Тарцева



Код АТХ:

- L01XE03

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Эрлотиниб

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или белого с желтоватым оттенком цвета, круглые, двояковыпуклые, на одной стороне таблетки надпись "TARCEVA 25" оранжевого цвета и оригинальный логотип; размеры: диаметр 6.3-6.7 мм, толщина 3.0-3.6 мм.

	1 таб.
эрлотиниба гидрохлорид	27.32 мг,
что соответствует содержанию эрлотиниба	25 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 27.43 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 35 мг, карбоксиметилкрахмал натрия - 8 мг, натрия лаурилсульфат - 1 мг, магния стеарат - 1.25 мг.

Состав оболочки: 3-5 мг (гипромеллоза, гипролоза, макрогол 400, титана диоксид (E171)); допускается использование готовой смеси Opadry White Y-5-7068.
Состав желтых чернил для нанесения надписи на таблетке: шеллак, модифицированный в этаноле денатурированном (спирте метилированном) 74 OP, краситель железа оксид желтый (E172), бутанол, изопропанол, пропиленгликоль, вода очищенная, этанол денатурированный (спирт метилированный) 74 OP; допускается использование готовых чернил Opacode Yellow S-1-22970.

10 шт. - блистеры из ПВХ/Al (3) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или белого с желтоватым оттенком цвета, круглые, двояковыпуклые, на одной стороне таблетки надпись "TARCEVA 100" серого цвета и оригинальный логотип; размеры: диаметр 8.7-9.1 мм, толщина 4.4-5.4 мм.

	1 таб.
эрлотиниба гидрохлорид	109.29 мг,
что соответствует содержанию эрлотиниба	100 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 69.21 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 88.5 мг, карбоксиметилкрахмал натрия - 24 мг, натрия лаурилсульфат - 3 мг, магния стеарат - 6 мг.

Состав оболочки: 9-15 мг (гипромеллоза, гипролоза, макрогол 400, титана диоксид (E171)); допускается использование готовой смеси Opadry White Y-5-7068.
Состав серых чернил для нанесения надписи на таблетке: шеллак, модифицированный в этаноле денатурированном (спирте метилированном) 74 OP, титана диоксид (E171), краситель железа оксид черный (E172), краситель железа оксид желтый (E172), бутанол, изопропанол, пропиленгликоль, вода очищенная, этанол денатурированный (спирт

метилированный) 74 ОР, аммиака раствор концентрированный; допускается использование готовых чернил Opacode Grey S-1-27645.

10 шт. - блистеры из ПВХ/Al (3) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или белого с желтоватым оттенком цвета, круглые, двояковыпуклые, на одной стороне таблетки надпись "TARCEVA 150" коричневого цвета и оригинальный логотип; размеры: диаметр 10.3-10.7 мм, толщина 4.9-5.9 мм.

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

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

Состав оболочки: 13.5-22.5 мг (гипромеллоза, гипролоза, макрогол 400, титана диоксид (E171)); допускается использование готовой смеси Opadry White Y-5-7068.
Состав коричневых чернил для нанесения надписи на таблетке: шеллак, модифицированный в этаноле денатурированном (спирте метилированном) 74 ОР, краситель железа оксид красный (E172), бутанол, изопропанол, пропиленгликоль, вода очищенная, этанол денатурированный (спирт метилированный) 74 ОР, аммиака раствор концентрированный; допускается использование готовых чернил Opacode Brown S-1-26604.

10 шт. - блистеры из ПВХ/Al (3) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Противоопухолевые средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Эрлотиниб мощно ингибирует внутриклеточное фосфорилирование рецептора эпидермального фактора роста HER1 /EGFR(HER1 = рецептор эпидермального фактора роста человека 1 типа/ EGFR = рецептор эпидермального фактора роста). Экспрессия HER1 /EGFR наблюдается на поверхности как нормальных, так и раковых клеток. На доклинических моделях ингибирование фосфотирозина EGFR тормозит рост линий опухолевых клеток и/или приводит к их гибели.

Мутации EGFR могут привести к постоянной активации пролиферативных и антиапоптотических сигнальных путей в клетке. Высокая эффективность эрлотиниба в отношении блокирования EGFR-зависимых сигнальных путей в опухолях, несущих мутацию EGFR, обусловлена прочным связыванием эрлотиниба с АТФ-связывающим участком мутированного киназного домена EGFR. При этом блокируется каскад сигнальных реакций, в результате чего угнетается пролиферация клеток и запускается внутренний путь клеточной гибели.

