

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя Комитета
контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
социального развития
Республики Казахстан
от «___» _____ 20 г.
№ ___

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Эртиноб 100
Эртиноб 150**

Торговое название

Эртиноб 100

Эртиноб 150

Международное непатентованное название

Эрлотиниб

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг, 150 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество – эрлотиниба гидрохлорид 111,6527 мг, 167,220 мг

вспомогательные вещества: ¹PanExsea МНС 300G, аэросил R972, натрия крахмала гликолят (тип А), магния стеарат.

оболочка: Опадри II белый 85F18422, ³вода очищенная

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до беловатого цвета круглой формы, двояковыпуклые с фаской с двух сторон, (для дозировки 100 мг).

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета круглой формы, двояковыпуклые, (для дозировки 150 мг).

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевые препараты. Противоопухолевые препараты другие.

Ингибиторы протеинкиназы. Эрлотиниб.

Код АТХ L01XE03

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

После приема внутрь таблетки Эртиноб 150 мг максимальная концентрация эрлотиниба C_{max} в плазме крови достигается через 4 часа и составляет 1,995 нг/мл. Перед приемом следующей дозы минимальная концентрация C_{min} эрлотиниба в плазме крови - 1,238 нг/мл. Биодоступность эрлотиниба составляет 59%, прием пищи может увеличивать его биодоступность. После всасывания до 95% эрлотиниба связывается с белками плазмы крови (альбумином и альфа-1 кислым гликопротеином), около 5% его количества обнаруживается в свободном состоянии.

Видимый объем распределения 232 л. Эрлотиниб накапливается в опухолевой ткани. Концентрация основных активных метаболитов в ткани опухоли - 160 нг/г, что соответствует 113% C_{max} в плазме крови в равновесном состоянии.

Эрлотиниб метаболизируется в печени при участии системы цитохрома P450, в первую очередь, фермента CYP3A4, и в меньшей степени - CYP1A2. Внепеченочный метаболизм посредством CYP3A4 в кишечнике, CYP1A1 в легких и CYP1B1 в опухолевой ткани также имеет значение в метаболическом клиренсе эрлотиниба. Метаболизм происходит тремя путями: 1) O-диметилирование одной из боковых или обеих цепей с последующим окислением до карбоновых кислот; 2) окисление ацетиленовой части молекулы с последующим гидролизом до арилкарбоновой кислоты; и 3) ароматическое гидроксильное фенилацетиленовой части молекулы. Основные метаболиты образуются в результате O-диметилирования одной из боковых цепей и обладают активностью, сравнимой с эрлотинибом. Они присутствуют в плазме в концентрациях, которые составляют <10% концентрации эрлотиниба; их фармакокинетика аналогична фармакокинетике эрлотиниба.

Метаболиты и следовые количества эрлотиниба выводятся, преимущественно, с каловыми массами (>90%), почками выводится небольшое количество (менее 9%) введенной дозы. Среднее значение клиренса - 4,47 л/ч. Средний период полувыведения $T_{1/2}$ - 36,2 ч. Поэтому для достижения равновесной концентрации требуется 7-8 дней. Не выявлено связи между клиренсом, возрастом, массой тела, полом и расой больного. Снижение клиренса эрлотиниба отмечено при повышении концентрации общего билирубина и альфа-1 кислого гликопротеина, а его повышение - у курильщиков.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Специальные исследования у детей и пожилых пациентов не проводились.

Нарушение функции печени. Экспозиция к эрлотинибу у пациентов с печеночной недостаточностью средней тяжести и пациентов с нормальной функцией печени одинакова, включая пациентов с первичным раком печени и метастазами в печень. Фармакокинетика эрлотиниба у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалась.

Нарушение функции почек. Клинические исследования у больных с нарушением функции почек не проводились.

Курение: У курильщиков примерно на 24% повышается клиренс эрлотиниба, а экспозиция к эрлотинибу меньше, по сравнению с пациентами, которые не курят, примерно в 3 раза. При этом равновесная концентрация эрлотиниба у курильщиков достигает значений, примерно в 2 раза более низких, чем у некурящих. Это объясняется повышением уровня ферментов CYP1A1 в легких и CYP1A2 – в печени. Повышение дозы Эртиноб в 2 раза (со 150 мг до 300 мг в день) позволило достичь концентраций эрлотиниба у курильщиков, сравнимой с таким показателем у некурящих.

