

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**  
**ЕРЛОТИНІБ ЗЕНТІВА**  
**(ERLOTINIB ZENTIVA)**

**Склад:**

*діюча речовина:* erlotinib;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить ерлотинібу 100 мг у формі ерлотинібу гідрохлориду 109,27 мг або ерлотинібу 150 мг у формі ерлотинібу гідрохлориду 163,90 мг;

*допоміжні речовини:*

лактоза, моногідрат; целюлоза мікрористалічна (Е 460); натрію крохмальгліколят (тип А); магнію стеарат (Е 470b);

*плівкова оболонка:* спирт полівініловий (Е 1203), титану діоксид (Е 171), макрогол 3350 (Е 1521), тальк (Е 553 b), сополімер метакрилової кислоти–етилакрилату (1:1) (тип А), натрію гідрокарбонат.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

*таблетки 100 мг:* білі, майже жовті, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з позначкою «100» з одного боку;

*таблетки 150 мг:* білі, майже жовті, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з позначкою «150» з одного боку.

**Фармакотерапевтична група.**

Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Ерлотиніб. Код АТХ L01X E03.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Ерлотиніб – інгібітор тирозинкінази рецептора епідермального фактора росту/рецептора 1 типу епідермального фактора росту людини (EGFR, також відомого як HER1). Ерлотиніб спричиняє виражене пригнічення внутрішньоклітинного фосфорилування EGFR. EGFR експресується на клітинній поверхні як нормальних, так і ракових клітин. На доклінічних моделях інгібування фосфотирозину EGFR призводить до зупинки росту та/чи загибелі клітин. Мутації EGFR можуть призводити до постійної активації антиапоптозних та проліфераційних сигнальних шляхів. Висока ефективність ерлотинібу для блокування EGFR-опосередкованого передавання сигналів у таких позитивних на мутацію EGFR пухлинах пояснюється міцним зв'язуванням ерлотинібу з ділянкою зв'язування АТФ у мутованому домені кінази EGFR. Завдяки блокуванню низхідного передавання сигналів проліферація клітин зупиняється і відбувається індукція загибелі клітин шляхом природного апоптозу. На мишачих моделях посиленої експресії цих мутацій, що активують EGFR, спостерігається регресування пухлин.

*Фармакокінетика.*

*Всмоктування*

Максимальна концентрація ерлотинібу у плазмі крові ( $C_{max}$ ) досягається приблизно через 4 години після перорального прийому. Дослідження за участі здорових добровольців дозволило оцінити абсолютну біодоступність препарату, що становить 59 %. Експозиція після перорального прийому може підвищуватися під впливом їжі.

*Розподіл*

Ерлотиніб має середній уявний об'єм розподілу 232 л і розподіляється у пухлинній тканині людини. У дослідженні за участю 4 пацієнтів (3 з недрібноклітинним раком легень [НДКРЛ] та 1 із раком гортані), які приймали препарат Ерлотиніб Зентіва у дозі 150 мг на добу, зразки пухлини, отримані під час операції на 9-й день лікування, містили у тканині ерлотиніб у середньому в концентрації 1185 нг/г тканини. Це відповідає загалом у середньому 63 %

(діапазон від 5 до 161 %) максимальної плазматичної концентрації у рівноважному стані. Первинні активні метаболіти були наявні у пухлині в середньому у концентрації 160 нг/г тканини, що відповідає загальному середньому значенню 113 % (діапазон 88–130 %) максимальної плазматичної концентрації у рівноважному стані. Зв'язування з білками плазми крові становить приблизно 95 %. Ерлотиніб зв'язується зі сироватковим альбуміном та альфа-1-кислим глікопротеїном (AAG).

#### *Метаболізм*

Ерлотиніб метаболізується в печінці під впливом печінкових цитохромів системи цитохрому, головним чином за участю ферментів CYP3A4, меншою мірою – CYP1A2. Позапечінковий метаболізм ерлотинібу відбувається під впливом CYP3A4 у тонкому кишечнику; CYP1A1 у легнях та CYP1B1 у пухлинній тканині також можуть бути задіяні у метаболічному кліренсі ерлотинібу. Метаболізм відбувається трьома шляхами: 1) O-диметилювання одного або обох бічних ланцюгів з подальшим окисненням до карбонових кислот; 2) окиснення ацетиленової частини молекули з подальшим гідролізом до арилкарбонових кислот; 3) ароматичне гідроксилювання феніл-ацетиленової групи. Первинні метаболіти ерлотинібу OSI-420 та OSI-413, що утворюються в результаті O-деметилювання одного з бічних ланцюгів, є порівнянними з ерлотинібом за активністю у доклінічних *in vitro* аналізах та на *in vivo* моделях пухлин. Вони наявні у плазмі крові в концентраціях, що становлять <10 % концентрації ерлотинібу, їх фармакокінетика є подібною фармакокінетиці ерлотинібу.

#### *Виведення*

Метаболіти ерлотинібу виводяться переважно з калом (>90 %), нирками – невелика кількість перорально прийнятої дози (приблизно 9 %). Менше 2 % перорально прийнятої дози виводиться у вигляді вихідної речовини. Популяційний фармакокінетичний аналіз за участю 591 пацієнта при застосуванні Ерлотинібу Зентіва у вигляді монотерапії показав, що середній уявний кліренс становить 4,47 л/годину з медіаною періоду напіввиведення 36,2 години. Отже, можна очікувати, що час до досягнення плазматичної концентрації у рівноважному стані становитиме приблизно 7–8 днів.

#### *Фармакокінетика в особливих популяціях хворих*

За даними популяційного фармакокінетичного аналізу не було виявлено клінічно значущих залежностей між прогнозованим уявним кліренсом та віком, масою тіла, статтю чи етнічною належністю пацієнта. Фармакокінетика ерлотинібу корелювала з такими показниками у пацієнтів, як концентрації загального білірубіну в сироватці крові, AAG та паління на даний час. Збільшення концентрацій загального білірубіну в сироватці крові та AAG асоціювалося зі зниженням кліренсу ерлотинібу. Клінічне значення цього явища невідоме. Однак у курців спостерігається прискорений кліренс ерлотинібу, що було підтверджено в процесі фармакокінетичного дослідження застосування одноразової дози ерлотинібу 150 мг пацієнтам, які не палять, і курцям, які палять, на даний час. Середнє геометричне  $C_{max}$  становило 1056 нг/мл у осіб, які не палять, і 689 нг/мл у осіб, які палять, а середнє співвідношення у осіб, які не палять, та у курців – 65,2 % (95 % ДІ: 44,3 – 95,9;  $p = 0,031$ ). Середнє геометричне  $AUC_{0-inf}$  становило 18726 нг год/мл у осіб, які не палять, і 6718 нг год/мл у осіб, які палять, із середнім співвідношенням 35,9 % (95 % ДІ: 23,7 – 54,3;  $p < 0,0001$ ). Середнє геометричне концентрації за 24 години становило 288 нг/мл у осіб, які не палять, і 34,8 нг/мл у курців із середнім співвідношенням 12,1 % (95 % ДІ: 4,82 – 30,2;  $p = 0,0001$ ). У базовому дослідженні III фази у пацієнтів-курців на даний час із недрібноклітинним раком легень (НДКРА) мінімальна рівноважна плазматична концентрація становила 0,65 мкг/мл ( $n=16$ ), що в 2 рази нижче, ніж у пацієнтів, які палили раніше/у осіб, які не палять (1,28 мкг/мл,  $n=108$ ). Це супроводжувалося збільшенням плазматичного кліренсу ерлотинібу на 24 %.