Фармакокинетика

Экспозиция

После приема внутрь 150 мг эрлотиниба в равновесном состоянии медиана C_{max} эрлотиниба в плазме 1.995 нг/мл. Перед приемом следующей дозы через 24 ч медиана C_{min} эрлотиниба в плазме 1.238 нг/мл. Медиана AUC в междозовом интервале при достижении равновесной концентрации составляет 41.3 мкг/ч × мл.

Всасывание

Эрлотиниб хорошо всасывается после приема внутрь. Имеет продолжительную фазу всасывания, а среднее значение TC_{max} в плазме составляет 4 ч. Согласно данным исследования на здоровых добровольцах биодоступность эрлотиниба - 59%, прием пищи может увеличивать его биодоступность.

После всасывания в крови эрлотиниб на 95% находится в связанном состоянии, в первую очередь с белками плазмы крови (альбумин и альфа1- кислый гликопротеин). Свободная фракция составляет приблизительно 5%.

Распределение

Кажущийся V_d - 232 л с распределением в ткань опухоли. В образцах опухолевой ткани человека на 9 день лечения эрлотинибом в дозе 150 мг/сут 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. Исследования по изучению распределения в тканях меченного ^{14}C эрлотиниба после перорального приема у бестимусных мышей с мутацией по гену nude с HT5 опухолевым ксенотрансплантатом (с использованием общей ауторадиографии) продемонстрировали быстрое и интенсивное распределение в тканях. C_{max} в ткани составила около 73% концентрации эрлотиниба, TC_{max} в ткани - 1 ч.

Метаболизм

Эрлотиниб метаболизируется изоферментами системы цитохрома P450 главным образом при участии изофермента CYP3A4 и в меньшей степени CYP1A2.

Внепеченочный метаболизм посредством изофермента CYP3A4 в кишечнике, изофермента CYP1A1 в легких, изофермента CYP1B1 в ткани опухоли обеспечивает метаболический клиренс эрлотиниба. Исследования in vitro свидетельствуют о том, что 80-95% эрлотиниба метаболизируется при участии изофермента CYP3A4.

Метаболизм происходит тремя путями: 1) O-деметилирование 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 гидроксилирование фенила-цетиленовой части молекулы. Основные метаболиты образуются в результате O-деметилирования одной из боковых цепей и обладают активностью, сравнимой с эрлотинибом в доклинических исследованиях in vitro и на моделях опухолей in vivo. Они присутствуют в плазме в концентрациях, которые составляют <10% концентрации эрлотиниба, их фармакокинетика аналогична фармакокинетике эрлотиниба.

Выведение

Метаболиты и следовые количества эрлотиниба выводятся, преимущественно, с желчью (>90%), почками выводится небольшое количество перорально введенной дозы.

Клиренс

При монотерапии препаратом Тарцева средний клиренс 4.47 л/ч, а средний $T_{1/2}$ 36.2 ч. Следовательно, ожидается, что C_{ss} будет достигнута на 7-8 день. Значительной связи между клиренсом, возрастом, массой тела, полом и расой больного не выявлено.

Фармакокинетика эрлотиниба зависела от следующих показателей: концентрации общего билирубина, альфа1-кислого гликопротеина и курения в настоящее время. Снижение клиренса эрлотиниба отмечено при повышении концентрации общего билирубина и альфа1-кислого гликопротеина, а его повышение - у курильщиков.

Одновременное применение гемцитабина не влияло на клиренс эрлотиниба.

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

Курение увеличивает клиренс и снижает экспозицию эрлотиниба. $AUC_{0\text{-infinity}}$ у курящих людей составила 1/3 от $AUC_{0\text{-infinity}}$ у некурящих/бывших курильщиков. Наблюдавшееся снижение экспозиции у активных курильщиков возможно связано с индукцией изофермента CYP1A1 в легких и изофермента CYP1A2 в печени.

У курящих пациентов с немелкоклеточным раком легкого C_{ss}^{min} составила 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 мг до 300 мг (максимально переносимая доза) наблюдается дозозависимое увеличение экспозиции эрлотиниба. C_{ss}^{min} эрлотиниба в дозе 300 мг у курильщиков составляла 1.22 мкг/мл.

Показания к применению:

Немелкоклеточный рак легкого

— первая линия терапии местно-распространенного или метастатического (IIIB-IV стадии) немелкоклеточного рака легкого с активирующими мутациями в гене EGFR;

— 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.

