

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату
ТАРЦЕВА
(TARCEVA®)

Склад:

діюча речовина: erlotinib;

1 таблетка містить 25 мг ерлотинібу у вигляді 27,32 мг ерлотинібу гідрохлориду, 100 мг ерлотинібу у вигляді 109,29 мг ерлотинібу гідрохлориду та 150 мг ерлотинібу у вигляді 163,93 мг ерлотинібу гідрохлориду;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят, натрію лаурилсульфат, магнію стеарат, опадри білий (Y-5-7068), у таблетках 25 мг опакод жовтий (S-1-22970), у таблетках 100 мг опакод сірий (S-1-27645), у таблетках 150 мг опакод коричневий (S-1-26604).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Код АТС L01 X X 34.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Підтримуюча терапія місцевопоширеного або метастатичного недрібноклітинного раку легенів при відсутності прогресування захворювання після 4 курсів стандартної хіміотерапії на основі платини.

Місцевопоширений або метастатичний недрібноклітинний рак легенів після неефективної однієї або більше схем хіміотерапії.

Перша лінія лікування місцевопоширеного, метастатичного раку підшлункової залози чи раку підшлункової залози (що не піддається оперативному лікуванню) у комбінації з гемцитабіном.

Протипоказання.

Виражена гіперчутливість до ерлотинібу або до будь-якого компонента препарату.

Спосіб застосування та дози.

Метастатичний недрібноклітинний рак легень: препарат вживати за годину або через дві години після прийому їжі по 150 мг один раз на добу, тривало.

Рак підшлункової залози: препарат вживати за годину або через дві години після прийому їжі по 100 мг один раз на добу, тривало в комбінації з гемцитабіном.

Побічні реакції.**Клінічні дослідження**

Безпека Тарцеви оцінювалась на основі даних понад 1200 хворих, які отримували щонайменше одну дозу Тарцеви 150 мг у режимі монотерапії, і більше 300 хворих, які отримали Тарцеву в дозі 100 мг чи 150 мг в комбінації з гемцитабіном.

Монотерапія місцевопоширеного або метастатичного недрібноклітинного раку легенів після неефективної однієї або більше схем хіміотерапії

Найчастішими побічними ефектами є висипання і діарея (будь-якого ступеня, 75 % та 54 % відповідно), більшість з яких I і II ступеня тяжкості і не вимагають втручання. Висипання і діарея III/IV ступеня тяжкості спостерігалися у 9 % і 6 % хворих із недрібноклітинним раком легенів, які одержували Тарцеву, кожне з яких вимагало припинення терапії у 1 % хворих і корекції дози у 6 % та 1 % хворих відповідно. Середній час до виникнення висипань – 8 днів, до початку діареї – 12 днів.

Побічні ефекти, які виникали з частотою $\geq 10\%$, у хворих із місцевопоширеним або метастатичним недрібноклітинним раком легенів після неефективної однієї або більше схем хіміотерапії, котрі одержували Тарцеву 150 мг як монотерапію:

інфекції: тяжкі інфекції (з або без нейтропенії, пневмонія, сепсис, фіброзне запалення підшкірної клітковини).

з боку метаболізму та харчування: анорексія.

з боку органа зору: кон'юнктивіт, сухий кератокон'юнктивіт.

з боку легеневої системи: задишка, кашель.

з боку шлунково-кишкового тракту: діарея, нудота, блювання, стоматит, біль у животі.

з боку шкірних покривів: висипання, свербіж, сухість шкіри.

організм у цілому та реакції у місці введення: слабкість.

Підтримуюча терапія місцевопоширеного або метастатичного недрібноклітинного раку легенів при відсутності прогресування захворювання після хіміотерапії першої лінії

Профіль безпеки у пацієнтів, які отримували підтримуючу терапію місцевопоширеного або метастатичного недрібноклітинного раку легенів при відсутності прогресування захворювання після хіміотерапії першої лінії на основі препаратів платини, був порівнюваним з таким у хворих з місцевопоширеним або метастатичним недрібноклітинним раком легенів після неефективної однієї або більше схем хіміотерапії.

Найчастішими побічними ефектами є висипання і діарея (будь-якого ступеня, 49 % та 20 % відповідно), більшість із яких I і II ступеня тяжкості і не вимагають втручання. Висипання і діарея III ступеня тяжкості спостерігалися у 6 % і 2 % хворих відповідно. Висипання і діарея IV ступеня тяжкості не спостерігалися. Висипання і діарея III/IV ступеня тяжкості призвели до припинення терапії у 1 % та < 1% хворих відповідно. Корекція дози у зв'язку з висипанням та діареєю вимагалась у 8,3 % та 3 % пацієнтів відповідно.

