

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от 16.02.2024г.
№ N071807

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

ЭРТИНОБ®

Международное непатентованное название

Эрлотиниб

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг, 150 мг

Фармакотерапевтическая группа

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты.
Антинеопластические препараты. Протеинкиназы ингибиторы. Ингибиторы
тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (Epidermal growth
factor receptor - EGFR). Эрлотиниб.

Код АТХ L01EB02

Показания к применению

- местно-распространённый или метастазирующий немелкоклеточный рак лёгкого с активной мутацией EGFR в качестве химиотерапии первой линии
- местно-распространенный или метастазирующий немелкоклеточный рак легкого после как минимум одного неэффективного курса химиотерапии

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к эрлотинибу или любому из вспомогательных веществ
- тяжелая почечная/печёночная недостаточность
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность и период лактации

Необходимые меры предосторожности при применении

Интерстициальные заболевания легких

Редкие случаи развития интерстициальных заболеваний лёгких (ИЗЛ), включая ИЗЛ с летальным исходом, при лечении больных с немелкоклеточным раком легкого, раком поджелудочной железы или другими распространенными опухолями были зарегистрированы у пациентов, получавших эрлотиниб.

В предварительном регистрационном исследовании немелкоклеточного рака легких BR.21 частота возникновения интерстициального заболевания легких составила 0,8% как в группе плацебо, так и в группе эрлотиниба. В мета-анализе рандомизированных контролируемых клинических исследований ингибитора тирозинкиназы EGFR в НМРЛ частота возникновения ИЗЛ составила 0,9% при приеме эрлотиниба по сравнению с 0,4% у пациентов в контрольной группе. Общая частота возникновения ИЗЛ у пациентов, получавших лечение, использованное в метаанализе EGFR-ТКИ составил 1,2%, а относительный риск смерти в этой группе по сравнению с контрольной составил 1,96. Наиболее частыми диагнозами у пациентов с подозрением на ИЗЛ были: пневмонит, интерстициальная пневмония, лучевой пневмонит, аллергический интерстициальный пневмонит, интерстициальное заболевание легких, облитерирующий бронхиолит, фиброз легких, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), инфильтрация легких и альвеолит. Большинство случаев ИЗЛ было связано с приемом сопутствующей или ранее проводимой химиолучевой терапией, паренхиматозным заболеванием лёгких в анамнезе, метастатическим поражением легких или инфекцией.

При развитии новых и/или прогрессировании легочных симптомов (одышка, кашель и лихорадка) прием препарата ЭРТИНОБ® необходимо временно прекратить до выяснения причины. При диагностировании интерстициального заболевания легких следует прекратить прием препарата ЭРТИНОБ® и при необходимости начать соответствующее лечение.

Диарея, обезвоживание, электролитные нарушения и почечная недостаточность

При возникновении диареи средней или тяжелой степени у пациентов, принимающих ЭРТИНОБ® необходимо назначить лоперамид. В некоторых случаях может потребоваться снижение дозы препарата ЭРТИНОБ®. При тяжёлой или устойчивой диарее, тошноте, анорексии или рвоте с обезвоживанием, терапию эрлотинибом отменяют и проводят регидратацию. Это особенно актуально в случае одновременного присутствия отягчающих факторов риска (прием лекарственных препаратов, симптомы, болезни или другие предрасполагающие факторы, такие как пожилой возраст). После тщательной предварительной оценки следует рассмотреть вопрос о внутривенной регидратации. Сообщалось о редких случаях развития гипокалиемии и почечной недостаточности, в том числе с летальным исходом. Некоторые случаи почечной недостаточности были вызваны тяжелой дегидратацией, в основном у пациентов, получавших лоперамид по поводу диареи или в результате рвоты и/или анорексии, другие случаи были

спровоцированы сопутствующей химиотерапией. У пациентов с высоким риском обезвоживания, следует контролировать функцию почек и уровень электролитов в сыворотке крови, включая калий.

Данные о влиянии лечения эрлотинибом на удлинение интервала QT ограничены. Перед началом лечения следует провести электрокардиограмму. Лечение с ранее существовавшим удлинением интервала QT или одновременным введением лекарственных средств, удлиняющих интервал QT, следует проводить с осторожностью.

Эрлотиниб следует применять с осторожностью у пациентов с повышенным уровнем трансаминаз. Безопасность и эффективность эрлотиниба у пациентов с циррозом печени или обширными метастазами в печень не изучались.

