

# Тарцева - Tarceva (Ерлотиноб)

Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого после неудачи одной или более схем химиотерапии; первая линия терапии местно-распространенного, неоперабельного или метастатического рака поджелудочной железы в комбинации с гемцитабином.

**Действующее вещество:** Эрлотиноб\* (Erlotinib\*)

**Аналоги по АТХ:** L01XE03 Эрлотиноб

**Фармакологическая группа:** Противоопухолевые средства — ингибиторы протеинкиназ

## Описание лекарственной формы

*Таблетки 25 мг:* круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, белого или белого с желтоватым оттенком цвета; на поверхности таблетки надпись «TARCEVA 25» оранжевого цвета и логотип.

*Таблетки 100 мг:* круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, белого или белого с желтоватым оттенком цвета; на поверхности таблетки надпись «TARCEVA 100» серого цвета и логотип.

*Таблетки 150 мг:* круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, белого или белого с желтоватым оттенком цвета; на поверхности таблетки надпись «TARCEVA 150» коричневого цвета и логотип.

## Фармакологическое действие

*Фармакологическое действие — противоопухолевое.*

# Фармакодинамика

Эрлотиниб — мощный ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста *HER1/EGFR* (*HER1* = рецептор эпидермального фактора роста человека 1 типа/*EGFR* = рецептор эпидермального фактора роста). Тирозинкиназа отвечает за процесс внутриклеточного фосфорилирования *HER1/EGFR*. Экспрессия *HER1/EGFR* наблюдается на поверхности как нормальных, так и раковых клеток. Ингибирование фосфотирозина *EGFR* тормозит рост линий опухолевых клеток и/или приводит к их гибели.

# Фармакокинетика

## *Всасывание*

Эрлотиниб хорошо всасывается после приема внутрь. Время достижения  $T_{max}$  в плазме — 4 ч. Биодоступность эрлотиниба — 59%, прием пищи может увеличивать его биодоступность.

## *Распределение*

$C_{max}$  в плазме — 1,995 нг/мл. Равновесная концентрация достигается на 7–8-й день. Перед приемом следующей дозы средняя  $C_{min}$  эрлотиниба в плазме — 1,238 нг/мл. AUC в междозовом интервале при достижении равновесной концентрации — 41,3 мкг·ч/мл.

Кажущийся объем распределения 232 л с распределением в ткань опухоли. В образцах опухолевой ткани (рак легкого, рак гортани) на 9-й день лечения средняя концентрация эрлотиниба равна 1,185 нг/г, что составляет 63% от  $C_{max}$  в плазме в равновесном состоянии. Концентрация основных активных метаболитов в ткани опухоли 160 нг/г, что соответствует 113%  $C_{max}$  в плазме в равновесном состоянии.  $C_{max}$  в ткани составляет около 73% концентрации препарата в плазме,  $T_{max}$  в ткани — 1 ч.

Связывание с белками плазмы (альбумин и альфа-1 кислый гликопротеин) — 95%.

## Метаболизм

Эрлотиниб метаболизируется печеночными ферментами системы цитохрома P450, главным образом, при участии фермента CYP3A4, и в меньшей степени, — CYP1A2. Внепеченочный метаболизм посредством изоформы CYP3A4 в кишечнике, изоформы CYP1A1 в легких, изоформы CYP1B1 в ткани опухоли обеспечивает метаболический клиренс эрлотиниба. *In vitro* 80–95% эрлотиниба метаболизируется при участии CYP3A4. 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;
- 3) ароматическое гидроксильное окисление фенил-ацетиленовой 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.

## Выведение

Средний клиренс — 4,47 л/ч. Не выявлено связи между клиренсом, возрастом, массой тела, полом и расой больного. Средний  $T_{1/2}$  — 36,2 ч. Метаболиты и следовые количества эрлотиниба выводятся преимущественно с каловыми массами (>90%), почками выводится небольшое количество введенной дозы.

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.* Эрлотиниб в основном выводится с желчью.

Экспозиция эрлотиниба одинакова у пациентов со средней степенью нарушения печеночной функции (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) и у пациентов без нарушения функции печени, в т.ч. и у пациентов с первичным очагом опухоли в печени или с метастазами в печень.

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

*Курение* увеличивает клиренс и снижает экспозицию эрлотиниба, возможно, благодаря индуцированию изоформы CYP1A1 в легких и CYP1A2 в печени.  $AUC_{0-\infty}$  у курящих людей составляет 1/3 от  $AUC_{0-\infty}$  у некурящих/бывших курильщиков. У курящих пациентов с немелкоклеточным раком легкого  $C_{min}$  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 до 300 мг (максимально переносимая доза) фармакокинетический анализ в равновесном состоянии показал дозозависимое увеличение экспозиции препарата.  $C_{min}$  эрлотиниба в дозе 300 мг у курильщиков составляет 1,22 мкг/мл.

