнтів необхідно проводити періодичний контроль функції печінки. За наявності виражених змін з боку печінкової функції лікування препаратом Тарцева[®] слід призупинити (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування препаратом Тарцева[®] не рекомендується пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки.

Шлунково-кишкові перфорації

Пацієнти, які приймають препарат Тарцева[®], належать до групи підвищеного ризику розвитку шлунково-кишкової перфорації, що спостерігається нечасто (у тому числі окремі випадки з летальним наслідком). Підвищений ризик шлунково-кишкової перфорації спостерігається у пацієнтів, які отримують супутнє лікування антиангіогенними засобами, кортикостероїдами, нестероїдними протизапальними засобами (НПЗП) та/або хіміотерапією на основі таксанів, а також пацієнти з пептичною виразкою або дивертикулярною хворобою в анамнезі. При виникненні шлунково-кишкової перфорації лікування препаратом Тарцева[®] слід відмінити остаточно (див. розділ «Побічні реакції»).

Бульозні та ексфоліативні ураження шкіри

На тлі застосування препарату Тарцева® спостерігалися бульозні, пухирцеві та ексфолюативні ураження шкіри, включаючи дуже рідкісні випадки синдрому Стівенса-Джонсона/токсичний епідермальний некроліз, які в деяких випадках були летальними (див. розділ «Побічні реакції»). При виникненні бульозних, пухирцевих та ексфолюативних уражень шкіри лікування препаратом Тарцева® тимчасово відмінюють або припиняють. Пацієнтам з бульозним та ексфолюативним ураженням шкіри слід провести обстеження щодо шкірних інфекцій та призначити лікування згідно з місцевими рекомендаціями щодо лікування.

Порушення з боку органів зору

Пацієнтів, у яких спостерігаються ознаки та симптоми, характерні для кератиту, а саме гостра поява або загострення наступних станів: запалення ока, слъзотеча, світлочутливість, потьмарення зору, біль та/або почервоніння очей, слід негайно направити на консультацію до офтальмолога. При підтвердженні діагнозу виразкового кератиту лікування препаратом Тарцева® відмінюють тимчасово або остаточно. При встановленні діагнозу кератит слід ретельно зважити користь та ризик продовження лікування препаратом Тарцева®. Пацієнтам з кератитом, виразковим кератитом або тяжкою сухістю очей в анамнезі препарат Тарцева® слід застосовувати з обережністю. Носіння контактних лінз також є фактором ризику розвитку кератиту і утворення виразок. Випадки перфорації або утворення виразок рогівки на тлі застосування препарату Тарцева® спостерігалися дуже рідко (див. розділ «Побічні реакції»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Потужні індуктори ферментів СYP3A4 можуть знижувати ефективність ерлотинібу, тоді як потужні інгібітори СYP3A4 можуть призводити до підвищеної токсичності. Слід уникати одночасного застосування препарату Тарцева® з лікарськими засобами цих типів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Інші форми взаємодії

Ерлотиніб характеризується зниженою розчинністю при рівні рН вище 5. Лікарські засоби, які змінюють рН у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту (ШКТ), наприклад, інгібітори протонної помпи, антагоністи H₂-рецепторів, антациди, можуть впливати на розчинність ерлотинібу і, відповідно, його біодоступність. Малоімовірно, що збільшення дози препарату Тарцева® при одночасному прийомі цих засобів може компенсувати зниження його експозиції. Слід уникати одночасного прийому препарату Тарцева® і інгібіторів протонної помпи. Наслідки одночасного застосування ерлотинібу з антагоністами H₂-рецепторів і антацидів невідомі, однак можливе зменшення біодоступності. Тому слід уникати одночасного застосування (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі необхідності терапії антацидними засобами під час застосування препарату Тарцева® ці лікарські засоби слід приймати щонайменше за 4 години до або через 2 години після прийому добової дози препарату Тарцева®.

Таблетки містять лактозу, тому їх не слід застосовувати пацієнтам з такими рідкісними спадковими проблемами, як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або мальабсорбція глюкози-галактози.