Гепатит, печеночная недостаточность

Во время применения эрлотиниба сообщалось о редких случаях печеночной недостаточности (включая летальные исходы). Факторами риска были ранее существовавшие заболевания печени или сопутствующие гепатотоксичные препараты. Поэтому у таких пациентов следует периодически контролировать функцию печени. Прием препарата ЭРТИНОБ® следует прервать, если изменения функции печени являются серьезными. ЭРТИНОБ® не рекомендуется для применения при развитии тяжелого поражения печени.

Перфорации желудочно-кишечного тракта

Пациенты, получающие препарат ЭРТИНОБ®, имеют повышенный риск развития перфорации желудочно-кишечного тракта. Этот риск особенно повышен у пациентов, получающих сопутствующую терапию антиангиогенными препаратами, глюкокортикостероидами, НПВП и/или химиотерапию на основе таксанов, а также у пациентов, имеющих в анамнезе язвенную болезнь или дивертикулез. В случае развития перфорации желудочно-кишечного тракта терапию препаратом ЭРТИНОБ® следует прекратить и не возобновлять в дальнейшем.

Буллезные и эксфолиативные поражения кожи

Сообщалось о случаях буллезных, сопровождающихся образованием волдырей, и эксфолиативных нарушений, в том числе об очень редких случаях подозрения на развитие синдрома Стивенса-Джонсона/токсического эпидермального некролиза, которые в некоторых случаях приводили к летальному исходу. При развитии тяжелых буллезных реакций, сопровождающихся образованием волдырей или эксфолиативных поражений кожи, следует приостановить или полностью прекратить прием препарата ЭРТИНОБ®.

Поражения органов зрения

Во время использования эрлотиниба были зарегистрированы редкие случаи перфорации или язвы роговицы. При лечении эрлотинибом наблюдались и другие нарушения зрения, включая аномальный рост ресниц, сухой кератоконъюнктивит или кератит, расстройства, которые также являются факторами риска перфорации или язвы роговицы. У пациентов с острыми

или прогрессирующими нарушениями зрения, такими как боль в глазах, следует прекратить лечение препаратом ЭРТИНОБ®.

Эрлотиниб является слабым ингибитором глюкуронидации. Поэтому пациентам с нарушением глюкуронидации (например, болезнью Жильбера) следует соблюдать осторожность.

Натрий

Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (менее 23 мг) на таблетку, то есть считается свободным от натрия.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Индукторы CYP3A4 ферментов

Индукторы изофермента CYP3A4: мощные индукторы активности CYP3A4 увеличивают метаболизм эрлотиниба и значительно снижают концентрацию эрлотиниба в плазме. В клиническом исследовании одновременный прием эрлотиниба и таким образом, индукция метаболизма CYP3A4 рифампицином (600 мг один раз в день перорально в течение 7 дней), мощного индуктора CYP3A4, привел к снижению средней AUC эрлотиниба после приема 150 мг эрлотиниба на 69%, по сравнению с приемом только эрлотиниба. Совместное введение рифампицина с однократной дозой эрлотиниба 450 мг привело к средней экспозиции эрлотиниба (AUC) 57,5% от таковой после однократной дозы эрлотиниба 150 мг в отсутствие лечения рифампицином. Поэтому следует избегать одновременного применения эрлотиниба с мощными индукторами CYP3A4.

Курение приводит к индукции CYP1A1 и CYP1A2. Это приводит к снижению воздействия эрлотиниба на 50-60% у курильщиков. Поэтому курильщикам рекомендуется бросить курить (см. разделы 4.2, 4.4).

Ингибиторы CYP3A4 ферментов

Ингибиторы CYP3A4 и CYP1A2: Кетоконазол, ингибитор CYP3A4, при приеме внутрь по 200 мг два раза в день в течение 5 дней, мощным ингибитором CYP3A4, приводил к экспозиции AUC эрлотиниба на 86% и C_{max} на 69%. При совместном приеме эрлотиниба с ингибитором CYP3A4 и CYP1A2 ципрофлоксацином экспозиция [AUC] и максимальная концентрация (C_{max}) эрлотиниба в плазме увеличивались на 39% и 17% соответственно. Поэтому следует соблюдать осторожность и снизить дозу препарата ЭРТИНОБ при совместном применении с ингибиторами CYP3A4 или комбинированными ингибиторами CYP3A4/CYP1A2 (см. раздел 4.2).