## **Показания препарата Тарцева®**

местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого после неудачи одной или более схем химиотерапии;

первая линия терапии местно-распространенного, неоперабельного или метастатического рака поджелудочной железы в комбинации с гемцитабином.

## **Противопоказания**

выраженная гиперчувствительность к эрлотинибу или любому компоненту препарата;

беременность и кормление грудью.

*С осторожностью:*

нарушение функции печени;

возраст до 18 лет.

## **Побочные действия**

Побочные действия распределялись по частоте следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ), включая отдельные случаи.

### *Монотерапия при немелкоклеточном раке легкого*

Наиболее частые нежелательные явления вне зависимости от связи с препаратом: сыпь (75%) и диарея (54%), большинство из которых 1-й и 2-й степени тяжести и не требуют медицинского вмешательства. Сыпь и диарея 3-4-й степени тяжести наблюдались у 9 и 6% больных с немелкоклеточным раком легкого, каждое из этих явлений потребовало прекращения терапии у 1% больных и коррекции дозы эрлотиниба у 6 и 1% больных соответственно. Средний период времени до возникновения сыпи — 8 дней, до начала диареи — 12 дней.

Наиболее часто встречающиеся побочные действия:

*Со стороны ЖКТ:* анорексия, диарея, тошнота, рвота, стоматит, боли в животе.

*Со стороны органов зрения:* конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит.

*Со стороны дыхательной системы:* кашель, одышка.

*Со стороны кожи и ее придатков:* сыпь, сухость кожи, зуд.

*Прочие:* повышенная утомляемость, тяжелые инфекции (с или без нейтропении, пневмония, сепсис, флегмона).

### *В комбинации с гемцитабином при раке поджелудочной железы*

Наиболее частые нежелательные явления при терапии Тарцевой в дозе 100 мг в комбинации с гемцитабином, независимо от связи с препаратом:

повышенная утомляемость, сыпь и диарея. Сыпь и диарея 3–4-й степени тяжести наблюдались у 5% больных, каждое из этих явлений потребовало прекращения терапии у 1% больных и коррекции дозы эрлотиниба у 2% больных. Средний период времени до возникновения сыпи — 10 дней, до начала диареи — 15 дней.

При комбинации Тарцевы в дозе 150 мг и гемцитабина возрастала частота развития класс-специфичных нежелательных реакций, включая сыпь, а коррекция дозы или прекращение терапии требовались чаще.

Наиболее часто встречающиеся побочные действия:

*Со стороны ЖКТ:* диарея, стоматит, диспепсия, метеоризм.

*Со стороны дыхательной системы:* кашель.

*Со стороны нервной системы и психической сферы:* головная боль, невралгия, депрессия.

*Со стороны кожи и ее придатков:* сыпь, алопеция.

*Прочие:* лихорадка, повышенная утомляемость, озноб, тяжелые инфекции (с или без нейтропении, пневмония, сепсис, флегмона), снижение массы тела.

*Побочные действия у больных, получавших Тарцеву 150 мг в качестве монотерапии и Тарцеву 100 или 150 мг в комбинации с гемцитабином:* очень часто встречающиеся побочные действия представлены выше (см. «Побочные действия при монотерапии немелкоклеточного рака легкого и при раке поджелудочной железы в комбинации с гемцитабином»).

*Со стороны ЖКТ:* часто — желудочно-кишечные кровотечения, некоторые из которых были связаны с одновременным применением варфарина или НПВС.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* часто (очень часто при раке поджелудочной железы) — нарушения функции печени (включая повышение АЛТ, АСТ, билирубина), в основном преходящие, легкой или умеренной степени тяжести или связанные с метастазами в печень; редко — гепатит, печеночная недостаточность (в т.ч. с фатальным исходом), предрасполагающими факторами которой были заболевание печени в анамнезе или сопутствующая гепатотоксичная терапия.

*Со стороны органов зрения:* часто — кератит, конъюнктивит (встречается при раке поджелудочной железы); очень редко — изъязвление роговицы (как осложнение слизисто-кожного воспаления).

*Со стороны дыхательной системы:* нечасто (при терапии немелкоклеточного рака легкого и других распространенных солидных опухолей) — симптомы, подобные интерстициальным заболеваниям легких (ИЗЛ-подобные симптомы), включая случаи с фатальным исходом.

*Со стороны кожи и ее придатков:* часто — сухость кожи (при раке поджелудочной железы), алопеция (при немелкоклеточном раке легкого). Также наблюдаются несерьезные изменения волос и ногтей: часто — паронихий; нечасто — гирсутизм, изменения ресниц/бровей, ломкость и расслоение ногтей.