У дослідженні фази I з підвищенням дози за участю пацієнтів із НДКРЛ, які палили під час дослідження, фармакокінетичний аналіз у рівноважному стані показав дозопропорційне зростання експозиції ерлотинібу після збільшення дози препарату Ерлотиніб від 150 мг до максимальної переносимої дози 300 мг. Рівноважна мінімальна плазматична концентрація після прийому дози 300 мг у тих, хто продовжує палити, у цьому дослідженні дорівнювала

1,22 мкг/мл (n=17) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування», «Спосіб застосування та дози»).

Враховуючи результати фармакокінетичних досліджень, тим, хто палить, рекомендується припинити палити під час приймання препарату Ерлотиніб, оскільки інакше можливе зменшення плазматичної концентрації препарату.

За даними популяційного фармакокінетичного аналізу, при наявності опіюйдів експозиція ерлотинібу збільшувалася приблизно на 11 %.

Другий популяційний фармакокінетичний аналіз проводився із залученням даних щодо ерлотинібу, отриманих у 204 пацієнтів із раком підшлункової залози, які приймали ерлотиніб у комбінації з гемцитабіном. Цей аналіз показав, що коваріанти, які впливали на кліренс ерлотинібу у пацієнтів із раком підшлункової залози, були майже такими, як і в попередніх фармакокінетичних аналізах в умовах монотерапії. Нових ефектів коваріант виявлено не було. Одночасний прийом гемцитабіну не впливає на плазматичний кліренс ерлотинібу.

#### *Діти*

Спеціальні дослідження за участі дітей не проводилися.

#### *Пацієнти літнього віку*

Спеціальні дослідження за участю літніх пацієнтів не проводилися.

#### *Порушення функції печінки*

Кліренс ерлотинібу відбувається в основному через печінку. У пацієнтів зі солідними пухлинами та помірним порушенням функції печінки (оцінка 7–9 балів за шкалою Чайлда-П'ю) середні геометричні значення AUC<sub>0-t</sub> та C<sub>max</sub> ерлотинібу становили 27000 нг•год/мл та 805 нг/мл відповідно порівняно з 29300 нг•год/мл та 1090 нг/мл відповідні у пацієнтів з нормальною функцією печінки, в тому числі у пацієнтів із первинним раком печінки або печінковими метастазами. Хоча C<sub>max</sub> була статистично значуще нижчою у пацієнтів з помірним порушенням функції печінки, ця відмінність не вважається клінічно значущою. Немає даних щодо впливу тяжкої дисфункції печінки на фармакокінетику ерлотинібу. У процесі популяційного фармакокінетичного аналізу підвищення концентрації загального білірубину в сироватці крові асоціювалося зі сповільненою швидкістю виведення ерлотинібу.

#### *Порушення функції нирок*

Ерлотиніб та його метаболіти виводяться нирками в незначних кількостях – менше 9 % одноразової дози виводиться із сечею. У процесі популяційного фармакокінетичного аналізу клінічно значимий зв'язок не спостерігався між кліренсом ерлотинібу і кліренсом креатиніну. Немає даних щодо пацієнтів із кліренсом креатиніну < 15 мл/хв.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

##### *Недрібноклітинний рак легень (НДКРЛ)*

Перша лінія лікування пацієнтів із місцевопоширеним або метастатичним недрібноклітинним раком легень з EGFR-активуючими мутаціями.

Препарат Ерлотиніб Зентіва також показаний для переведення на підтримуюче лікування пацієнтів з місцевопоширеним або метастатичним НДКРЛ з EGFR-активуючими мутаціями і стабільним перебігом захворювання після хіміотерапії першої лінії.

Препарат Ерлотиніб Зентіва також показаний для лікування місцевопоширеного або метастатичного НДКРЛ після неефективного проведення щонайменше однієї попередньої схеми хіміотерапії. Пацієнтам із пухлинами без EGFR-активуючих мутацій препарат Ерлотиніб Зентіва показаний, коли інші варіанти лікування не підходять для застосування.

При призначенні препарату Ерлотиніб Зентіва слід враховувати фактори, пов'язані з пролонгованою виживаністю. Переваг щодо виживаності або інших клінічно значущих ефектів лікування не продемонстровано у пацієнтів з пухлинами, що не мають рецепторів епідермального фактора росту (EGFR) за результатами імуногістохімічного дослідження.

##### *Рак підшлункової залози*

Лікування метастатичного раку підшлункової залози, у комбінації з гемцитабіном.

При призначенні препарату Ерлотиніб Зентіва слід враховувати фактори, пов'язані з пролонгованою виживаністю.

Переваг щодо виживаності не було продемонстровано у пацієнтів з місцевопоширеним раком підшлункової залози.

### **Протипоказання.**

Гіперчутливість до ерлотинібу або до будь-яких інших компонентів препарату.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Дослідження взаємодії проводилися лише за участю дорослих.

#### Ерлотиніб та інші субстрати CYP

Ерлотиніб є потужним інгібітором CYP1A1 і помірним інгібітором CYP3A4 і CYP2C8, а також потужним інгібітором глюкуронізації UGT1A1 *in vitro*.

Фізіологічне значення потужного інгібування CYP1A1 невідоме у зв'язку з дуже обмеженою експресією CYP1A1 у тканинах людини.

При застосуванні ерлотинібу з ципрофлоксацином, помірним інгібітором CYP1A2, експозиція ерлотинібу (AUC) суттєво збільшується (на 39 %), а  $C_{max}$  статистично достовірно не змінюється. Подібним чином AUC активного метаболіту збільшується на 60 % та 48 % для AUC та  $C_{max}$  відповідно. Клінічне значення такого збільшення експозиції не встановлене. Тому необхідно бути обережними при призначенні ерлотинібу з ципрофлоксацином чи потужними інгібіторами CYP1A2 (наприклад, флувоксаміном). Якщо спостерігаються побічні реакції, пов'язані з ерлотинібом, дозу препарату можна зменшити.