Тарцева в комбінації з хіміотерапією

Найчастішими побічними ефектами у пацієнтів з раком підшлункової залози, які отримували Тарцеву в дозі 100 мг в комбінації з гемцитабіном, є слабкість, висипання та діарея. Висипання і діарея III/IV ступеня тяжкості виникали у 5 % пацієнтів. Середній час до виникнення висипань – 10 днів, до початку діареї – 15 днів, кожне з яких вимагало зменшення дози у 2 % хворих та припинення терапії 1 % хворих.

Побічні ефекти у хворих, котрі одержували Тарцеву 100 мг у комбінації з гемцитабіном:

інфекції: тяжкі інфекції (з або без нейтропенії, пневмонія, сепсис, фіброзне запалення підшкірної клітковини).

з боку метаболізму та харчування: зниження маси тіла.

з боку психічної сфери: депресія.

з боку нервової системи: головний біль, нейропатія.

з боку легеневої системи: кашель.

з боку шлунково-кишкового тракту: діарея, стоматит, диспепсія, метеоризм.

з боку шкірних покривів: висипання, алопеція.

організм у цілому та реакції в місці введення: гарячка, втомлюваність, озноб.

Побічні ефекти у хворих, котрі одержували Тарцеву 150 мг як монотерапію та Тарцеву 100 чи 150 мг у комбінації з гемцитабіном:

Для опису частоти побічних реакцій використовуються наступні категорії: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ і $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), в тому числі поодинокі випадки.

з боку шлунково-кишкового тракту: випадки шлунково-кишкової перфорації на тлі застосування Тарцеви спостерігались рідко (менш ніж у 1 % хворих), в окремих випадках з летальним наслідком (див. розділ «Особливості застосування»), деякі з яких були пов'язані з одночасним застосуванням варфарину або нестероїдних протизапальних засобів. Спостерігались випадки шлунково-кишкової кровотечі (в тому числі окремі випадки з летальним наслідком), деякі з яких були пов'язані з одночасним застосуванням варфарину або нестероїдних протизапальних засобів.

з боку гепатобілярної системи: порушення функції печінки (включаючи підвищення АЛТ, АСТ, білірубіну), виникали часто та в основному швидко зникали, і були легкого або помірного ступеня тяжкості або пов'язані з метастазами в печінку. Рідко повідомлялося про печінкову недостатність (у

тому числі фатальні випадки). Ускладнюючими факторами були захворювання печінки, одночасне застосування гепатотоксичних лікарських засобів.

з боку органа зору: випадки перфорації чи звиразкування рогівки на фоні застосування Тарцеви спостерігались дуже рідко, кон'юнктивіту – часто (див. розділ «Особливості застосування»). Аномальний ріст вій включав: вrostання вій, надмірний ріст та потовщення вій (див. розділ «Особливості застосування»).

з боку легеневої системи: інтерстиціальне захворювання легень (ІЗЛ), включаючи ІЗЛ з фатальним результатом рідко спостерігалось у хворих з недрібноклітинним раком легень, раком підшлункової залози або іншими солідними пухлинами, які отримували Тарцеву (див. розділ «Особливості застосування»). Носові кровотечі спостерігались часто у хворих із недрібноклітинним раком легень/раком підшлункової залози.

з боку шкірних покривів: висипка спостерігалась дуже часто та в цілому виникала у вигляді еритематозної та папулопустульозної висипки легкого чи середнього ступеня тяжкості. Висипка могла виникати чи погіршуватись на ділянках шкіри, доступних для сонячного опромінення. Для захисту від сонця рекомендується носити захисний одяг та/чи сонцезахисні екрани (наприклад, що містять у складі мінерали). Часто спостерігалися переважно несерйозні поверхневі тріщини, які в більшості випадків асоціювалися з висипкою та сухістю шкіри. Нечасто спостерігались інші шкірні реакції легкого ступеня важкості, такі як гіперпігментація (менш ніж у 1 % хворих). Були зареєстровані бульозні, пухирчаті та ексfolіативні ураження шкіри, в тому числі дуже рідко випадки, що нагадували синдром Стівенса-Джонсона/токсичний епідермальний некроліз, які в деяких випадках були фатальними (див. розділ «Особливості застосування»). Спостерігалися зміни волосся та нігтів, у більшості випадків несерйозні: рідко: пароніхія; нечасто: гірсутизм, зміни вій, брів, ламкість нігтів.