Фармакодинамика

Эрлотиниб представляет собой мощный ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста HER1/EGFR. Экспрессия HER1/EGFR наблюдается на поверхности как нормальных, так и раковых клеток. Торможение процесса внутриклеточного фосфорилирования HER1/EGFR останавливает рост линий опухолевых клеток и/или приводит к их гибели. Применение Эртиноб при раке легкого и поджелудочной железы улучшает показатели общего ответа и безрецидивной выживаемости больных.

Показания к применению

- местно-распространённый или метастазирующий немелкоклеточный рак лёгкого с активной мутацией EGFR в качестве химиотерапии первой линии
- местно-распространённый или метастазирующий немелкоклеточный рак лёгкого в качестве поддерживающей терапии пациентов, у которых нет прогрессии заболевания после 4 циклов терапии первой линии с препаратами платины
- местно-распространённый или метастазирующий немелкоклеточный рак легкого после как минимум одного неэффективного курса химиотерапии
- метастазирующий рак поджелудочной железы в комбинации с гемцитабином

Способ применения и дозы

Немелкоклеточный рак легкого

У пациентов с местно-распространённым или метастазирующим немелкоклеточным раком лёгкого, не получавшим химиотерапию ранее, перед началом терапии Эртиноб следует провести исследования на мутации EGFR.

По 150 мг ежедневно, длительно. Таблетки принимать внутрь, один раз в сутки, не менее, чем за час или через два часа после приёма пищи, запивая большим количеством воды.

Рак поджелудочной железы

По 100 мг ежедневно, длительно в комбинации с гемцитабином. Таблетку принимать внутрь, один раз в сутки, не менее, чем за час или через два часа после приёма пищи, запивая большим количеством воды.

(См. также инструкцию гемцитабина)

Особые указания по дозированию

Нарушение функции печени. Хотя экспозиция к эрлотинибу у пациентов с печеночной недостаточностью средней тяжести и пациентов с нормальной функцией печени одинакова, с осторожностью назначают Эртиноб больным с нарушением функции печени. При тяжелых нарушениях функции печени следует прекратить лечение Эртиноб.

Нарушение функции почек. Не требуется коррекции дозы у больных с нарушением функции почек легкой и умеренной степеней тяжести.

Детский возраст. Безопасность и эффективность Эртиноб у больных в возрасте до 18 лет не изучались.

Курение. Так как при курении сигарет снижается экспозиция к эрлотинибу, возможно повышение дозы Эртиноб до 300 мг в сутки в течение 2 недель. Безопасность длительного приема более высоких доз Эртиноб у лиц, продолжающих курение во время лечения, не установлена.

Побочные действия

Монотерапия Эртиноб:

Очень часто (> 10%)

- инфекции (тяжелые инфекции, с или без нейтропении, в том числе пневмония, сепсис, флегмона)
- анорексия
- конъюнктивит, кератоконъюнктивит сухой
- кашель, одышка
- диарея, тошнота, рвота, стоматит, боль в животе
- сыпь (эритематозные и папуло-пустулезные высыпания, которые появлялись или усиливались под воздействием солнечных лучей), кожный зуд, сухость кожи
- утомляемость

Эртиноб в комбинации с гемцитабином:

Очень часто (> 10%)

- инфекции ((тяжелые инфекции, с или без нейтропении, в том числе пневмония, сепсис, флегмона)
- снижение массы тела
- депрессия, головная боль, нейропатия
- кашель
- диарея, стоматит, диспепсия, метеоризм
- сыпь, алопеция
- утомляемость, повышение температуры тела, озноб

Побочные действия с другими категориями частоты суммированы ниже:

Часто (>1%, <10%)

- носовые кровотечения

- желудочно-кишечное кровотечение, включая несколько фатальных случаев (при одновременном приеме варфарина и нестероидных противовоспалительных средств)
- повышение уровня билирубина, печеночных аминотрансфераз (в основном, незначительное или умеренное, проходящее самостоятельно и связано с метастазами в печень)

– кератит, конъюнктивит

Нечасто (>0,1% <1%)