Попереднє лікування чи супутнє застосування препарату не призводило до зміни кліренсу прототипових субстратів CYP3A4 – мідазоламу та еритроміцину. Однак відзначалося зниження біодоступності при пероральному прийомі мідазоламу до 24 %. У процесі іншого клінічного дослідження було доведено, що ерлотиніб не впливає на фармакокінетику субстрату CYP3A4/2C8 паклітакселу при одночасному застосуванні. У зв'язку з цим значимі взаємодії з кліренсом інших субстратів CYP3A4 малоімовірні.

Інгібування глюкуронізації може спричинити взаємодії з лікарськими засобами, що є субстратами UGT1A1 та виводяться виключно за допомогою цього метаболічного шляху. Пацієнтам із низьким рівнем експресії UGT1A1 або генетично обумовленими розладами глюкуронізації (наприклад, синдром Жильбера), можливе збільшення концентрації білірубину в сироватці крові, тому їх лікування вимагає обережності.

Ерлотиніб метаболізується в печінці за участю печінкових цитохромів у людини, переважно ферментів CYP3A4, меншою мірою – CYP1A2. Позапечінковий метаболізм за участю CYP3A4 в тонкому кишечнику, CYP1A1 у легенях і CYP1B1 у тканині пухлини також потенційно сприяють метаболічному кліренсу ерлотинібу. Можливі потенційні взаємодії з діючими речовинами, що метаболізуються під впливом цих ферментів або є їх індукторами чи інгібіторами.

Потужні інгібітори активності CYP3A4 знижують метаболізм ерлотинібу і збільшують його концентрацію у плазмі крові. У клінічному дослідженні одночасний прийом ерлотинібу з кетоконазолом (200 мг перорально 2 рази на добу протягом 5 днів) – потужним інгібітором CYP3A4 – призвело до зростання AUC ерлотинібу (на 86 % AUC і на 69 %  $C_{max}$ ). Необхідно бути обережними при призначенні препарату Ерлотиніб Зентіва з потужними інгібіторами CYP3A4, зокрема протигрибковими засобами азолового ряду (кетоконазол, ітраконазол, вориконазол), інгібіторами протеази, еритроміцином, кларитроміцином. У разі розвитку токсичності необхідно зменшити дозу препарату.

Потужні індуктори активності CYP3A4 збільшують метаболізм ерлотинібу і значно знижують його концентрацію у плазмі крові. У клінічному дослідженні одночасне застосування ерлотинібу та рифампіцину (600 мг перорально 1 раз на добу протягом 7 днів) – потужного індуктора CYP3A4 – призводить до зниження медіани AUC ерлотинібу на 69 %. За умови одночасного застосування рифампіцину з одноразовою дозою 450 мг препарату середня AUC ерлотинібу становить 57,5 % такої після одноразового прийому у дозі 150 мг при відсутності терапії рифампіцином. Слід уникати одночасного застосування препарату та індукторів CYP3A4. Пацієнтам, які потребують супутнього лікування препаратом і потужним індуктором CYP3A4 (таким, як рифампіцин), слід розглянути питання про

підвищення дози препарату до 300 мг при ретельному спостереженні за станом пацієнта з точки зору безпеки (у тому числі за функцією нирок, печінки і рівнем електролітів сироватки крові). При добрій переносимості протягом більше 2 тижнів дозу препарату Ерлотиніб Зентіва можна збільшити до 450 мг при ретельному контролі безпеки. Зниження експозиції ерлотинібу можливе при одночасному застосуванні з іншими індукторами CYP3A4 (фенітоїн, карбамазепін, барбітурати, препарати, що містять звіробій). Застосування цих засобів у комбінації з ерлотинібом вимагає обережності. За можливістю слід призначити альтернативні лікарські засоби, що не є потужними індукторами CYP3A4.

#### Ерлотиніб та антикоагулянти, похідні кумарину

Відзначено підвищення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) і кровотеч, у тому числі окремі випадки з летальним наслідком, при застосуванні ерлотинібу та антикоагулянтів, похідних кумарину, включаючи варфарин. Пацієнтам, які отримують антикоагулянти групи похідних кумарину, необхідно регулярно контролювати протромбіновий час або МНВ.

#### Ерлотиніб та статини

При комбінованому застосуванні препарату Ерлотиніб Зентіва та статинів може підвищуватися ризик виникнення статиніндукованої міопатії, у тому числі рабдоміолізу, що спостерігається рідко.

#### Ерлотиніб та пацієнти, які палять

Результати фармакокінетичної взаємодії у пацієнтів, які не палять, і тих, хто палить на даний момент, показали, що паління зменшує  $AUC_{inf}$ ,  $C_{max}$  і концентрацію ерлотинібу в плазмі крові через 24 години у 2,8; 1,5 та 9 разів відповідно. Тому курцям потрібно радити припинити палити якнайраніше до початку лікування препаратом Ерлотиніб Зентіва у зв'язку зі зниженням концентрації ерлотинібу у плазмі крові при продовженні паління. З огляду на результати дослідження CURRENTS не були отримані дані на користь застосування вищої дози ерлотинібу 300 мг при порівнянні з рекомендованою дозою 150 мг у активних курців. Дані з безпеки були порівняльними для доз 300 мг та 150 мг, однак спостерігалось чисельне підвищення частоти висипання, інтерстиціального захворювання легень та діареї у пацієнтів, які отримують більш високі дози ерлотинібу (див. розділи «Фармакокінетика», «Особливості застосування», «Спосіб застосування та дози»).

#### Ерлотиніб та інгібітори Р-глікопротеїну

Ерлотиніб є субстратом для транспортера діючої речовини Р-глікопротеїну. Одночасне застосування ерлотинібу та інгібіторів Р-глікопротеїну (наприклад, циклоспорину і верапамілу) може призвести до порушення розподілу та/чи виведення ерлотинібу. Наслідки такої взаємодії, зокрема токсичний вплив на центральну нервову систему, наприклад токсичний вплив, не встановлені. Необхідно бути обережними у таких ситуаціях.