Побічні дії, зареєстровані у післяреєстраційному періоді

З боку шкірних покривів: нечасто: зміни волосся та нігтів, в основному несерйозні (гірсутизм, зміни вій, брів, пароніхія), ламкість нігтів.

Передозування.

Одноразові дози ерлотинібу до 1600 мг внутрішньо переносяться задовільно. При прийомі ерлотинібу в дозах, вище рекомендованих, можуть спостерігатися тяжкі побічні ефекти: діарея, шкірні висипання та можливе підвищення рівня печінкових трансаміназ. У разі підозри на передозування лікування припиняють і проводять симптоматичну терапію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність і годування груддю.

Безпека лікування Тарцевою вагітних вивчена недостатньо. Доклінічні вивчення репродуктивної токсичності ерлотинібу в дозах, близьких до терапевтичних, спричиняють ембріотоксичність. Тому жінкам фертильного віку рекомендовано під час лікування та мінімум протягом 2 тижнів після лікування використовувати контрацептивні методи захисту від вагітності. Ерлотиніб у період вагітності можна застосовувати лише тоді, коли очікувана користь для матері переважає потенційний ризик для плода.

Годування груддю: немає відомостей, чи проникає препарат у грудне молоко. Тому слід враховувати потенційний ризик впливу препарату на новонародженого, матері слід повідомити лікаря про годування груддю до лікування Тарцевою.

Діти. Безпека та ефективність Тарцеви у хворих віком до 18 років не вивчалися.

Особливості застосування.

Інтерстиціальне захворювання легень (ІЗЛ), включаючи ІЗЛ з фатальним результатом рідко спостерігалось у хворих з недрібноклітинним раком легень, раком підшлункової залози або іншими солідними пухлинами, які отримували Тарцеву. У пацієнтів з недрібноклітинним раком легень, що отримували плацебо або Тарцеву частота ІЗЛ становила 0,8 % у кожній групі. Частота випадків ІЗЛ у

хворих з раком підшлункової залози, котрі отримували Тарцеву і гемцитабін, становить 2,5 % порівняно з 0,4 % у групі, що отримувала гемцитабін та плацебо. Загальна частота випадків ІЗЛ у хворих, які отримували Тарцеву, включаючи застосування в комбінації з хіміотерапією, становить 0,6 %. ІЗЛ включає пульмоніт, променевиї пульмоніт, пульмоніт при реакціях гіперчутливості, інтерстиціальну пневмонію, інтерстиціальне захворювання легенів, облітеруючий бронхіоліт, фіброз легенів, гострий респіраторний дистрес-синдром, інфільтрацію легенів та альвеоліт, які виникали через кілька днів до кількох місяців після початку терапії Тарцевою.

Більшість випадків ІЗЛ були пов'язані з супутнім або попереднім проведенням хіміо-, променевої терапії, паренхіматозними захворюваннями легенів в анамнезі, метастатичними враженнями легень або інфекцією. При розвитку нових та/або прогресуванні нез'ясованих легеневих симптомів (задишка, кашель і гарячка) приймання Тарцеви необхідно тимчасово припинити до з'ясування причин. У разі розвитку ІЗЛ необхідно відмінити приймання Тарцеви і провести необхідне лікування.

Діарея. При виникненні тяжкої чи помірної діареї необхідно призначити лоперамід. У деяких випадках потрібне зниження дози ерлотинібу. При тяжкій або стійкій діареї, нудоті, анорексії або блювоті із зневодненням Тарцеву тимчасово відмінюють і проводять регідратацію.

Зафіксовані поодинокі випадки гіпокаліємії і ниркової недостатності (в тому числі летальні випадки). Деякі випадки ниркової недостатності були вторинними до тяжкої дегідратації в результаті діареї, блювання і/чи анорексії. Інші випадки виникали на тлі супутньої хіміотерапії. У пацієнтів із ризиком розвитку дегідратації необхідно монітувати (контролювати) функцію нирок і рівень електролітів в сироватці крові, включаючи калій.

Гепатит, печінкова недостатність. На тлі застосування Тарцеви зареєстровані поодинокі випадки печінкової недостатності (в тому числі летальні випадки). Додатковими факторами були раніше існуюче захворювання печінки, супутнє застосування гепатотоксичних ліків. Тому у даній категорії пацієнтів необхідно проводити періодичний контроль функції печінки. При тяжкій зміні функції печінки лікування Тарцевою слід перервати.

