Эрлотиниб-Натив



Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Форма выпуска, описание и состав

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые; на поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

	1 таб.
эрлотиниба гидрохлорид	163.93 мг,
что соответствует содержанию эрлотиниба	150 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 132.75 мг, натрия лаурилсульфат - 4.5 мг, карбоксиметилкрахмал натрия - 36 мг, лактозы моногидрат - 103.82 мг, магния стеарат - 9 мг.

Пленочное покрытие: Опадрай II белый 85F48105 (спирт поливиниловый - 46.9 %, макрогол - 23.6 %, тальк - 17.4 %, титана диоксид - 12.1 %) - 18 мг.

10 шт. - упаковки ячейковые контурные (3) - пачки картонные.
30 шт. - банки (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат. 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

Эрлотиниб хорошо всасывается после приема внутрь. C_{max} в плазме составляет 1.995 нг/мл и достигается через 4 ч. Биодоступность эрлотиниба - 59%, прием пищи может увеличивать его биодоступность.

C_{ss} достигается на 7-8 день. Перед приемом следующей дозы средняя C_{min} эрлотиниба в плазме 1.238 нг/мл. AUC в междозовом интервале при достижении C_{ss} - 41.3 мкг×ч/мл.

Кажущийся V_d - 232 л с распределением в ткань опухоли. В образцах опухолевой ткани (рак легкого, рак гортани) на 9 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 составляет 160 нг/г, что соответствует 113% С

$_{max}$в плазме в равновесном состоянии.

Исследования по изучению распределения в тканях меченого ^{14}C эрлотиниба после перорального введения у бестимусных мышей с мутацией по гену nude с HT5 опухолевым клеточным трансплантатом (с использованием общей ауторадиографии) продемонстрировали быстрое и интенсивное распределение в тканях. C_{max} в ткани составляет около 73% концентрации эрлотиниба. T_{max} в ткани - 1 ч.

Эрлотиниб метаболизируется в печени при участии изофермента CYP3A4, в меньшей степени CYP1A2 и легочной изоформы CYP1A1. Внепеченочный метаболизм при участии изофермента CYP3A4 в кишечнике, изофермента CYP1A1 в легких, изофермента CYP1B1 в ткани опухоли обеспечивает метаболический клиренс эрлотиниба. In vitro 80-95% эрлотиниба метаболизируется при участии CYP3A4. Метаболизм происходит тремя путями: 1) О-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 гидроксилирование фенил-ацетиленовой части молекулы. Основные метаболиты образуются в результате О-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.

Средний клиренс - 4.47 л/ч. Не выявлено связи между клиренсом и возрастом, массой тела, полом, расой пациента. Средний $T_{1/2}$ составляет 36.2 ч. Метаболиты и следовые количества эрлотиниба выводятся, преимущественно, с каловыми массами (>90%), с мочой выводится небольшое количество введенной дозы.

Снижение клиренса эрлотиниба отмечено при повышении концентрации общего билирубина и кислого α_1-гликопротеина, а его повышение - у курильщиков.

Одновременное применение гемцитабина не влияло на клиренс эрлотиниба.

Курение увеличивает клиренс и снижает экспозицию эрлотиниба, возможно благодаря индуцированию изоферментов CYP1A1 в легких и CYP1A2 в печени. При увеличении дозы эрлотиниба от 150 мг до 300 мг (максимально переносимая доза) фармакокинетический анализ в равновесном состоянии показал дозозависимое увеличение экспозиции препарата. Минимальная C_{ss} эрлотиниба в дозе 300 мг у курящих составляет 1.22 мкг/мл.

Показания к применению:

Поддерживающая терапия местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого при отсутствии прогрессирования заболевания после 4 курсов первой линии химиотерапии на основе препаратов платины.

Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого после неудачи одной или более схем химиотерапии.

Местно-распространенный неоперабельный или метастатический рак поджелудочной железы в качестве терапии первой линии в комбинации с гемцитабином.

Относится к болезням:

- Рак
- Рак легких

Противопоказания:

Тяжелые нарушения функции печени (10 и более баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжелые нарушения функции почек; беременность; период лактации (грудного вскармливания); детский и подростковый возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к эрлотинибу.

Способ применения и дозы:

Дозу устанавливают индивидуально в зависимости от показаний и сопутствующей терапии.