#### Ерлотиніб та лікарські засоби, що впливають на рН

Ерлотиніб характеризується зниженою розчинністю при рівні рН вище 5. Лікарські засоби, що впливають на рН у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту (ШКТ), можуть впливати на розчинність ерлотинібу і його біодоступність. При одночасному застосуванні препарату Ерлотиніб Зентіва з омепразолом, інгібітором протонної помпи,  $AUC$  ерлотинібу і його  $C_{max}$  зменшувалися на 46 % та 61 % відповідно. При цьому  $T_{max}$  або період напіввиведення не змінювалися. При одночасному застосуванні ерлотинібу з ранітидином (300 мг), антагоністом  $H_2$ -рецепторів, експозиція ерлотинібу ( $AUC$ ) і максимальна його концентрація ( $C_{max}$ ) зменшувалися на 33% і 54% відповідно. Малоймовірно, що збільшення дози препарату при одночасному прийомі з такими лікарськими засобами може компенсувати зниження його експозиції. Однак у тих випадках, коли препарат Ерлотиніб Зентіва призначався за 2 години до або через 10 годин після прийому ранітидину (150 мг 2 рази на добу),  $AUC$  і  $C_{max}$  ерлотинібу зменшувалися лише на 15 % і 17 % відповідно. Вплив антацидних засобів на всмоктування ерлотинібу не вивчався, однак можливе порушення всмоктування ерлотинібу, що може призвести до зниження рівня ерлотинібу в плазмі крові. Отже, слід уникати комбінованого застосування ерлотинібу з інгібіторами протонної помпи. У разі необхідності терапії антацидними засобами під час застосування препарату Ерлотиніб Зентіва ці лікарські засоби слід приймати щонайменше за 4 години до або через 2 години

після прийому добової дози препарату. Якщо призначається ранітидин, його прийом необхідно чергувати з прийомом ерлотинібу: препарат слід приймати щонайменше за 2 години до або через 10 годин після прийому ранітидину.

#### Ерлотиніб та гемцитабін

У процесі дослідження Ів фази не було виявлено ні суттєвого впливу гемцитабіну на фармакокінетику ерлотинібу, ні суттєвого впливу ерлотинібу на фармакокінетику гемцитабіну.

#### Ерлотиніб та карбоплатин/паклітаксел

Ерлотиніб збільшує концентрацію платини в плазмі крові. У клінічному дослідженні одночасне застосування ерлотинібу з карбоплатином і паклітакселом призвело до статистично значущого підвищення експозиції загальної платини  $AUC_{0-48}$  на 10,6 %. Незважаючи на статистичну достовірність, вважається, що величина цієї різниці не має клінічного значення. У клінічній практиці можливі інші супутні фактори, що зумовлюють зростання експозиції карбоплатину, такі як порушення функції нирок. Значущого впливу карбоплатину чи паклітакселу на фармакокінетику ерлотинібу не спостерігалось.

#### Ерлотиніб та капецитабін

Капецитабін може збільшувати концентрацію ерлотинібу. Після прийому ерлотинібу у комбінації з капецитабіном відзначалося статистично значиме збільшення  $AUC$  ерлотинібу та пограничне збільшення  $C_{max}$  порівняно зі значеннями, отриманими в іншому дослідженні, в якому ерлотиніб застосовували у вигляді монотерапії. Не виявлено значного впливу ерлотинібу на фармакокінетику капецитабіну.

#### Ерлотиніб та інгібітори протеасом

З огляду на механізм дії, можна очікувати, що інгібітори протеасом, у тому числі бортезоміб, впливатимуть на дію інгібіторів рецептора епідермального фактора росту (EGFR), в тому числі ерлотинібу. На користь такого впливу свідчать обмежені клінічні дані та результати доклінічних досліджень, що показали деградацію EGFR під впливом протеасом.

### **Особливості застосування.**

#### *Проведення досліджень на мутації рецепторів епідермального фактора росту (EGFR)*

При вирішенні питання про застосування препарату як першої лінії або підтримуючого лікування з приводу місцевопоширеного або метастатичного НДКРЛ важливо визначити статус мутації EGFR.

Згідно з місцевою медичною практикою слід застосовувати валідований, надійний та чутливий тест із заданою межею позитивності і продемонстрованою корисністю у визначенні статусу мутації EGFR із використанням ДНК пухлини із зразка тканини або вільноциркулюючої ДНК (вц-ДНК) із зразка крові (плазми).

Якщо застосовується тест вц-ДНК на основі плазми і результати щодо активуючих мутацій є негативними, при можливості слід провести тест на тканині, оскільки існує вірогідність помилково негативних результатів тесту на основі плазми.

#### *Застосування пацієнтами, які палять*

Курцям потрібно радити припинити палити, оскільки концентрація ерлотинібу в плазмі крові у курців знижена порівняно з такою у пацієнтів, які не палять. Ступінь зниження концентрації ерлотинібу в плазмі крові, вірогідно, є клінічно значимим (див. розділи «Фармакокінетика», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Спосіб застосування та дози»).

#### *Інтерстиціальне захворювання легень*

Випадки явищ, подібних до інтерстиціального захворювання легень (ІЗЛ-подібні явища), включаючи явища з летальним наслідком, нечасто спостерігалися у хворих із НДКРЛ, раком підшлункової залози або іншими поширеними солідними пухлинами, які отримували лікування ерлотинібом. У базовому дослідженні BR.21 у пацієнтів із НДКРЛ, які отримували плацебо або ерлотиніб, частота ІЗЛ становила 0,8 % у кожній групі. За даними мета-аналізу рандомізованих контрольованих клінічних досліджень НДКРЛ (за виключенням досліджень фази I та фази II з однією групою у зв'язку з відсутністю контрольних груп) частота ІЗЛ-подібних явищ становила 0,9 % у групах застосування препарату Ерлотиніб Зентіва та 0,4 %

у контрольних групах. У дослідженні раку підшлункової залози при застосуванні у комбінації з гемцитабіном частота випадків ІЗЛ-подібних явищ у хворих із раком підшлункової залози, які отримували препарат Ерлотиніб Зентіва і гемцитабін, становила 2,5 % порівняно з 0,4 % у групі пацієнтів, які отримували гемцитабін та плацебо. Повідомлені діагнози в пацієнтів, у яких запідозрили ІЗЛ-подібні явища, включали пневмоніт, променевиї пневмоніт, пневмоніт внаслідок реакцій гіперчутливості, інтерстиціальну пневмонію, інтерстиціальне захворювання легень, облітеруючий бронхіоліт, фіброз легень, гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), інфільтрацію легень та альвеоліт. Симптоми виникали через кілька днів – кілька місяців після початку терапії препаратом Ерлотиніб Зентіва. Часто були наявні спотворюючі чи сприяючі фактори, такі як супутня або попередня хіміотерапія, променева терапія, фонове паренхіматозне захворювання легень, метастатичне ураження легень або інфекція легень. Вища частота ІЗЛ (приблизно 5 % з рівнем смертності 1,5 %) спостерігається серед пацієнтів у дослідженнях, які проводилися в Японії.