Шлунково-кишкові перфорації. Випадки шлунково-кишкової перфорації на фоні застосування Тарцеви спостерігались рідко (в тому числі окремі випадки з летальним наслідком). Підвищений ризик шлунково-кишкової перфорації спостерігається у пацієнтів, які отримують супутнє лікування анти-ангіогенними засобами, кортикостероїдами, нестероїдними протизапальними засобами, і/чи хіміотерапією на основі таксанів, з пептичною виразкою чи дивертикульозом в анамнезі. При виникненні шлунково-кишкової перфорації лікування Тарцевою необхідно відмінити назавжди.

Бульозні та ексфоліативні порушення з боку шкіри. На тлі застосування Тарцеви спостерігались бульозні, пухирчаті та ексфоліативні ураження шкіри, в тому числі дуже рідко випадки, що нагадували синдром Стівенса-Джонсона/токсичний епідермальний некроліз, які в деяких випадках були фатальними. При виникненні бульозних, пухирчатих та ексфоліативних уражень шкіри лікування Тарцевою тимчасово відмінюють або припиняють.

Порушення з боку очей. Випадки перфорації чи звиразкування рогівки на тлі застосування Тарцеви спостерігались дуже рідко. Також були зареєстровані інші порушення з боку очей: аномальний ріст вій, сухий кератокон'юнктивіт, кератит, які є факторами ризику виникнення перфорації чи виразкування рогівки. При виникненні гострих/прогресуючих порушень з боку очей, наприклад, біль в очах, лікування Тарцевою тимчасово відмінюють або припиняють.

Взаємодії. Тарцева може потенційно клінічно значимо взаємодіяти з іншими лікарськими засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Особливі вказівки щодо дозування.

За необхідності корекції дози препарату рекомендується знижувати дозу поступово на 50 мг.

Порушення функції печінки. Ерлотиніб елімінується шляхом печінкового метаболізму та виводиться з жовчю. Експозиція ерлотинібу у пацієнтів з порушенням функції печінки середнього ступеня тяжкості (7-9 балів за шкалою Child-Pugh) порівнювана з такою у пацієнтів з нормальною функцією печінки, в тому числі у пацієнтів з первинним раком печінки чи метастазами в печінку. Проте необхідно проявляти обережність при призначенні Тарцеви хворим з порушенням функції печінки. При

виникненні тяжких побічних реакцій дозу Тарцеви необхідно знизити чи лікування перервати. Безпека та ефективність Тарцеви у хворих з тяжкою печінковою недостатністю не вивчалися.

Порушення функції нирок. Безпека та ефективність у хворих з порушенням функції нирок не вивчалися.

Курці: паління знижує експозицію ерлотинібу на 50-60 %. Максимально переносима доза Тарцеви у хворих з недрібноклітинним раком легенів, які палять цигарки, становить 300 мг. Ефективність і довготривала безпека дози, яка перевищує рекомендовану стартову дозу, не були встановлені у хворих, які продовжують палити.

Утилізація невикористаного препарату та препарату із простроченим терміном придатності: надходження препарату у зовнішнє середовище необхідно звести до мінімуму. Препарат не слід викидати у стічні води і побутові відходи. Для утилізації необхідно використовувати так звану «систему збору відходів» за наявності такої.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дослідження впливу на здатність керувати автомобілем і працювати зі складними механізмами не проводилися, проте дія ерлотинібу не пов'язана з порушенням таких видів діяльності.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ерлотиніб метаболізується в печінці за участю ферментів CYP3A4, меншою мірою – CYP1A2, та за участю легеневих ізоформ CYP1A1. Тому при застосуванні Тарцеви у комбінації з препаратами, що метаболізуються за участю цих ферментів, чи препаратів, що інгібують чи індують ці ферменти, може виникнути необхідність у корегуванні їх дози.

Інгібітори CYP3A4 (кетоконазол) знижують метаболізм ерлотинібу і збільшують його концентрацію в плазмі. Інгібування метаболізму CYP3A4 під дією кетоконазолу (200 мг внутрішньо 2 рази на добу протягом 5 днів) призводить до збільшення AUC ерлотинібу на 86 % і C_{max} на 69 %. У разі розвитку токсичності необхідно знизити дозу Тарцеви. При застосуванні Тарцеви з ципрофлоксацином, інгібітором ферментів CYP3A4 і CYP1A2, експозиція ерлотинібу [AUC] і максимальна концентрація (C_{max}) збільшуються на 39 % і 17 % відповідно. Тому необхідно бути обережними при призначенні Тарцеви з потенційними інгібіторами CYP3A4 чи комбінованими інгібіторами CYP3A4/CYP1A2. У цьому випадку при розвитку токсичності необхідно знизити дозу Тарцеви.