Рак поджелудочной железы

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

Относится к болезням:

- Рак
- Рак легких

Противопоказания:

— тяжелое нарушение функции печени (10 и более баллов по шкале Чайлд-Пью);

— тяжелое нарушение функции почек;

— беременность;

— период кормления грудью;

— возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучались);

— выраженная гиперчувствительность к эрлотинибу или к любому компоненту препарата.

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

Способ применения и дозы:

Препарат принимают внутрь, 1 раз/сут, не менее чем за 1 ч до или через 2 ч после приема пищи.

Немелкоклеточный рак легкого

Назначают по 150 мг ежедневно. При появлении признаков прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности терапию препаратом Тарцеваследует прекратить.

Рак поджелудочной железы

Назначают по 100 мг ежедневно, длительно, в комбинации с гемцитабином (см. также инструкцию по медицинскому применению гемцитабина, показание - рак поджелудочной железы). При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию препаратом Тарцева следует прекратить. Если у пациента в течение 4-8 недель лечения не развивается сыпь, дальнейшую терапию препаратом Тарцева следует пересмотреть.

Особые указания по дозированию

При сопутствующей терапии субстратами или модуляторами изофермента CYP3A4 может потребоваться изменение дозы препарата Тарцева. При необходимости доза препарата Тарцева снижается на 50 мг постепенно.

Нарушение функции печени

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 препарата Тарцева **больным с нарушением функции печени**. Прием препарата Тарцева не рекомендуется при **тяжелом нарушении функции печени**.

При развитии тяжелых нежелательных реакций, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или перерыве терапии препаратом Тарцева. Безопасность и эффективность у **пациентов с тяжелым нарушением функции печени** (активность АЛТ и АСТ более чем в 5 раз выше ВГН) не изучались.

Нарушение функции почек

Безопасность и эффективность у **больных с нарушением функции почек (концентрация креатинина в сыворотке крови более чем в 1.5 раза выше ВГН)** не изучались. Согласно фармакокинетическим данным при **легкой и умеренной почечной недостаточности** коррекции дозы не требуется. Прием препарата Тарцева не рекомендуется при **тяжелом нарушении функции почек**.

Детский возраст

Безопасность и эффективность препарата Тарцева у **больных в возрасте до 18 лет** не изучались.

Курение

Курение снижает экспозицию эрлотиниба на 50-60%. Максимально переносимая доза препарата Тарцева у курящих пациентов с немелкоклеточным раком легкого составляет 300 мг. Отдаленные результаты эффективности и безопасности применения доз выше рекомендованных в начале лечения у пациентов, продолжающих курение, не установлены.

Побочное действие:

Для оценки частоты нежелательных эффектов используют следующие категории частоты: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000), включая отдельные случаи.

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 - нарушение 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 или перфорация роговицы.

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

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: очень часто - сыпь (эритематозные и папуло-пустулезные высыпания, которые появлялись или усиливались под воздействием солнечных лучей), зуд, сухость кожи, алопеция; часто - паронихий; 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.

Передозировка:

Однократный прием эрлотиниба внутрь до 1000 мг здоровыми добровольцами и до 1600 мг 1 раз в неделю пациентами с онкологическими заболеваниями переносились хорошо. Однако повторный прием эрлотиниба в дозе 200 мг 2 раза/сут здоровыми добровольцами уже через несколько дней переносился плохо.

При приеме эрлотиниба в дозе выше рекомендованной могут наблюдаться тяжелые нежелательные явления, такие как диарея, кожные высыпания и возможно повышение активности печеночных трансаминаз.

В случае подозрения на передозировку лечение приостанавливают и проводят симптоматическую терапию. Антидот к эрлотинибу неизвестен.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Применение препарата Тарцева противопоказано при беременности и в период лактации.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Эрлотиниб у человека метаболизируется изоферментами системы цитохрома P450 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 препаратами, которые метаболизируются посредством этих ферментов.

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) приводило к увеличению AUC эрлотиниба на 86% и C_{max} на 69% по сравнению с теми же показателями при приеме одного эрлотиниба. *Ципрофлоксацин* (ингибитор изофермента CYP3A4 и CYP1A2) увеличивает AUC и C_{max} эрлотиниба на 39% и 17% соответственно. Одновременное применение препарата Тарцева с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 или CYP3A4/CYP1A2 производится только при крайней необходимости. В случае развития токсичности необходимо снизить дозу препарата Тарцева.