Утилізація невикористаного препарату та препарату із простроченим терміном придатності. Надходження препарату у зовнішнє середовище необхідно звести до мінімуму. Препарат не слід викидати у стічні води і побутові відходи. Для утилізації необхідно використовувати так звану «систему збору відходів» при наявності такої.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Немає достатніх даних щодо застосування ерлотинібу у вагітних жінок. Дослідження на тваринах продемонстрували відсутність ознак тератогенної дії або пологових аномалій. Однак не можна виключити ймовірність негативного впливу на вагітність, оскільки під час досліджень на тваринах спостерігався підвищений рівень ембріофетальної летальності. Потенційний ризик для людини невідомий. Жінкам репродуктивного віку рекомендується уникати вагітності та застосовувати надійні методи контрацепції під час лікування

препаратом Тарцева® щонайменше протягом 2 тижнів після завершення лікування. Лікування вагітної жінки слід продовжувати лише тоді, коли очікувана користь для матері переважає потенційний ризик для плода.

Годування груддю

Невідомо, чи екскретується ерлотиніб у грудне молоко людини. Жінкам, які годують груддю, при застосуванні препарату Тарцева® рекомендовано припинити грудне вигодовування.

Фертильність

Дослідження на тваринах свідчать про відсутність порушення фертильності. Однак не можна виключити можливості небажаного впливу на фертильність, оскільки в дослідженнях на тваринах був показаний вплив на репродуктивні показники. Потенційний ризик для людини невідомий.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дослідження впливу на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами не проводилися, проте дія ерлотинібу не передбачає порушень розумової діяльності.

Спосіб застосування та дози.

Лікування препаратом Тарцева® повинен проводити лікар, який має досвід застосування протиракової терапії.

Недрібноклітинний рак легень

Перед початком лікування препаратом Тарцева® пацієнтам з поширеним або метастатичним недрібноклітинним раком легень, які раніше не отримували хіміотерапії, необхідно провести аналіз на мутації рецепторів епідермального фактора росту (EGFR).

Рекомендована доза препарату Тарцева® становить 150 мг 1 раз на добу за 1 годину до або через 2 години після вживання їжі.

Рак підшлункової залози

Рекомендована доза препарату Тарцева® становить 100 мг 1 раз на добу за 1 годину до або через 2 години після вживання їжі у комбінації з гемцитабіном (див. також інструкцію для медичного застосування гемцитабіну, показання – рак підшлункової залози).

Якщо у пацієнта протягом перших 4-8 тижнів лікування не з'являються висипання, слід розглянути питання щодо подальшої терапії препаратом Тарцева® (див. розділ «Фармакодинаміка»).

При необхідності корекції дози, дозу препарату слід зменшувати поетапно по 50 мг (див. розділ «Особливості застосування»). При одночасному застосуванні субстратів і модуляторів CYP3A4 може виникнути необхідність корекції дози (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Порушення функції печінки

Ерлотиніб елімінується шляхом печінкового метаболізму та виводиться з жовчю. Хоча експозиція ерлотинібу була приблизно однаковою у пацієнтів з порушенням функції печінки середнього ступеня тяжкості (7-9 балів за шкалою Чайлд-П'ю) порівнювана з такою у пацієнтів з нормальною функцією печінки, необхідно проявляти обережність при застосуванні препарату Тарцева® у пацієнтів з печінковою недостатністю. При виникненні тяжких побічних реакцій дозу препарату Тарцева® необхідно зменшити чи перервати лікування. Безпека та ефективність застосування препарату Тарцева® хворим з тяжкою печінковою недостатністю (АСТ/СГОТ (аспартатамінотрансфераза/сироваткова глутамінова оксалоацетинова трансаміназа) та АЛТ/СГПТ (аланінамінотрансфераза/сироваткова глутамінова пірвіноградна трансаміназа) > 5 × верхньої межі норми (ВМН)) не вивчалися, тому застосовувати препарат Тарцева® таким пацієнтам не рекомендується (див. розділ «Фармакокінетика»).