ЭРТИНОБ не является ингибитором CYP3A4. В исследованиях, проведенных у пациентов, получавших одновременно эрлотиниб с мидазоламом изменений метаболизма эритромицина (дыхательный тест) или мидазолама не наблюдалось. В сочетании с эрлотинибом пероральная доступность мидазолама снизилась на 24% за 14 дней. Механизм не ясен.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

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

Антикоагулянты, производные кумарина

При одновременном применении эрлотиниба с антикоагулянтами, производными кумарина, наблюдалось повышение международного нормализованного соотношения (МНО) и кровотечения, которые в некоторых случаях приводили к летальному исходу. Пациенты, принимающие варфарин или другие антикоагулянты на основе кумарина, должны регулярно наблюдать за изменениями протромбинового времени или МНО.

Влияние других препаратов на эрлотиниб

Лекарственные средства, изменяющие рН верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), могут изменять растворимость эрлотиниба и, следовательно, его биодоступность. Увеличение дозы эрлотиниба при совместном приеме с такими препаратами вряд ли компенсирует потерю воздействия.

Ингибиторы протонной помпы: совместное применение эрлотиниба и омепразола, ингибитора протонной помпы, снижало биодоступность эрлотиниба вдвое (соотношение AUC 0,54 ДИ90% 0,49, 0,59; отношение C_{max} 90% ДИ 0,32, 0,48). Значение t_{max} было подвержено большим колебаниям. Следует избегать одновременного применения эрлотиниба с ингибиторами протонной помпы.

Антагонисты H₂: одновременное применение эрлотиниба и ранитидина в дозе 300 мг, антагониста H₂-рецепторов, снижает экспозицию эрлотиниба (AUC) на 33% и (C_{max}) на 54%. Таким образом, по возможности следует избегать одновременного применения препаратов, снижающих секрецию желудочного сока и препарата ЭРТИНОБ®. Увеличение дозы эрлотиниба при совместном применении с такими препаратами вряд ли компенсирует снижение экспозиции. Тем не менее, когда эрлотиниб назначали дважды в день, в шахматном порядке, за 2 часа до или через 10 часов после приема ранитидина в дозе 150 мг два раза в день, экспозиция эрлотиниба (AUC) и (C_{max}) снизились всего на 15% и 17% соответственно. Если есть необходимость лечить пациента такими препаратами, следует рассмотреть вопрос об использовании антагониста H₂-рецепторов, такого как ранитидин, и принимать в разное время. ЭРТИНОБ® следует принимать не менее, чем за 2 часа до или через 10 часов после приема антагониста H₂.

Антациды: эффекты одновременного применения эрлотиниба и антацидов неизвестны. Поэтому следует избегать одновременного применения этих комбинаций. Если применение антацидов считается необходимым во время лечения препаратом ЭРТИНОБ®, их следует принимать не менее чем за 4 часа до или через 2 часа после приема суточной дозы препарата ЭРТИНОБ®.

Специальные предупреждения

Женщины и мужчины репродуктивного возраста

Контрацепция: на протяжении всего лечения и в течение не менее двух недель после его прекращения следует использовать эффективные методы контрацепции.

Беременность

Нет соответствующих данных по применению эрлотиниба беременными женщинами. Доклинические исследования показали репродуктивную токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен. Женщинам детородного возраста рекомендуется избегать наступления беременности во время лечения препаратом ЭРТИНОБ®. Лечение беременных женщин следует продолжать только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает риск для плода.

Кормление грудью

Неизвестно, проникает ли эрлотиниб в грудное молоко. Не проводилось исследований для оценки воздействия эрлотиниба на выработку молока или его присутствие в грудном молоке. Поскольку вероятность нанесения вреда грудному ребенку неизвестна, рекомендуется прекратить грудное вскармливание во время приема эрлотиниба и в течение как минимум 2 недель после последней дозы.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Учитывая его фармакологические свойства, маловероятно, что эрлотиниб окажет какое-либо влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами, никакие соответствующие исследования не проводились. Однако, поскольку эрлотиниб может вызывать такие побочные эффекты, как тошнота, рвота и утомляемость, следует соблюдать осторожность при вождении автомобиля или работе с потенциально опасными механизмами.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Терапию препаратом ЭРТИНОБ® должен проводить врач, имеющий опыт в применении противоопухолевой терапии.