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 ежедневно в течение 7 дней) приводит к снижению медианы AUC эрлотиниба в дозе 150 мг на 69% по сравнению с приемом одного эрлотиниба.

После предварительного лечения рифампицином, а также при одновременном приеме рифампицина и препарата Тарцева медиана AUC эрлотиниба 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 изофермента CYP3A4. Одновременное применение препарата Тарцева с мощными индукторами изофермента CYP3A4, такими как рифампицин, производится только при крайней необходимости, при этом необходимо увеличить дозу препарата Тарцева до 300 мг под тщательным контролем профиля безопасности. При хорошей переносимости при применении препарата в течение более чем 2 недель можно рассмотреть вопрос об увеличении дозы препарата до 450 мг, продолжая тщательно контролировать профиль безопасности. Более высокие дозы в подобных ситуациях не изучались.

Субстраты изофермента CYP3A4. Предшествующая терапия или одновременный прием препарата Тарцева не нарушает клиренс типичных субстратов изофермента CYP3A4, таких как *мидазолам и эритромицин*. Таким образом, значительное влияние препарата Тарцева на клиренс других субстратов изофермента CYP3A4 маловероятно. Оказалось, что биодоступность мидазолама при пероральном приеме снижается на 24%, что не связано с влиянием на активность изофермента CYP3A4.

Омепразол. Растворимость эрлотиниба зависит от pH. При повышении pH растворимость эрлотиниба снижается. Таким образом, препараты, изменяющие pH в верхних отделах ЖКТ, могут оказывать влияние на растворимость эрлотиниба и его биодоступность. При одновременном приеме препарата Тарцева и омепразола, ингибитора протонной помпы, AUC и C_{max} эрлотиниба снижались на 46% и 61% соответственно. TC_{max} и $T_{1/2}$ не изменялись. При одновременном приеме препарата Тарцева и ранитидина (300 мг), блокатора гистаминовых H_2-рецепторов, AUC и C_{max} эрлотиниба снижались на 33% и 54% соответственно.

Таким образом, по возможности следует избегать одновременного приема препарата Тарцева и средств, понижающих секрецию желез желудка. Маловероятно, что увеличение дозы препарата Тарцева при одновременном приеме с подобными препаратами может компенсировать снижение его экспозиции. Однако в тех случаях, когда Тарцева назначалась в разные часы, т.е. за 2 ч до или через 10 ч после приема ранитидина (150 мг 2 раза/сут), AUC и C_{max} эрлотиниба снижались только на 15% и 17% соответственно. В случае необходимости терапии данными препаратами следует отдавать предпочтение приему блокаторов гистаминовых H_2-рецепторов, таким как ранитидин, в разные часы. Следует принимать препарат Тарцева по крайней мере за 2 ч до или через 10 ч после приема блокатора гистаминовых H_2-рецепторов.

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

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

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

Гемцитабин. Не выявлено значительного влияния гемцитабина на фармакокинетику эрлотиниба и наоборот.

Препараты платины. Эрлотиниб увеличивает концентрацию платины в плазме крови. Одновременный прием

эрлотиниба с карбоплатином и паклитакселом приводит к статистически значимому, но не значимому клинически повышению AUC общей платины на 10.6%. Повышение экспозиции карбоплатина может быть связано с другими факторами, например нарушением функции почек. Не выявлено значительного влияния карбоплатина или паклитаксела на фармакокинетику эрлотиниба.

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

Субстраты UGT1A1. 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. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Тарцева пациентам с низким уровнем экспрессии UGT1A1 или с генетическими нарушениями, вызывающими снижение скорости реакции глюкуронизации (например, синдромом Жильбера), поскольку возможно повышение концентрации билирубина в плазме крови.

Особые указания и меры предосторожности:

Перед началом лечения у пациентов с немелкоклеточным раком легкого, ранее не получавших химиотерапию, необходимо провести анализ на наличие мутации L858R в 21 экзоне или делеции в 19 экзоне гена EGFR.

Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ)

У больных с немелкоклеточным раком легкого, раком поджелудочной железы или другими распространенными солидными опухолями, получавших препарат Тарцева, ИЗЛ-подобные симптомы, в т.ч. с летальным исходом, диагностировались нечасто. Общая частота случаев ИЗЛ-подобных явлений у пациентов, получавших препарат Тарцева, составляет 0.6%. Наиболее частыми диагнозами у больных с подозрением на ИЗЛ-подобные симптомы являются: пневмонит, интерстициальная пневмония, лучевой пневмонит, аллергический интерстициальный пневмонит, интерстициальное заболевание легких, облитерирующий бронхиолит, фиброз легких, острый респираторный дистресс-синдром, инфильтрация легких и альвеолит.