Порушення функції нирок

Безпека та ефективність застосування препарату у пацієнтів з порушенням функції нирок не вивчалися (концентрація креатиніну сироватки у 1,5 рази більше верхньої межі норми (ВМН)). З огляду на фармакокінетичні дані корекція дози пацієнтам з нирковою недостатністю легкого і середнього ступенів тяжкості не рекомендується (див. розділ «Фармакокінетика»). Застосовувати препарат Тарцева® не рекомендується пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю.

Застосування пацієнтами, які палять

Паління знижує експозицію ерлотинібу на 50-60%. Максимально переносима доза Тарцеви® для хворих з недрібноклітинним раком легень, які палять, становить 300 мг. Ефективність і довготривала безпека доз, що перевищують рекомендовану початкову дозу, не були встановлені для пацієнтів, які продовжують палити (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакокінетика»). Таким чином, особам, які продовжують палити, рекомендується припинити паління, оскільки концентрація ерлотинібу в плазмі крові у курців знижена порівняно з такою у пацієнтів, які не палять.

Діти.

Безпека та ефективність застосування ерлотинібу пацієнтам віком до 18 років не встановлені. Застосування препарату Тарцева® у дітей не рекомендується.

Передозування.

Симптоми

Однократний пероральний прийом Тарцеви® у дозах до 1000 мг здоровими добровольцями, та до 1600 мг пацієнтами з раком переносився задовільно. Переносимість багатократного прийому препарату двічі на добу у дозі 200 мг у здорових добровольців погіршувалася лише після кількох днів приймання. Згідно з даними цих досліджень, у разі перевищення рекомендованої дози можливі тяжкі побічні реакції: діарея, висипання та, ймовірно, підвищення рівня печінкових трансаміназ.

Лікування

При підозрі на передозування лікування припиняють і проводять симптоматичну терапію.

Побічні реакції.

Монотерапія недрібноклітинного раку легень

В рандомізованому подвійному сліпому дослідженні BR.21 (препарат Тарцева® призначався у вигляді другої лінії терапії) найчастішими побічними реакціями були висипання (75 %) і діарея (54 %), більшість із яких 1 і 2 ступенів тяжкості і минали без втручання. Висипання і діарея 3/4 ступеня тяжкості спостерігалися відповідно у 9 % і 6 % пацієнтів із недрібноклітинним раком легень, які одержували препарат Тарцева®, і кожна з цих реакцій зумовила вибуття з дослідження 1 % пацієнтів і корекції дози у 6 % та 1 % пацієнтів відповідно. У дослідженні BR.21 середній час до виникнення висипань – 8 днів, до початку діареї – 12 днів.

У більшості цих випадків висипання виникали у вигляді еритематозних та папулопустульозних висипів легкого чи середнього ступенів тяжкості, що виникало або посилювалося на ділянках шкіри, доступних для сонячного опромінення. Пацієнтам, які бувають на відкритому сонці, рекомендується носити захисний одяг та/або застосовувати сонцезахисні засоби (наприклад, мінераловмісні).

Побічні реакції, що виникали частіше (≥ 3 %) у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тарцева®, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо, у базовому дослідженні BR.21 та щонайменше у 10 % пацієнтів у групі препарату Тарцева®, представлені нижче за ступенями, визначеними згідно із «Загальними токсикологічними критеріями» Національного інституту раку (NCI-CTC).

Наступні критерії використовують для визначення частоти побічних реакцій: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10\ 000$), в тому числі окремі повідомлення.

У кожній групі побічні реакції представлені у порядку зменшення серйозності.

Інфекції та інвазії: дуже часто – тяжкі інфекції (з або без нейтропенії, пневмонія, сепсис, запалення підшкірної клітковини).

Порушення з боку обміну речовин, метаболізму: дуже часто – анорексія.

Порушення з боку органів зору: дуже часто – кон'юнктивіт, сухий кератокон'юнктивіт.

Порушення з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: дуже часто – задишка, кашель.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто – діарея (може призвести до дегідратації, гіпокаліємії, ниркової недостатності), нудота, блювання, стоматит, біль у животі.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини: дуже часто – висипання (включаючи вугреподібний дерматит), свербіж, сухість шкіри.

Загальні розлади: дуже часто – втомлюваність.

