

Тарцева - Tarceva (Ерлотинонб)

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: Эрлотинонб* (Erlotinib*)

Аналоги по АТХ: L01XE03 Эрлотинонб

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 значимо 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.