У пацієнтів із гострим початком нових та/або прогресуючих симптомів з боку легень незрозумілого походження (задишка, кашель і гарячка) лікування препаратом Ерлотиніб Зентіва необхідно тимчасово припинити до діагностичного обстеження. Пацієнтів, які отримують одночасне лікування ерлотинібом і гемцитабіном, необхідно ретельно моніторувати щодо ймовірного розвитку ІЗЛ-подібної токсичності. У разі розвитку ІЗЛ необхідно відмінити застосування препарату Ерлотиніб Зентіва і при необхідності розпочати необхідне лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

#### *Діарея, дегідратація, електролітний дисбаланс і ниркова недостатність*

Діарея (включаючи дуже рідкі випадки з летальним наслідком) спостерігалася приблизно у 50 % пацієнтів, які отримували лікування препаратом Ерлотиніб Зентіва. При виникненні тяжкої або помірної діареї необхідно призначити, наприклад, лоперамід. У деяких випадках потрібно знизити дозу лікарського засобу. У процесі клінічних досліджень дозу зменшували поетапно по 50 мг. Зниження дози кроками по 25 мг не вивчалася. При тяжкій або стійкій діареї, нудоті, анорексії або блюванні, що супроводжується дегідратацією, лікування препаратом Ерлотиніб Зентіва слід призупинити і вжити відповідних заходів щодо усунення дегідратації (див. розділ «Побічні реакції»). Зрідка повідомлялося про випадки гіпокаліємії і ниркової недостатності (у тому числі з летальними наслідками). Деякі випадки були зумовлені тяжкою дегідратацією внаслідок діареї, блювання та/або анорексії, тоді як в інших випадках інтерпретація була ускладнена супутньою хіміотерапією. У більш тяжких або стійких випадках діареї або випадках, що призводять до дегідратації, особливо у групах пацієнтів з обтяжливими факторами ризику (особливо при одночасному застосуванні хіміотерапії або інших препаратів, наявності симптомів або захворювань, або інших факторів схильності, включаючи літній вік), лікування препаратом Ерлотиніб Зентіва слід перервати і вжити відповідних заходів щодо інтенсивної внутрішньовенної регідратації пацієнтів. Окрім того, у пацієнтів із ризиком розвитку дегідратації необхідно моніторувати функцію нирок і рівень електролітів, включаючи калій, у сироватці крові.

#### *Гепатит, печінкова недостатність*

На тлі застосування препарату Ерлотиніб Зентіва зрідка повідомлялося про випадки печінкової недостатності (у тому числі летальні наслідки). До факторів, що ускладнюють інтерпретацію, належать раніше існуючі захворювання печінки, супутнє застосування гепатотоксичних лікарських засобів. Тому у даній категорії пацієнтів необхідно проводити періодичний контроль функції печінки. За наявності тяжких змін з боку функції печінки лікування препаратом слід призупинити (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування препаратом Ерлотиніб Зентіва не рекомендується пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки.

#### *Шлунково-кишкові перфорації*

Пацієнти, які приймають ерлотиніб, належать до групи підвищеного ризику розвитку шлунково-кишкової перфорації, що спостерігається нечасто (у тому числі окремі випадки з летальним наслідком). Підвищений ризик шлунково-кишкової перфорації спостерігається у пацієнтів, які отримують супутнє лікування антиангіогенними засобами, кортикостероїдами,

нестероїдними протизапальними засобами (НПЗП) та/або хіміотерапією на основі таксанів, а також у пацієнтів із пептичною виразкою або дивертикулярною хворобою в анамнезі. При виникненні шлунково-кишкової перфорації лікування препаратом слід відмінити остаточно (див. розділ «Побічні реакції»).

#### *Бульозні та ексфоліативні ураження шкіри*

Повідомлялося про бульозні, пухирцеві та ексфоліативні ураження шкіри, включаючи дуже рідкісні випадки синдрому Стівенса-Джонсона/токсичний епідермальний некроліз, які в деяких випадках були летальними (див. розділ «Побічні реакції»). При виникненні бульозних, пухирцевих та ексфоліативних уражень шкіри лікування препаратом Ерлотиніб Зентіва тимчасово відмінюють або припиняють. Пацієнтам із бульозним та ексфоліативним ураженням шкіри слід провести обстеження щодо шкірних інфекцій та призначити лікування згідно з місцевими рекомендаціями щодо лікування.

#### *Порушення з боку органів зору*

Пацієнтів, у яких спостерігаються ознаки та симптоми, характерні для кератиту, а саме гостра поява або загострення наступних станів: запалення ока, сльозотеча, світлочутливість, потьмарення зору, біль та/або почервоніння очей, слід негайно направити на консультацію до офтальмолога. При підтвердженні діагнозу виразкового кератиту лікування препаратом Ерлотиніб Зентіва відмінюють тимчасово або остаточно. При встановленні діагнозу кератит слід ретельно зважити користь та ризик продовження лікування препаратом Ерлотиніб Зентіва. Пацієнтам із кератитом, виразковим кератитом або тяжкою сухістю очей в анамнезі препарат слід застосовувати з обережністю. Носіння контактних лінз також є фактором ризику розвитку кератиту і утворення виразок. Випадки перфорації або утворення виразок рогівки на тлі застосування препарату Ерлотиніб Зентіва спостерігалися дуже рідко (див. розділ «Побічні реакції»).

#### *Взаємодія з іншими лікарськими засобами*

Потужні індуктори ферментів CYP3A4 можуть знижувати ефективність ерлотинібу, тоді як потужні інгібітори CYP3A4 можуть призводити до підвищеної токсичності. Слід уникати одночасного застосування препарату Ерлотиніб Зентіва з лікарськими засобами цих типів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### *Інші форми взаємодії*

Ерлотиніб характеризується зниженою розчинністю при рівні рН вище 5. Лікарські засоби, які змінюють рН у верхніх відділах ШКТ, наприклад інгібітори протонної помпи, антагоністи H<sub>2</sub>-рецепторів, антациди, можуть впливати на розчинність ерлотинібу і, відповідно, на його біодоступність. Малоймовірно, що збільшення дози препарату Ерлотиніб Зентіва при одночасному прийомі цих засобів може компенсувати зниження його експозиції. Слід уникати одночасного прийому препарату Ерлотиніб Зентіва і інгібіторів протонної помпи. Наслідки одночасного застосування ерлотинібу з антагоністами H<sub>2</sub>-рецепторів і антацидів невідомі, однак можливе зменшення біодоступності. Тому слід уникати одночасного застосування (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі необхідності терапії антацидними засобами під час застосування препарату Ерлотиніб Зентіва ці лікарські засоби слід приймати щонайменше за 4 години до або через 2 години після прийому добової дози препарату.