В двох інших подвійних сліпих, рандомізованих, плацебо-контрольованих дослідженнях III фази VO18192 (SATURN) і VO25460 (IUNO) препарат Тарцева® застосовували у вигляді підтримуючої терапії після хіміотерапії першої лінії. Ці дослідження проводились за участю загалом 1532 пацієнтів з поширеним, рецидивуючим або метастатичним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ) після стандартної хіміотерапії першої лінії на основі препаратів платини. Нових сигналів стосовно безпеки ідентифіковано не було.

Найчастішими побічними реакціями, які спостерігалися у пацієнтів, яких лікували препаратом Тарцева® у дослідженнях VO18192 і VO25460, були висипання та діарея (див. таблицю нижче). Випадків висипань та діареї 4 ступеня тяжкості не спостерігали в жодному з цих досліджень. Висипання і діарея призвели до дострокового припинення терапії препаратом Тарцева® у 1 % та < 1% пацієнтів відповідно в дослідженні VO18192; при цьому в дослідженні VO25460 не спостерігали передчасного припинення лікування препаратом Тарцева® у зв'язку з висипанням чи діареєю. Корекція дози (переривання терапії або зниження дози) у зв'язку з висипанням та діареєю була необхідна у 8,3 % та 3 % пацієнтів відповідно в дослідженні VO18192 та у 5,6% і 2,8% пацієнтів відповідно у дослідженні VO25460.

Таблиця Найчастіші побічні реакції, які спостерігалися в дослідженнях VO18192 (SATURN) і VO25460 (IUNO)

	VO18192 (SATURN)*		VO25460 (IUNO)*	
	Тарцева® n=433	Плацебо n=445	Тарцева® n=322	Плацебо n=319
	%	%	%	%
Висипання, всі ступені тяжкості	49,2	5,8	39,4	10,0
3 ступеню тяжкості	6,0	0	5,0	1,6
Діарея, всі ступені тяжкості	20,3	4,5	24,2	4,4
3 ступеню тяжкості	1,8	0	2,5	0,3

*Популяція аналізу безпеки

У відкритому рандомізованому дослідженні III фази (ML20650) за участі 154 пацієнтів, безпека препарату Тарцева® при застосуванні у пацієнтів першої лінії лікування пацієнтів з недрібноклітинним раком легень та наявністю мутацій, що активують рецептори епідермального фактору росту (EGFR), було оцінено у 75 пацієнтів; нових сигналів щодо безпеки у цих пацієнтів не спостерігалось.

Найчастішими побічними реакціями були висипання і діарея (будь-якого ступеня, 80% та 57% відповідно), більшість із яких були 1 і 2 ступеня тяжкості і не вимагали втручання. Висипання і діарея 3 ступеня тяжкості спостерігалися у 9% і 4% хворих відповідно. Висипання і діарея 4 ступеня тяжкості не спостерігалися. Висипання і діарея призвели до

припинення терапії у 1% хворих. Корекція дози (переривання терапії або зниження дози) у зв'язку з висипанням та діареєю була потрібна 11 % та 7 % пацієнтів відповідно.

Рак підшлункової залози (одночасне застосування препарату Тарцева® з гемцитабіном)

Найчастішими побічними реакціями в базовому дослідженні РА.3 за участі пацієнтів з раком підшлункової залози, які отримували препарат Тарцева® в дозі 100 мг у комбінації з гемцитабіном, були втомлюваність, висипання та діарея. У групі препарату Тарцева® з гемцитабіном висипання і діарея 3/4 ступенів тяжкості виникали у 5 % пацієнтів. Середній час до виникнення висипань – 10 днів, до початку діареї – 15 днів, кожне з яких вимагало зменшення дози у 2 % пацієнтів, та дострокове вибуття з дослідження – до 1 % пацієнтів.

У базовому дослідженні РА.3 побічні реакції виникали частіше ($\geq 3\%$) у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тарцева® 100 мг у комбінації з гемцитабіном, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо у комбінації з гемцитабіном, і щонайменше у 10 % пацієнтів у групі застосування препарату Тарцева® 100 мг плюс гемцитабін. Ці побічні реакції представлені нижче за ступенями, визначеними згідно з «Загальними токсикологічними критеріями» Національного інституту раку (NCI-CTC).