*Прочие:* часто — носовое кровотечение; редко — дегидратация, гипокалиемия и почечная недостаточность (в т.ч. с фатальным исходом).

#### *Постмаркетинговое наблюдение*

Нечасто наблюдаются несерьезные изменения волос и ногтей, такие как гирсутизм, изменения ресниц/бровей, паронихий, ломкость и расслоение ногтей.

## **Взаимодействие**

Возможно взаимодействие при применении эрлотиниба в комбинации с ингибиторами или индукторами ферментов (CYP3A4, CYP1A2, CYP1A1), а также препаратами, которые метаболизируются посредством этих ферментов.

*Ингибиторы CYP3A4* снижают метаболизм эрлотиниба и увеличивают его концентрацию в плазме. Ингибирование 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%. Ципрофлоксацин (ингибитор CYP3A4 и CYP1A2) увеличивает AUC и  $C_{max}$  Тарцевы на 39 и 17% соответственно. Необходимо проявлять осторожность при применении Тарцевы в сочетании с ингибиторами CYP3A4 или CYP3A4/CYP1A2. В случае

развития токсичности необходимо снизить дозу Тарцевы.

*Индукторы CYP3A4* увеличивают метаболизм эрлотиниба и значительно снижают его концентрацию в плазме. Индукция метаболизма с участием CYP3A4 при одновременном приеме рифампицина (600 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 7 дней) приводит к снижению медианы AUC эрлотиниба в дозе 150 мг на 69%. После предварительного лечения рифампицином, а также при одновременном приеме рифампицина и Тарцевы медиана AUC эрлотиниба в дозе 450 мг составляет 57,5% от AUC эрлотиниба в дозе 150 мг без предварительной терапии рифампицином. При возможности необходимо предусмотреть альтернативный метод лечения без индукции активности CYP3A4.

В случае необходимости одновременного приема потенциальных индукторов CYP3A4, таких как рифампицин, необходимо увеличить дозу Тарцевы до 300 мг под тщательным контролем профиля безопасности. При хорошей переносимости через 2 недели можно рассмотреть вопрос об увеличении дозы препарата до 450 мг, продолжая тщательно контролировать профиль безопасности. Применение более высоких доз не изучалось.

*Предшественники субстратов CYP3A4.* Предшествующая терапия или одновременный прием Тарцевы не нарушает клиренс предшественников субстратов CYP3A4, таких как мидазолам и эритромицин. Таким образом, значительное влияние Тарцевы на клиренс других субстратов CYP3A4 маловероятно. Биодоступность мидазолама при пероральном приеме снижается на 24%, что не связано с влиянием на активность CYP3A4.

*Омепразол.* Растворимость эрлотиниба зависит от pH. При повышении pH растворимость эрлотиниба снижается. При одновременном приеме Тарцевы и омепразола, ингибитора протонной помпы, AUC и  $C_{\max}$  Тарцевы снижаются на 46 и 61% соответственно.  $T_{\max}$  и  $T_{1/2}$  не изменяются. Таким образом, препараты, изменяющие pH в верхних отделах ЖКТ, могут оказывать влияние на растворимость эрлотиниба и его биодоступность. Маловероятно, что увеличение дозы Тарцевы при одновременном приеме с подобными препаратами может компенсировать снижение его экспозиции.

*Варфарин, другие производные кумарина.* Отмечены повышение МНО и кровотечения, включая желудочно-кишечные кровотечения, некоторые из которых были связаны с одновременным введением варфарина. У больных, принимающих варфарин или другие производные кумарина, необходимо регулярно контролировать ПВ или МНО.

*Гемцитабин.* Взаимодействие не выявлено.

*Курение.* Следует рекомендовать отказ от курения, поскольку курение, индуцируя ферменты CYP1A1 и CYP1A2, снижает экспозицию эрлотиниба на 50-60%.

## **Способ применения и дозы**

*Внутрь, 1 раз в сутки, не менее чем за час или через два часа после приема пищи.*

*Немелкоклеточный рак легкого*

По 150 мг ежедневно, длительно.

*Рак поджелудочной железы*

По 100 мг ежедневно, длительно, в комбинации с гемцитабином.

При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию Тарцевой следует прекратить.

### **Особые указания по дозированию**

При сопутствующей терапии субстратами или модуляторами CYP3A4 может потребоваться изменение дозы Тарцевы.

При необходимости коррекции, дозу рекомендуется уменьшать постепенно на 50 мг.

*Нарушение функции печени.* Эрлотиниб выводится путем печеночного метаболизма и билиарной экскреции. Несмотря на то что экспозиция эрлотиниба была одинаковой у пациентов со средней степенью нарушения печеночной функции (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) и у пациентов без

нарушения функции печени, необходимо проявлять осторожность при назначении Тарцевы больным с нарушением функции печени.