Принимают внутрь в дозе 100-150 мг 1 раз/сут. Длительность применения зависит от эффективности и переносимости терапии. При развитии тяжелых побочных реакций следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или перерыве терапии.

Побочное действие:

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - диарея, тошнота, рвота, стоматит, боли в животе, метеоризм, диспепсия; часто – желудочно-кишечные кровотечения (включая отдельные случаи с летальным исходом), некоторые из которых были связаны с одновременным применением варфарина или НПВП; нечасто - перфорация ЖКТ, в некоторых случаях с летальным исходом.

Со стороны обмена веществ: очень часто - анорексия.

Со стороны гепатобилиарной системы: часто - нарушения функции печени (включая повышение активности АЛТ, АСТ, концентрации билирубина); редко - печеночная недостаточность (в т.ч. с летальным исходом).

Со стороны органа зрения: очень часто - конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит; часто - кератит; нечасто – нарушение роста ресниц (включая вросшие ресницы, избыточный рост и утолщение ресниц); очень редко – изъязвление и перфорация роговицы.

Со стороны дыхательной системы: очень часто - кашель, одышка; часто - носовые кровотечения; нечасто - симптомы, подобные интерстициальным заболеваниям легких, включая случаи с летальным исходом.

Дерматологические реакции: очень часто - сыпь, сухость кожи, зуд, алопеция; часто - паронихии, трещины кожи, как правило, не носящие серьезного характера, в большинстве случаев ассоциированные с сыпью и сухостью кожи; нечасто – гиперпигментация, гирсутизм, изменения ресниц/бровей, ломкость и расслоение ногтей, зарегистрированы случаи буллезного эксфолиативного и сопровождающегося образованием волдырей поражения кожи, включая очень редкие случаи подозрения на развитие синдрома Стивенса-Джонсона (токсического эпидермального некролиза) в некоторых случаях с летальным исходом.

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль, невропатия.

Со стороны психики: очень часто - депрессия.

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

Применение при беременности и кормлении грудью:

Применение эрлотиниба противопоказано при беременности и в период лактации.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Эрлотиниб в организме человека метаболизируется изоферментами цитохрома Р450, главным образом, при участии изофермента CYP3A4 и в меньшей степени – CYP1A2 и легочным изоферментом CYP1A1. Возможно взаимодействие при применении эрлотиниба в комбинации с ингибиторами или индукторами ферментов, а также с препаратами, которые метаболизируются при помощи этих изоферментов.

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 снижают метаболизм эрлотиниба и увеличивают его концентрацию в плазме. Ингибирование метаболизма изофермента CYP3A4 под действием кетоконазола (200 мг внутрь 2 раза /сут 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} эрлотиниба на 39% и 17% соответственно. Необходима осторожность при применении эрлотиниба в сочетании с ингибиторами CYP3A4 или CYP3A4/CYP1A2. В случае развития токсичности необходимо снизить дозу эрлотиниба.

Мощные индукторы изофермента CYP3A4 увеличивают метаболизм эрлотиниба и значимо снижают его концентрацию в плазме. Индукция метаболизма с участием изофермента CYP3A4 при одновременном приеме рифампицина (600 мг внутрь 4 раза/сут в течение 7 дней) приводит к снижению AUC эрлотиниба (при приеме в дозе 150 мг) на 69%. После предварительного лечения рифампицином, а также при одновременном приеме рифампицина и эрлотиниба AUC эрлотиниба (при приеме в дозе 450 мг) составляет 57.5% от AUC эрлотиниба в дозе 150 мг без предварительной терапии рифампицином. По возможности необходимо предусмотреть альтернативный метод лечения без индукции активности CYP3A4.

В случае необходимости одновременного приема потенциальных индукторов CYP3A4, таких как рифампицин, необходимо увеличить дозу эрлотиниба 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. Более высокие дозы в подобных ситуациях не изучались.

Биодоступность мидазолама при пероральном приеме снижается на 24%, что не связано с влиянием на активность CYP3A4.

Растворимость эрлотиниба зависит от pH. При повышении pH растворимость эрлотиниба снижается. При одновременном приеме эрлотиниба и омепразола, ингибитора протоновой помпы, AUC и C_{max} эрлотиниба снижаются на 46% и 61% соответственно. T_{max} и $T_{1/2}$ не изменяются. При одновременном приеме эрлотиниб и ранитидина (300 мг), блокатора гистаминовых H_2-рецепторов, AUC и C_{max} эрлотиниба уменьшались на 33% и 54% соответственно.