Наступні критерії використовують для визначення частоти побічних реакцій: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10\ 000$), в тому числі окремі повідомлення.

У кожній групі побічні реакції представлені у порядку зменшення серйозності.

Інфекції та інвазії: дуже часто – тяжкі інфекції (з або без нейтропенії, пневмонія, сепсис, запалення підшкірної клітковини).

Порушення з боку обміну речовин, метаболізму: дуже часто – зниження маси тіла.

Психічні розлади: дуже часто – депресія.

Порушення з боку нервової системи: дуже часто – головний біль, нейропатія.

Порушення з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: дуже часто – кашель.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто – діарея (може призвести до дегідратації, гіпокаліємії, ниркової недостатності), стоматит, диспепсія, метеоризм.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини: дуже часто – висипання (включаючи вугреподібний дерматит), алопеція.

Загальні розлади: дуже часто – втомлюваність, озноб, гарячка.

Інші спостереження

Безпека препарату Тарцева® оцінювалася на основі даних, отриманих від понад 1200 пацієнтів, які отримували щонайменше 1 дозу препарату Тарцева® 150 мг у режимі монотерапії, і більше 300 пацієнтів, які отримали препарат Тарцева® у комбінації з гемцитабіном.

У пацієнтів, які приймали препарат Тарцева® у вигляді монотерапії, та у пацієнтів, які приймали препарат одночасно з хіміотерапією, спостерігалися нижчезазначені побічні реакції.

У кожній групі побічні реакції представлені у порядку зменшення серйозності.

Порушення з боку органів зору: часто – кератит (див. розділ «Особливості застосування»), кон'юнктивіт¹; нечасто – зміни з боку вій, включаючи, вростання вій, надмірний ріст та потовщення вій; дуже рідко – перфорації рогівки, утворення виразок рогівки, увеїт.

Порушення з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: часто – носові кровотечі; серйозне інтерстиціальне захворювання легень (ІЗЛ), включаючи ІЗЛ з летальними наслідками у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень або іншими поширеними солідними пухлинами, які отримували препарат Тарцева® (див. розділ «Особливості застосування»).

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто – діарея (у тому числі летальні випадки (див. розділ «Особливості застосування»)); часто – шлунково-кишкові кровотечі (деякі з них були пов'язані з одночасним застосуванням варфарину, а інші – з прийомом нестероїдних протизапальних засобів, у тому числі окремі випадки з летальним наслідком (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та

«Особливості застосування»)); нечасто – шлунково-кишкові перфорації, у тому числі окремі випадки з летальним наслідком (див. розділ «Особливості застосування»).

Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів: дуже часто – порушення функції печінки (включаючи підвищення аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаратамінотрансферази (АСТ), білірубіну), в основному були легкого або помірного ступенів тяжкості, транзиторними за характером або пов'язані з метастазами в печінку; рідко – печінкова недостатність (у тому числі летальні випадки). Ускладнюючими факторами були фонові хвороби печінки або одночасне застосування гепатотоксичних лікарських засобів (див. розділ «Особливості застосування»).

Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини: часто – алопеція, сухість шкіри¹, пароніхія, фолікуліт, акне/вугреподібний дерматит, тріщини шкіри; нечасто – гірсутизм, зміни з боку брів, ламкість та втрата нігтів, реакції з боку шкіри легкого ступеню тяжкості, такі як гіперпігментація; рідко – синдром долонно-підшовної еритродизестезії; дуже рідко – синдром Стівенса-Джонсона/токсичний епідермальний некроліз (у тому числі летальні випадки (див. розділ «Особливості застосування»)).

Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів: часто – ниркова недостатність¹, нечасто – нефрит¹, протеїнурія¹.

¹ У клінічному дослідженні РА.3.

Термін придатності.

4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Упаковка.

10 таблеток по 100 мг або по 150 мг у блістері; по 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія

Рош С.п.А., Італія

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Грензахерштрассе 124, СН-4070 Базель, Швейцарія

Віа Мореллі 2, 20090 Сеграте (провінція Мілан), Італія

Дата останнього перегляду.