Перечисленные ИЗЛ-подобные явления возникали в период от несколько дней до нескольких месяцев после начала терапии препаратом Тарцева. Большинство случаев было связано с отягчающими или способствующими факторами, такими как сопутствующая или ранее проводимая химиотерапия, лучевая терапия, паренхиматозное заболевание легких в анамнезе, метастатическое поражение легких или инфекция. При остром развитии новых и/или прогрессировании необъяснимых легочных симптомов (одышка, кашель и лихорадка) прием препарата Тарцева необходимо временно прекратить до выяснения причины. В случае подтверждения диагноза ИЗЛ необходимо отменить препарат Тарцева 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 препарата Тарцева.

При тяжелой или устойчивой диарее, тошноте, анорексии или рвоте с обезвоживанием, терапия препаратом Тарцева должна быть прервана и проведена регидратация. Сообщалось о редких случаях развития 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 случаях тяжелой или устойчивой диареи или состояниях, приводящих к дегидратации, особенно у пациентов в группе риска (сопутствующая терапия или заболевания, или при наличии других предрасполагающих факторов, в т.ч. пожилой возраст), препарат Тарцева 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

Во время приема препарата Тарцева сообщалось о редких случаях печеночной недостаточности, включая случаи с летальным исходом. Рекомендуется периодически контролировать функцию печени пациентам с сопутствующими заболеваниями печени или получающим гепатотоксичные лекарственные средства. При развитии тяжелого поражения печени прием препарата Тарцева прекращают.

Перфорация ЖКТ

Пациенты, получающие препарат Тарцева, имеют повышенный риск развития перфорации ЖКТ, наблюдавшиеся нечасто, в некоторых случаях с летальным исходом. В группу повышенного риска входят пациенты, получающие сопутствующую терапию антиангиогенными препаратами, ГКС, НПВП и/или химиотерапию на основе таксанов, или пациенты, имеющие в анамнезе пептическую язву или дивертикулярную болезнь.

В случае развития перфорации ЖКТ терапию препаратом Тарцева следует прекратить.

Буллезные или эксфолиативные нарушения

Сообщалось о случаях буллезных, сопровождающихся образованием волдырей и эксфолиативных нарушений, в т.ч. об очень редких случаях подозрения на развитие синдрома Стивенса-Джонсона/токсического эпидермального некролиза, в некоторых случаях с летальным исходом. В случае развития тяжелых буллезных, сопровождающихся образованием волдырей или эксфолиативных поражений кожи, лечение препаратом Тарцева должно быть приостановлено или прекращено.

Офтальмологические нарушения

При применении препарата Тарцева зарегистрированы очень редкие случаи перфорации или изъязвления роговицы. При лечении препаратом Тарцева наблюдались и другие офтальмологические нарушения, включая неправильный рост ресниц, сухой кератоконъюнктивит или кератит, которые также являются факторами риска развития перфорации/изъязвления роговицы. Лечение препаратом Тарцева должно быть приостановлено или отменено при появлении острых офтальмологических симптомов, таких как боль в глазу, или ухудшении хронических офтальмологических заболеваний.

Утилизация препарата

Утилизацию препарата Тарцева следует проводить в соответствии с локальными требованиями.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению 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.

При нарушениях функции почек

Безопасность и эффективность применения Тарцевы у **больных с нарушением функции почек** не изучались. Согласно фармакокинетическим данным при **почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести** коррекция дозы не требуется. Прием препарата Тарцева не рекомендуется при **тяжелом нарушении функции почек**.

При нарушениях функции печени

С *осторожностью* следует назначать препарат при нарушении функции печени.

Применение в детском возрасте

Безопасность и эффективность Тарцевы у **детей и подростков в возрасте до 18 лет** не изучались.

Условия хранения:

Препарат хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Претензии потребителей направлять по адресу Представительства Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.: 107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2 тел. (495) 229-29-99, факс (495) 229-79-99.

В случае упаковки на ЗАО "ОРТАТ" претензии потребителей направлять по адресу: 157092, Россия, Костромская обл., Сусанинский р-н, с. Северное, мкр-н Харитоново тел./факс (4942) 650-806.

Срок годности:

4 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Tarceva