Індуктори CYP3A4 (рифампіцин) збільшують метаболізм ерлотинібу і значно знижують його концентрацію в плазмі. Індукція метаболізму за участю CYP3A4 при одночасному прийомі рифампіцину (600 мг внутрішньо 4 рази на добу протягом 7 днів) призводить до зниження медіани AUC ерлотинібу на 69 % при прийомі Тарцеви у дозі 150 мг.

Попереднє лікування і одночасний прийом рифампіцину з одноразовим прийомом Тарцеви у дозі 450 мг призводить до отримання середньої експозиції ерлотинібу (AUC), яка становить 57,5 % такої після одноразового прийому Тарцеви у дозі 150 мг при відсутності терапії рифампіцином. За можливості, необхідно передбачити альтернативний метод лікування без індукції активності CYP3A4. У хворих, які потребують супутнього лікування Тарцевою і потенційним індуктором CYP3A4 (наприклад, рифампіцин), слід розглянути підвищення дози Тарцеви до 300 мг при ретельному спостереженні безпеки. При добрій переносимості протягом більше 2 тижнів дозу Тарцеви необхідно збільшити до 450 мг при ретельному спостереженні безпеки. Вищі дози препарату не вивчалися при застосуванні щодо даного показання.

Попереднє лікування чи супутнє застосування Тарцеви не призводило до зміни кліренсу прототипових субстратів CYP3A4 мідазоламу і еритроміцину. У зв'язку з цим значимі взаємодії з кліренсом інших субстратів CYP3A4 малоімовірні. Відмічалось зниження доступності при пероральному прийомі мідазоламу на 24 %, що не було зв'язано із впливом на активність CYP3A4.

Розчинність ерлотинібу залежить від показника рН. Розчинність ерлотинібу знижується при зростанні рН. При одночасному застосуванні Тарцеви з омепразолом, інгібітором протонної помпи, експозиція ерлотинібу (AUC) і максимальна його концентрація (C_{max}) зменшуються на 46 % і 61 % відповідно. При цьому T_{max} чи період напіввиведення не змінювались. Тому препарати, які змінюють рН у

верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, можуть змінювали розчинність ерлотинібу і в зв'язку з цим – його біодоступності. Малоімовірно, що підвищення дози Тарцеви при одночасному застосуванні з такими лікарськими засобами компенсує зниження експозиції.

Курцям потрібно радити припинити палити, що, як відомо, призводить до індукції CYP1A1 і CYP1A2 та зниження експозиції ерлотинібу на 50-60 %.

У дослідженні Ів фази не був виявлений суттєвий вплив гемцитабіну на фармакокінетику ерлотинібу і ерлотинібу на фармакокінетику гемцитабіну.

Варфарин та інші похідні кумарину. Відмічено підвищення МНВ і кровотечі, включаючи шлунково-кишкові кровотечі, в тому числі окремі випадки з летальним наслідком, у хворих, які одночасно римували варфарин та інші похідні кумарину і Тарцеву. У хворих, які отримують антикоагулянти групи похідні кумарину, необхідно регулярно контролювати протромбіновий час або МНО.

При комбінованому застосуванні Тарцеви та статинів підвищується ризик виникнення міопатії, в тому числі рабдоміолізу, індукованого терапією статинами. Вказані явища спостерігалися рідко.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка:

Ерлотиніб – потужний інгібітор тирозинкінази рецепторів епідермального фактора росту HER1/EGFR (HER1 = рецептор епідермального фактора росту людини 1 типу/ EGFR = рецептор епідермального фактора росту). Тирозинкіназа відповідає за процес внутрішньоклітинного фосфорилування HER1/EGFR. HER1/EGFR експресується на поверхні як нормальних, так і ракових клітин. Інгібування фосфотирозину EGFR зупиняє ріст ліній пухлинних клітин та/або призводить до їх загибелі.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Ерлотиніб добре всмоктується після прийому внутрішньо. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 4 години. Біодоступність у здорових добровольців – 59 %. Вживання їжі може збільшувати біодоступність ерлотинібу.

Розподіл.