Таблетки містять лактозу, тому їх не слід застосовувати пацієнтам з такими рідкісними спадковими проблемами, як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або мальабсорбція глюкози-галактози.

Одна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 100 мг містить 69,21 мг лактози моногідрату.

Одна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 150 мг містить 103,82 мг лактози моногідрату.

#### *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» при наявності такої.



*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність

Немає достатніх даних щодо застосування ерлотинібу у вагітних жінок. Дослідження на тваринах продемонстрували відсутність ознак тератогенної дії або пологових аномалій. Однак не можна виключити ймовірність негативного впливу на вагітність, оскільки під час досліджень на тваринах спостерігався підвищений рівень ембріофетальної летальності. Потенційний ризик для людини невідомий. Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати уникати вагітності та застосовувати надійні методи контрацепції під час лікування препаратом Ерлотиніб Зентіва щонайменше протягом 2 тижнів після завершення лікування. Лікування вагітних слід продовжувати лише тоді, коли очікувана користь для матері переважає потенційний ризик для плода.

#### Період годування груддю

Невідомо, чи екскретується ерлотиніб у грудне молоко людини. Дослідження впливу препарату Ерлотиніб Зентіва на вироблення молока або наявність препарату в грудному молоці не проводилися. Оскільки потенційна шкода для немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, невідома, матерям слід поради уникати грудного вигодовування під час лікування препаратом Ерлотиніб Зентіва та протягом щонайменше 2 тижнів після отримання останньої дози.

#### Фертильність

Дослідження на тваринах свідчать про відсутність порушення фертильності. Однак не можна виключити можливості небажаного впливу на фертильність, оскільки в дослідженнях на тваринах був показаний вплив на репродуктивні показники. Потенційний ризик для людини невідомий.

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

Дослідження впливу на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами не проводилися, проте застосування ерлотинібу не асоціюється із порушеннями розумової діяльності.

#### ***Спосіб застосування та дози.***

Лікування ерлотинібом повинен проводити лікар, який має досвід застосування протиракової терапії.

#### НДКРЛ

Необхідно провести аналіз на мутації рецепторів епідермального фактора росту (EGFR) (див. розділ «Показання»).

Рекомендована доза препарату становить 150 мг 1 раз на добу щонайменше за 1 годину до або через 2 години після вживання їжі.

#### Рак підшлункової залози

Рекомендована доза препарату становить 100 мг 1 раз на добу щонайменше за 1 годину до або через 2 години після вживання їжі у комбінації з гемцитабіном (див. також інструкцію для медичного застосування гемцитабіну, показання – рак підшлункової залози).

Якщо у пацієнта протягом перших 4-8 тижнів лікування не з'являються висипання, слід розглянути питання щодо подальшої терапії препаратом (див. розділ «Фармакодинаміка»).

При необхідності корекції дози, дозу препарату слід зменшувати поетапно по 50 мг (див. розділ «Особливості застосування»). При одночасному застосуванні субстратів і модуляторів СYP3A4 може виникнути необхідність корекції дози (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Порушення функції печінки

Ерлотиніб елімінується шляхом печінкового метаболізму та виводиться з жовчю. Хоча експозиція ерлотинібу була подібною у пацієнтів із порушеннями функції печінки середнього ступеня тяжкості (7–9 балів за шкалою Чайлда–П'ю) та пацієнтів із нормальною функцією печінки, необхідно проявляти обережність при застосуванні препарату у пацієнтів

з печінковою недостатністю. При виникненні тяжких побічних реакцій дозу препарату необхідно зменшити чи перервати лікування. Безпека та ефективність застосування ерлотинібу хворим із тяжкою печінковою недостатністю (АСТ/СГОТ (аспартатамінотрансфераза/сироваткова глутамінова оксалоацетинова трансаміназа) та АЛТ/СГПТ (аланінамінотрансфераза/сироваткова глутамінова пірвіноградна трансаміназа)  $> 5 \times$  верхньої межі норми (ВМН)) не вивчалися. Не рекомендується застосовувати препарат Ерлотиніб Зентіва пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки (див. розділ «Фармакокінетика»).

#### Порушення функції нирок

Безпека та ефективність застосування препарату пацієнтам із порушеннями функції нирок не вивчалися (концентрація креатиніну сироватки у 1,5 раза більше верхньої межі норми (ВМН)). З огляду на фармакокінетичні дані корекція дози пацієнтам з нирковою недостатністю легкого і середнього ступеня тяжкості не є необхідною (див. розділ «Фармакокінетика»). Застосовувати препарат Ерлотиніб Зентіва не рекомендується пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю.

#### Застосування пацієнтами, які палять

Було показано, що паління знижує експозицію ерлотинібу на 50-60 %. Максимально переносима доза препарату Ерлотиніб Зентіва для хворих з НДКРЛ, які палять на даний час, становить 300 мг. Для дози 300 мг не було продемонстровано покращеної ефективності у другій лінії лікування після неефективності хіміотерапії порівняно з рекомендованою дозою 150 мг у пацієнтів, які продовжують палити. Дані з безпеки були порівнянними для доз 300 та 150 мг, однак у пацієнтів, які отримували вищу дозу ерлотинібу, спостерігалось чисельне підвищення частоти висипання, інтерстиційного захворювання легень та діареї. Особам, які продовжують палити, рекомендується припинити паління (див. розділи «Фармакокінетика», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування»).

#### *Діти.*

Безпека та ефективність застосування ерлотинібу за зареєстрованими показаннями пацієнтам віком до 18 років не встановлені. Застосування препарату Ерлотиніб Зентіва дітям не рекомендується.

#### ***Передозування.***

##### Симптоми

Одноразовий пероральний прийом препарату Ерлотиніб Зентіва у дозах до 1000 мг здоровими добровольцями та до 1600 мг пацієнтами з раком переносився задовільно. Переносимість багаторазового прийому препарату 2 рази на добу у дозі 200 мг у здорових добровольців погіршувалася лише після кількох днів приймання. Згідно з даними цих досліджень, у разі перевищення рекомендованої дози можливі тяжкі побічні реакції: діарея, висипання та, ймовірно, підвищення рівня печінкових амінотрансaminaз.

##### Лікування

При підозрі на передозування лікування препаратом Ерлотиніб Зентіва припиняють і проводять симптоматичну терапію.

#### ***Побічні реакції.***

Оцінка безпеки застосування препарату Ерлотиніб Зентіва ґрунтується на даних, отриманих від більше ніж 1500 пацієнтів, які отримали лікування щонайменше однією дозою препарату Ерлотиніб Зентіва у режимі монотерапії (150 мг), та більш ніж 300 пацієнтів, які отримували препарат Ерлотиніб Зентіва у дозі 100 або 150 мг у комбінації з гемцитабіном.