- интерстициальные заболевания легких (интерстициальная пневмония, облитерирующий бронхиолит, фиброз легких, острый респираторный дистресс-синдром и инфильтрация лёгких, включая случаи с фатальным исходом)
- перфорации ЖКТ
- гирсутизм, повреждение бровей и ресниц, нарушение роста ресниц, включая вросшие ресницы, избыточный рост и утолщение ресниц, ломкость и выпадение ногтей, воспаление околоногтевых тканей

– гиперпигментация

Редко (>0,01, <0,1%)

- печеночная недостаточность, в том числе с фатальным исходом (при существующем заболевании печени и одновременном приеме гепатотоксических препаратов)

Очень редко (<0,01%), включая отдельные случаи

- изъязвление роговицы
- гипокалиемия
- дегидратация
- почечная недостаточность
- буллезное/экسفолитивное поражение кожи, синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз, в некоторых случаях с летальным исходом

Противопоказания

- гиперчувствительность к эрлотинибу или к любому другому компоненту препарата
- тяжелая печеночная недостаточность
- тяжелые нарушения функции почек
- беременность и кормление грудью
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

При одновременном приеме Эртиноб с другими лекарственными средствами необходимо учитывать возможность фармакокинетического взаимодействия, если они подавляют или повышают активность изоферментов системы цитохрома P450, или их метаболизм происходит посредством этих ферментов.

Ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол) снижают метаболизм эрлотиниба и увеличивают его концентрацию в плазме. Необходимо проявлять осторожность при применении Эртиноб в сочетании с ингибиторами CYP3A4. Торможение метаболизма CYP3A4 под действием кетоконазола (200 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5 дней) приводит к увеличению AUC эрлотиниба на 86% и C_{max} на 69%. В случае развития токсичности, необходимо снизить дозу Эртиноб.

Индукторы CYP3A4 (например, рифампицин) повышают метаболизм эрлотиниба и значительно снижают его концентрацию в плазме крови. Индукция метаболизма с участием CYP3A4 при одновременном приеме рифампицина (600 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 7 дней) приводит к снижению экспозиции к эрлотинибу на 69%. Клиническое значение этого наблюдения неясно. По возможности необходимо предусмотреть альтернативный метод лечения без индукции активности CYP3A4. Для пациентов, которые нуждаются как в Эртиноб, так и в рифампицине, можно рекомендовать увеличение дозы Эртиноб до 300 мг в течение 2 недель.

Одновременный прием Эртиноб с эритромицином и мидазоламом не изменяет клиренс CYP3A4.

Ингибиторы протонной помпы. Совместный прием Эртиноб с ингибиторами протонной помпы снижает биодоступность эрлотиниба, так как его растворимость снижается при повышении pH. При этом повышение дозы Эртиноб не компенсирует снижение концентрации эрлотиниба. Поэтому одновременного назначения препаратов, снижающих продукцию соляной кислоты, с Эртиноб следует по возможности избегать. Если пациентам необходимо назначение препаратов, снижающих кислотность желудочного сока, можно назначить препараты из группы антагонистов H₂-гистаминовых рецепторов и принимать таблетки Эртиноб за 2 часа или через 10 часов после их приема.

Варфарин, другие производные кумарина. Отмечены повышение МНО (международного нормализованного отношения) и желудочно-кишечные кровотечения, некоторые из которых были связаны с одновременным приемом варфарина. У больных, принимающих варфарин или другие производные кумарина, необходимо регулярно контролировать протромбиновое время или МНО.

Статины. Одновременное назначение Эртиноб и статинов может увеличивать вероятность развития статин-опосредованной миопатии, вплоть до рабдомиолиза.

Гемцитабин. Не выявлено фармакокинетического взаимодействия.

Курение. Рекомендуется прекратить курение сигарет при лечении Эртиноб, так как известно, что при курении повышается активность ферментов CYP1A1 и CYP1A2, что приводит к снижению экспозиции к эрлотинибу на 50-60%.