При развитии тяжелых нежелательных реакций следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или перерыве терапии Тарцевой. Безопасность и эффективность у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не изучались.

*Нарушение функции почек.* Безопасность и эффективность у больных с нарушением функции почек не изучались.

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

*Курение* снижает экспозицию эрлотиниба на 50–60%. Максимально переносимая доза Тарцевы у курящих пациентов с немелкоклеточным раком легкого составляет 300 мг.

Отдаленные результаты по эффективности и безопасности при применении доз, выше рекомендованных, в начале лечения у пациентов, продолжающих курение, не установлены.

## **Передозировка**

Однократные дозы эрлотиниба внутрь до 1000 мг здоровыми добровольцами и до 1600 мг 1 раз в неделю пациентами с онкологическими заболеваниями переносятся хорошо. Однако повторный прием эрлотиниба 2 раза в день в дозе 200 мг уже через несколько дней переносится плохо.

*Симптомы:* при приеме эрлотиниба в дозе, выше рекомендованной, могут наблюдаться тяжелые нежелательные явления: диарея, кожные высыпания и возможно повышение уровня печеночных трансаминаз.

*Лечение:* симптоматическая терапия, лечение Тарцевой приостанавливают.

## **Особые указания**

*Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ).* У больных с немелкоклеточным раком легкого, раком поджелудочной железы или другими

распространенными солидными опухолями, получавших Тарцеву, ИЗЛ-подобные симптомы, в т.ч. с фатальным исходом, диагностировались нечасто. У пациентов с немелкоклеточным раком легкого, получавших плацебо или Тарцеву, частота серьезных ИЗЛ-подобных симптомов составляла 0,8% в каждой группе. Частота случаев ИЗЛ-подобных симптомов у больных с раком поджелудочной железы, получавших Тарцеву и гемцитабин, составила 2,5% по сравнению с 0,4% в группе, получавших гемцитабин и плацебо. Общая частота случаев ИЗЛ-подобных симптомов у больных, получавших Тарцеву, включая применение в комбинации с химиотерапией, составляет 0,6%. Пневмонит, интерстициальная пневмония, лучевой пневмонит, аллергический интерстициальный пневмонит, интерстициальное заболевание легких, облитерирующий бронхиолит, фиброз легких, острый респираторный дистресс-синдром, инфильтрация легких и альвеолит являются наиболее частыми диагнозами у больных с ИЗЛ-подобными симптомами. Перечисленные явления возникали в период от нескольких дней до нескольких месяцев после начала терапии Тарцевой. Большинство случаев было связано с приемом сопутствующей или ранее проводимой химио-, лучевой терапии, паренхиматозным заболеванием легких в анамнезе, метастатическим поражением легких или инфекцией. При развитии новых и/или прогрессировании легочных симптомов (одышка, кашель и лихорадка) прием Тарцевы необходимо временно прекратить до выяснения причины. В случае подтверждения диагноза ИЗЛ необходимо отменить Тарцеву и провести необходимое лечение.

*Диарея, дегидратация, электролитные нарушения и почечная недостаточность.* При возникновении тяжелой или умеренной диареи необходимо назначить лоперамид. В некоторых случаях может потребоваться снижение дозы Тарцевы. При тяжелой или устойчивой диарее, тошноте, анорексии или рвоте с обезвоживанием терапия Тарцевой должна быть прервана и проведена регидратация. В редких случаях возможно развитие гипокалиемии и почечной недостаточности, в т.ч. с фатальным исходом. Некоторые случаи почечной недостаточности были вызваны тяжелой дегидратацией вследствие диареи, рвоты и/или анорексии, другие — сопутствующей химиотерапией. В наиболее тяжелых или устойчивых случаях диареи или состояниях, приводящих к дегидратации, особенно у пациентов в группе риска (пожилой возраст, сопутствующая терапия или заболевания), Тарцеву временно отменяют и проводят

парентеральную регидратацию. У пациентов с высоким риском дегидратации следует контролировать электролиты сыворотки крови, включая калий, и функцию почек.

*Гепатит, печеночная недостаточность*, включая случаи с фатальным исходом, редко возникали во время приема Тарцевы. У пациентов с сопутствующими заболеваниями печени или получающих гепатотоксичные лекарственные препараты рекомендуется контролировать функцию печени. При развитии тяжелого поражения печени прием Тарцевы прекращают.

Во время лечения Тарцевой и, как минимум, в течение 2 нед после его окончания следует применять надежные методы контрацепции.

Не рекомендуется прием Тарцевы пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

*Влияние на способность управлять автомобилем и работу с механизмами.* Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не проводились. Однако эрлотиниб не влияет на способность к концентрации внимания.

## **Условия хранения препарата Тарцева®**

При температуре не выше 30 °С.

*Хранить в недоступном для детей месте.*

## **Срок годности препарата Тарцева®**

4 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.