У пациентов с местно-распространённым или метастазирующим немелкоклеточным раком лёгкого, перед началом терапии препаратом ЭРТИНОБ® определение мутации EGFR следует проводить в соответствии с утвержденными показаниями.

Мутации рецептора EGF должны быть подтверждены с помощью валидированных тестов.

Рекомендуемая суточная доза составляет 150 мг, принимаемая не менее, чем за один час до или через два часа после приема пищи.

При необходимости коррекции дозы ее следует снижать поэтапно по 50 мг.

Одновременное применение ингибиторов изофермента CYP3A4 может потребовать снижения дозы.

Для одновременного применения с ингибиторами протонной помпы, антагонистами-H₂ или антацидами.

Особые группы пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

Эрлотиниб выводится путем метаболизма в печени и с желчью. Хотя экспозиция эрлотиниба была аналогичной у пациентов с нарушением

функции печени средней степени (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени, следует соблюдать осторожность при назначении препарата ЭРТИНОБ® пациентам с нарушением функции печени. При возникновении серьезных побочных реакций следует рассмотреть возможность снижения дозы или прекращения приема ЭРТИНОБ®.

Безопасность и эффективность эрлотиниба не изучались у пациентов с циррозом печени или обширными метастазами в печень.

Пациенты с почечной недостаточностью

Безопасность и эффективность эрлотиниба не изучались у пациентов с почечной недостаточностью.

Дети и подростки

Безопасность и эффективность эрлотиниба по утвержденным показаниям у пациентов в возрасте до 18 лет не изучались.

Метод и путь введения

Перорально, один раз в сутки, не менее, чем за час или через два часа после приема пищи, запивая большим количеством воды

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы

При превышении рекомендуемой дозы могут возникнуть тяжелые побочные реакции, такие как диарея, сыпь и, возможно, повышение активности печеночных трансаминаз.

Лечение

В случае подозрения на передозировку следует отменить прием препарата и начать симптоматическое лечение.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Обратитесь к врачу за советом прежде, чем принимать лекарственный препарат.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Очень часто

- тяжелые инфекции с нейтропенией или без нее, включают пневмонию, сепсис и флегмону
- анорексия
- сухой кератоконъюнктивит, конъюнктивит
- кашель, одышка
- диарея, тошнота, рвота, стоматит, боль в животе
- сыпь, в основном эритематозная и папуло-пустулезная, от легкой до умеренной, особенно при воздействии солнечных лучей
- зуд, сухость кожи
- утомляемость

Часто

- кератит
- желудочно-кишечное кровотечение
- повышение уровней АЛТ и АСТ, повышение уровня билирубина
- паронихия, трещины кожи, прыщи, угревая сыпь, фолликулит

Нечасто

- перфорация желудочно-кишечного тракта, в некоторых случаях с летальным исходом
- гирсутизм, гиперпигментация, изменения ресниц/бровей, ломкость и ослабление ногтей

Редко

- интерстициальные заболевания легких, иногда с летальным исходом
- случаи печеночной недостаточности (в т.ч. с летальным исходом)
- почечная недостаточность (с дегидратацией и без нее)

Очень редко

- язвы роговицы и перфорация роговицы, наблюдались единичные случаи аномального роста ресниц, включая врастание, чрезмерный рост и утолщение ресниц, увеит
- буллезные и эксфолиативные поражения кожи, включая подозрение на синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз, иногда с летальным исходом

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит

активное вещество – эрлотиниба гидрохлорид 109.29 мг (эквивалентно эрлотинибу 100.0), 163.93 мг (эквивалентно эрлотинибу 150.0)

вспомогательные вещества: PanEхsea МНС 300G (смесь целлюлозы микрокристаллической, гидроксимпропилметилцеллюлозы и кросповидона)

Аэросил R972, натрия крахмала гликолят (тип А), магния стеарат.

Материал для оболочки №32 - (Опадри II белый 85F18422)

Состав материала для оболочки:

Спирт поливиниловый, полиэтиленгликоль (макрогол), тальк, титана диоксид (Е 171)

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

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 с фаской с двух сторон (для дозировки 150 мг)

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из форматуры 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

3 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

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

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты nobel@nobel.kz

Держатель регистрационного удостоверения

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

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты nobel@nobel.kz

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и 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