Особые указания

Интерстициальные заболевания легких. О развитии интерстициальных заболеваний лёгких (ИЗЛ), включая ИЗЛ с фатальным исходом, сообщалось при лечении больных с немелкоклеточным раком легкого, раком поджелудочной железы или другими солидными опухолями, получавших Тарцеву, с частотой 0,6%. К ИЗЛ относят интерстициальную пневмонию, радиационную пневмонию, эозинофильную гранулему, интерстициальную болезнь лёгких, облитерирующий бронхиолит, фиброз легких, острый респираторный дистресс-синдром, альвеолит и инфильтрацию лёгких. Эти заболевания развивались в период от нескольких дней до нескольких месяцев после начала лечения Эртиноб. Большинство случаев ИЗЛ было связано с приемом сопутствующей или ранее проводимой химио-, лучевой терапии, паренхиматозным заболеванием лёгких в анамнезе, метастатическим поражением легких или инфекцией. При развитии новых и/или прогрессировании легочных симптомов (одышка, кашель и лихорадка) прием Эртиноб необходимо временно прекратить до выяснения причины. В случае подтверждения диагноза ИЗЛ необходимо отменить Эртиноб и провести необходимое лечение.

Диарея, дегидратация, электролитный дисбаланс и почечная недостаточность. При возникновении диареи умеренной или тяжелой степени необходимо назначить лоперамид. В некоторых случаях может потребоваться снижение дозы Эртиноб. Существуют сообщения о развитии гипокалиемии и почечной недостаточности, в том числе и с летальным исходом. Некоторые случаи почечной недостаточности были вызваны тяжелым обезвоживанием в результате диареи, рвоты и анорексии, а также сопутствующей химиотерапией. При тяжёлой или устойчивой диарее, тошноте, анорексии или рвоте с обезвоживанием Эртиноб временно отменяют и проводят регидратацию. При риске дегидратации (включая предрасполагающие состояния и заболевания, пожилой возраст, сопутствующая химиотерапия) следует проводить лабораторный контроль функции почек и содержания калия в крови.

Гепатит, печеночная недостаточность. Факторами риска развития печеночной недостаточности при лечении Эртиноб, являются существующие заболевания печени и прием гепатотоксических лекарственных средств. Поэтому пациенты группы риска нуждаются в периодическом контроле функции печени. При развитии тяжелого поражения печени прием препарата прекращают.

Перфорации желудочно-кишечного тракта. Существует повышенный риск развития перфорации желудочно-кишечного тракта на фоне приема Эртиноб, особенно при одновременном назначении антиангиогенных препаратов, кортикостероидов, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, таксанов, а также при наличии у пациента пептических язв в анамнезе и дивертикулов. При развитии перфорации ЖКТ лечение Эртиноб следует прекратить.

Буллезные и эксфолиативные поражения кожи. Сообщалось о развитии буллезных и эксфолиативных поражений кожи на фоне терапии Эртиноб, включая очень редкие случаи синдрома Стивенса-Джонсона, вплоть до летальных исходов. При развитии буллезных и эксфолиативных поражений кожи следует приостановить или прекратить прием Эртиноб.

Поражения органа зрения. В очень редких случаях сообщалось об изъязвлении роговицы или его перфорации. Другие поражения органа зрения (нарушение роста ресниц, сухой кератоконъюнктивит), наблюдаемые при приеме Эртиноб также повышают риск развития изъязвления роговицы или ее перфорации. В случае развития таких осложнений лечение Эртиноб следует прервать.

Беременность и грудное вскармливание

Во время лечения Эртиноб и, как минимум, в течение 2-х недель после его окончания, следует применять надежные методы контрацепции. Эртиноб не следует принимать во время беременности. Необходимо прекратить грудное вскармливание ребенка во время лечения Эртиноб.

Особенности влияния на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Следует учитывать возможность развития побочных реакций, нарушающих способность к концентрации внимания.

Передозировка

Симптомы: диарея, кожные высыпания и, возможно, повышение уровня печеночных трансаминаз.

Лечение: симптоматическая и поддерживающая терапия.

Форма выпуска и упаковка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг, 150 мг. По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из форматеры алюминиевой и фольги алюминиевой печатной. По 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную с голограммой фирмы - производителя.

Срок хранения

2 года

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C, в сухом защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»
Республика Казахстан,
г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.

Владелец регистрационного удостоверения

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»
Республика Казахстан

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара):

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»
Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.
Номер телефона: (+7 727) 399-50-50
Номер факса: (+7 727) 399-60-60
Адрес электронной почты nobel@nobel.kz

Адрес организации, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»
Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.
Номер телефона: (+7 727) 399-50-50
Номер факса: (+7 727) 399-60-60
Адрес электронной почты nobel@nobel.kz