У пациентов, получавших эрлотиниб в комбинации с производными кумарина, включая варфарин, зарегистрированы повышение МНО и кровотечения, в отдельных случаях с летальным исходом. У пациентов, принимающих производные кумарина, необходимо регулярно контролировать протромбиновое время или МНО.

Эрлотиниб в комбинации со статинами может усиливать миопатию, вызванную статинами, включая рабдомиолиз, наблюдавшийся редко.

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

Не выявлено значительного влияния гемцитабина на фармакокинетику эрлотиниба и наоборот.

Эрлотиниб увеличивает концентрацию платины в плазме крови. Одновременный прием эрлотиниба с карбоплатином и паклитакселом приводит к статистически значимому, но не значимому клинически увеличению AUC общей платины на 10.6%. Повышение экспозиции карбоплатина может быть связано с другими факторами, например, с нарушением функции почек. Не выявлено значительного влияния карбоплатина или паклитаксела на фармакокинетику эрлотиниба.

Капецитабин увеличивает концентрацию эрлотиниба в плазме крови. Применение эрлотиниба в комбинации с капецитабином по сравнению с монотерапией эрлотинибом приводит к статистически значимому увеличению AUC эрлотиниба и незначительному повышению C_{max} эрлотиниба. Не выявлено значительного влияния эрлотиниба на фармакокинетику капецитабина.

Поскольку эрлотиниб является ингибитором УДФ-глюкуронилтрансферазы UGT1A1, возможно взаимодействие с препаратами, которые являются субстратами UGT1A1 и для которых реакция конъюгации с глюкуроновой кислотой является основным путем метаболизма. Необходима осторожность при применении эрлотиниба у пациентов с низким уровнем экспрессии UGT1A1 или генетическими нарушениями, вызывающими снижение скорости реакции глюкуронизации (например, синдромом Жильбера), поскольку возможно повышение концентрации билирубина в плазме крови.

Особые указания и меры предосторожности:

С осторожностью следует назначать препарат курящим пациентам; при нарушениях функции печени; пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость глюкозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; одновременно с приемом мощных индукторов и ингибиторов изофермента CYP3A4; при пептической язве или дивертикулярной болезни в настоящее время или в анамнезе; одновременно с антигистаминными лекарственными средствами, ГКС, НПВС; пациентам, которые получают химиотерапию, которая включает таксаны.

При развитии новых и/или прогрессировании легочных симптомов (одышка, кашель и лихорадка) прием эрлотиниба необходимо временно прекратить до выяснения причины. В случае подтверждения интерстициального заболевания легких необходимо отменить эрлотиниб и провести необходимое лечение.

При возникновении тяжелой или умеренной диареи необходимо назначить лоперамид. В некоторых случаях может потребоваться снижение дозы эрлотиниба. При тяжелой или устойчивой диарее, тошноте, анорексии или рвоте с обезвоживанием, терапия эрлотинибом следует прервать и провести регидратацию. В редких случаях возможно развитие гипокалиемии и почечной недостаточности, в т.ч. с летальным 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) эрлотиниб 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 летальным исходом, редко возникали во время приема эрлотиниба. У пациентов с сопутствующими заболеваниями печени или получающих гепатотоксичные лекарственные препараты рекомендуется контролировать функцию печени. При развитии тяжелого поражения печени прием эрлотиниба следует прекратить.

При лечении эрлотинибом имеется повышенный риск развития перфорации ЖКТ, в некоторых случаях – с летальным исходом. В группу повышенного риска входят пациенты, получающие сопутствующую терапию антигистаминными препаратами, ГКС, НПВС и/или химиотерапию на основе таксанов, или пациенты, имеющие в анамнезе пептическую язву или дивертикулярную болезнь. В случае развития перфорации ЖКТ терапию эрлотинибом следует прекратить.

В случаях развития тяжелых буллезных, сопровождающихся образование волдырей, или эксфолиативных поражений кожи; при появлении острых офтальмологических симптомов, таких как боль в глазу, или ухудшение хронических офтальмологических заболеваний, лечение эрлотинибом следует приостановить или прекратить.

Источник: http://drugs.thead.ru/Erlotinib-Nativ