Інформація про поширеність побічних реакцій за даними клінічних досліджень застосування препарату Ерлотиніб Зентіва як монотерапії або у комбінації з хіміотерапією наведена нижче за ступенями, визначеними згідно із «Загальними токсикологічними критеріями» Національного інституту раку (NCI-CTC). Зареєстровані побічні реакції – це ті побічні

реакції, які виникали з частотою щонайменше 10 % (у групі застосування препарату Ерлотиніб Зентіва) та частіше ( $\geq 3$  %) у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Ерлотиніб Зентіва, ніж у групі порівняння.

Побічні реакції, які виникали в клінічних дослідженнях (див. нижче), наведено за класами систем органів (класифікація MedDRA). Критерії, які використано для визначення частоти побічних реакцій: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ).

У кожній групі за частотою побічні реакції представлено у порядку зменшення серйозності.

Недрібноклітинний рак легень (застосування препарату Ерлотиніб Зентіва у режимі монотерапії)

Перша лінія лікування пацієнтів з мутаціями EGFR

У відкритому рандомізованому дослідженні III фази (ML20650) за участю 154 пацієнтів безпека застосування препарату Ерлотиніб Зентіва у першій лінії лікування пацієнтів з НДРЛ та наявністю мутацій, що активують EGFR, була оцінена у 75 пацієнтів; нових сигналів щодо безпеки у цих пацієнтів не спостерігалось.

Найчастішими побічними реакціями у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Ерлотиніб Зентіва у дослідженні ML20650, були висипання і діарея (будь-якого ступеня, 80 % та 57 % відповідно), більшість із яких були 1/2 ступеня тяжкості і не вимагали втручання. Висипання і діарея 3 ступеня тяжкості спостерігалися у 9 % і 4 % пацієнтів відповідно. Висипання і діарея 4 ступеня тяжкості не спостерігалися. Висипання і діарея призвели до припинення терапії у 1 % пацієнтів. Корекція дози (переривання терапії або зниження дози) у зв'язку з висипанням та діареєю була потрібна 11 % та 7 % пацієнтів відповідно.

Підтримуюче лікування

У двох інших подвійно сліпих, рандомізованих, плацебо-контрольованих дослідженнях III фази VO18192 (SATURN) і VO25460 (IUNO) препарат Ерлотиніб Зентіва застосовували як підтримуючу терапію після хіміотерапії першої лінії. Ці дослідження проводилися за участю загалом 1532 пацієнтів із поширеним, рецидивуючим або метастатичним НДКРЛ після стандартної хіміотерапії першої лінії на основі препаратів платини. Нових сигналів щодо безпеки ідентифіковано не було.

Найчастішими побічними реакціями, що спостерігалися у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Ерлотиніб Зентіва у дослідженнях VO18192 і VO25460, були висипання (VO18192: усіх ступенів – 49,2 %, ступеня 3 – 6 %; VO25460: усіх ступенів – 39,4 %, ступеня 3 – 5 %) та діарея (VO18192: усіх ступенів – 20,3 %, ступеня 3 – 1,8 %; VO25460: усіх ступенів – 24,2 %, ступеня 3 – 2,5 %). Випадків висипань та діареї 4 ступеня тяжкості не спостерігали в жодному із цих досліджень. Висипання і діарея призвели до дострокового припинення терапії препаратом Ерлотиніб Зентіва у 1 % та  $< 1$  % пацієнтів відповідно у дослідженні VO18192, при цьому в дослідженні VO25460 не спостерігали передчасного припинення лікування препаратом Ерлотиніб Зентіва у зв'язку з висипанням чи діареєю. Корекція дози (переривання терапії або зниження дози) у зв'язку з висипанням та діареєю була необхідна 8,3 % та 3 % пацієнтів відповідно у дослідженні VO18192 та 5,6 % і 2,8 % пацієнтів відповідно у дослідженні VO25460.

Друга та інші лінії лікування

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні BR.21 (препарат Ерлотиніб Зентіва застосовувався у другій лінії терапії) найчастішими побічними реакціями були висипання (75 %) і діарея (54 %), більшість із яких були 1 і 2 ступеня тяжкості і минали без втручання. Висипання і діарея 3/4 ступеня тяжкості спостерігалися відповідно у 9 % і 6 % пацієнтів із НДКРЛ, які одержували препарат Ерлотиніб Зентіва, і кожна з цих реакцій зумовила вибуття з дослідження 1 % пацієнтів і корекції дози у 6 % та 1 % пацієнтів відповідно. У дослідженні BR.21 середній час до виникнення висипань становив 8 днів, до початку діареї – 12 днів.

Висипання виникали у вигляді еритематозних та папулопустульозних висипань легкого чи середнього ступеня тяжкості, що виникали або посилювалися на ділянках шкіри, відкритих для сонячного опромінення. Пацієнтам, які бувають на відкритому сонці, рекомендується носити захисний одяг та/або застосовувати сонцезахисні засоби (наприклад, мінераловмісні).

Загалом висипання виникали у вигляді еритематозних та папулопустульозних висипань легкого чи середнього ступеня тяжкості, що виникали або посилювалися на ділянках шкіри, відкритих для сонячного опромінення. Пацієнтам, які бувають на відкритому сонці, рекомендується носити захисний одяг та/або застосовувати сонцезахисні засоби (наприклад, мінераловмісні).

Рак підшлункової залози (одночасне застосування препарату Ерлотиніб Зентіва із гемцитабіном)

Найчастішими побічними реакціями в базовому дослідженні РА.3 за участю пацієнтів з раком підшлункової залози, які отримували препарат Ерлотиніб Зентіва в дозі 100 мг у комбінації з гемцитабіном, були втомлюваність, висипання та діарея. У групі препарату Ерлотиніб Зентіва з гемцитабіном висипання і діарея 3/4 ступенів тяжкості виникали у 5 % пацієнтів. Медіана часу до виникнення висипань становила 10 днів, до початку діареї – 15 днів, кожне з яких вимагало зменшення дози у 2 % пацієнтів та дострокове вибуття з дослідження – до 1 % пацієнтів, які отримували препарат Ерлотиніб Зентіва у комбінації з гемцитабіном.

Нижче наведено побічні реакції, які виникали у  $\geq 10$  % пацієнтів у дослідженнях BR.21 (лікування препаратом Ерлотиніб Зентіва) та РА.3 (комбіноване лікування Ерлотиніб Зентіва плюс гемцитабін), та побічні реакції, які виникали частіше ( $\geq 3$  %), ніж у групі плацебо, в дослідженнях BR.21 (лікування препаратом Ерлотиніб Зентіва) та РА.3 (комбіноване лікування Ерлотиніб Зентіва плюс гемцитабін).