Максимальна концентрація в плазмі 1,995 нг/мл. Рівноважна концентрація досягається на 7-8-й день. Перед прийомом наступної дози середня мінімальна концентрація ерлотинібу в плазмі – 1,238 нг/мл. Площа під кривою «Концентрація діючої речовини – час» у міждозовому інтервалі при досягненні рівноважної концентрації становить 41,3 нг.год/мл.

У зразках пухлинної тканини на 9-й день лікування середня концентрація ерлотинібу 1,185 нг/г тканини, що становить 63 % від максимальної концентрації у плазмі в рівноважному стані. Концентрація основних активних метаболітів у тканині пухлини 160 нг/г, що відповідає 113 % максимальної концентрації в плазмі в рівноважному стані. Через 1 годину після перорального введення ерлотинібу максимальна концентрація препарату в плазмі становить приблизно 73 %. Зв'язок з білками плазми (альбумін і альфа-1 кислий глікопротеїн) 95 %.

Метаболізм.

Ерлотиніб метаболізується в печінці за участю ферментів CYP3A4, меншою мірою – CYP1A2. Позапечінковий метаболізм ерлотинібу відбувається за участю CYP3A4 в кишечнику, CYP1A1 – в легенях, CYP1B1 – у тканині пухлини, що потенційно сприяє метаболічному кліренсу ерлотинібу. In vitro 80-95 % ерлотинібу метаболізується за участю CYP3A4. Метаболізм відбувається трьома шляхами: 1) О-диметилування одного з бічних або обох ланцюгів з подальшим окисненням до карбонових кислот; 2) окислення ацетиленової частини молекули з подальшим гідролізом до арилкарбонової кислоти; і 3) ароматичне гідроксилювання феніл-ацетиленової частини молекули. Основні метаболіти утворюються в результаті О-диметилування одного з бічних ланцюгів і мають активність, порівняну з ерлотинібом. Вони присутні в плазмі в концентраціях, які становлять <10 % концентрації ерлотинібу, їх фармакокінетика аналогічна фармакокінетиці ерлотинібу.

Виведення.

Середній кліренс 4,47 л/ч. Не виявлено зв'язку між кліренсом, віком, масою тіла, статтю і расою хворого. Середній період напіввиведення – 36,2 години. Метаболіти і слідові кількості ерлотинібу

виводяться переважно з калом (>90 %), нирками – невелика кількість уведеної дози.

Зниження кліренсу ерлотинібу відмічено при підвищенні концентрації загального білірубину і альфа-1 кислого глікопротеїну, а його підвищення - у курців.

Супутнє застосування ерлотинібу і гемцитабіну не впливає на кліренс ерлотинібу в плазмі.

Фармакокінетика в особливих популяціях хворих.

Спеціальні дослідження у дітей та пацієнтів похилого віку не проводилися.

Порушення функції печінки. Ерлотиніб, в основному, виводиться з жовчею. Експозиція ерлотинібу у пацієнтів з порушенням функції печінки середнього ступеня тяжкості (7-9 балів за шкалою Child-Pugh) порівнювана з такою у пацієнтів з нормальною функцією печінки, в тому числі у пацієнтів з первинним раком печінки чи метастазами в печінку.

Порушення функції нирок. Ерлотиніб та його метаболіти виводяться нирками в незначних кількостях – менше 9 % одноразової дози. Клінічні дослідження у хворих з порушенням функції нирок не проводилися.

Курці: результати фармакокінетичного дослідження осіб, що не палять, і курців, що палять на даний момент, показали, що паління збільшує кліренс і зменшує експозицію ерлотинібу. Зменшення експозиції у курців відбувається, в основному, внаслідок індукції CYP1A1 в легенях і CYP1A2 – в печінці.

Фармацевтичні характеристики.

основні фізико-хімічні властивості: *таблетки 25 мг:* круглі, двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, від білого до жовтуватого кольору, на одному боці таблетки напис «Tarceva 25» жовто-коричневого кольору та логотип;

таблетки 100 мг: круглі, двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, від білого до жовтуватого кольору, на одному боці таблетки напис «Tarceva 100» сірого кольору та логотип;

таблетки 150 мг: круглі, двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, від білого до жовтуватого кольору, на одному боці таблетки напис «Tarceva 150» коричневого кольору та логотип;

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, 3 блістери в картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Шварц Фарма Мануфактурінг Інк, США за ліцензією Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія. Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія.

Упаковано: Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія.

Іверс Лі АГ, Швейцарія.

Місцезнаходження. 1101 С Західна Авеню, Сеймур, Індіана 47274, США.

Грензахерштрассе 124, СН-4070 Базель, Швейцарія.