Ступінь за критеріями NCI-CTC	Ерлотиніб Зентіва (BR.21) N = 485			Ерлотиніб Зентіва (РА.3) N = 259			Категорія частоти з найбільшою поширеністю
	Будь-який ступінь	3	4	Будь-який ступінь	3	4	
Термін MedDRA, якому надавалася перевага	%	%	%	%	%	%	
<i>Інфекції та інвазії</i> Інфекції*	24	4	0	31	3	<1	дуже часто
<i>З боку обміну речовин, метаболізму</i> Анорексія Зниження маси тіла	52 -	8 -	1 -	- 39	- 2	- 0	дуже часто дуже часто
<i>З боку органів зору</i> Сухий кератокон'юнктивіт Кон'юнктивіт	12 12	0 <1	0 0	- -	- -	- -	дуже часто дуже часто
<i>Психічні розлади</i> Депресія	-	-	-	19	2	0	дуже часто
<i>З боку нервової системи</i> Нейропатія Головний біль	- -	- -	- -	13 15	1 <1	<1 0	дуже часто дуже часто
<i>З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння</i> Задишка Кашель	41 33	17 4	11 0	- 16	- 0	- 0	дуже часто дуже часто
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i> Діарея** Нудота Блювання Стоматит Біль у животі	54 33 23 17 11	6 3 2 <1 2	<1 0 <1 0 <1	48 - - 22 -	5 - - <1 -	<1 - - 0 -	дуже часто дуже часто дуже часто дуже часто дуже часто

Диспепсія	-	-	-	17	<1	0	дуже часто
Метеоризм	-	-	-	13	0	0	дуже часто
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>							
Висипання***	75	8	<1	69	5	0	дуже часто
Свербіж	13	<1	0	-	-	-	дуже часто
Сухість шкіри	12	0	0	-	-	-	дуже часто
Алопеція	-	-	-	14	0	0	дуже часто
<i>Загальні розлади та порушення у місці введення</i>							
Втомлюваність	52	14	4	73	14	2	дуже часто
Гарячка	-	-	-	36	3	0	дуже часто
Озноб	-	-	-	12	0	0	дуже часто

\*Тяжкі інфекції, з нейтропенією чи без неї, включають пневмонію, сепсис та запалення підшкірної клітковини.

\*\* Може призвести до дегідратації, гіпокаліємії та ниркової недостатності.

\*\*\* Висипання включають акнеформний дерматит.

– Відповідає відсотку, нижче зазначеного порога.

Нижче наведено інші побічні реакції, у тому числі й ті, що спостерігалися в інших клінічних дослідженнях, за категорією частоти.

Система організму	Дуже часто (≥1/10)	Часто (від ≥1/100 до <1/10)	Нечасто (від ≥1/1000 до <1/100)	Рідко (від ≥1/10 000 до <1/1000)	Дуже рідко (<1/10 000)
З боку органів зору		кератит кон'юнктивіт <sup>1</sup>	зміни з боку вій <sup>2</sup>		перфорація рогівки звирозкування рогівки увеїт
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння		носова кровотеча	інтерстиціальне захворювання легень (ІЗЛ) <sup>3</sup>		
З боку шлунково-кишкового тракту	діарея <sup>7</sup>	шлунково-кишкова кровотеча <sup>4,7</sup>	перфорація шлунково-кишкового тракту <sup>7</sup>		
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	відхилення результатів функціональних печінкових тестів <sup>5</sup>			печінкова недостатність <sup>6</sup>	
З боку шкіри та підшкірної клітковини	висипання	алопеція сухість шкіри <sup>1</sup> пароніхія фолікуліт акне/ акнеформний дерматит тріщини шкіри	гірсутизм зміни з боку брів ламкість та втрата нігтів реакції з боку шкіри легкого ступеня тяжкості, такі як гіперпігментація	синдром долонно-підшовної еритро-дизестезії	синдром Стівенса–Джонсона/ токсичний епідермальний некроліз <sup>7</sup>
З боку нирок та сечовивідних шляхів		ниркова недостатність <sup>1</sup>	нефрит <sup>1</sup> протеїнурія <sup>1</sup>		

<sup>1</sup> У клінічному дослідженні РА.3.

<sup>2</sup> У тому числі вrostання вій, надмірний ріст та потовщення вій.

<sup>3</sup> У тому числі летальні випадки у пацієнтів, які отримували препарат Ерлотиніб Зентіва для лікування НДКРЛ або інших поширених солідних пухлин (див. розділ «Особливості застосування»). З більшою частотою спостерігалися у пацієнтів в Японії (див. розділ «Особливості застосування»).

<sup>4</sup> У клінічних дослідженнях у деяких випадках асоціювалося із супутнім застосуванням варфарину і в деяких випадках – із супутнім застосуванням НПЗП (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

<sup>5</sup> У тому числі підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та білірубину. Це було дуже поширеним у клінічному дослідженні РА.3 та поширеним у клінічному дослідженні BR.21. В основному випадки були легкого або помірного ступеня тяжкості, транзиторними за характером або пов'язані з метастазами в печінку.

<sup>6</sup> У тому числі летальні випадки. Фактори, що ускладнювали інтерпретацію, включали фонові захворювання печінки або одночасне застосування гепатотоксичних лікарських засобів (див. розділ «Особливості застосування»).

<sup>7</sup> У тому числі летальні випадки (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Важливо повідомляти про можливі побічні реакції після дозволу лікарського засобу.

Це дозволяє проводити постійний контроль балансу користі та ризику лікарського засобу.

У разі виникнення небажаних проявів, побічних реакцій або у разі відсутності терапевтичної дії необхідно повідомити за адресою ТОВ «ЗЕНТИВА УКРАЇНА», 02660, м. Київ, Броварський проспект, 5 «И», тел./факс: +38 044 517-75-00, електронна адреса [PV-Ukraine@zentiva.com](mailto:PV-Ukraine@zentiva.com)

**Термін придатності.** 4 роки.

#### **Умови зберігання.**

Не потребує спеціальних умов зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. По 3 блістери у картонній пачці разом з інструкцією для медичного застосування.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Виробник.**

РЕМЕДІКА ЛТД.

#### **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Ахарнон Стр., Лімассол Промислова зона, Будівля 1 – головна, Будівля 2 – пеніциліни, Будівля 4 – цефалоспорины, Будівля 5 – горм.& корт., Будівля 10 – антинеопластичні, імунomodulatory, Лімассол, Кіпр, 3056, Кіпр.

**Дата останнього перегляду.**