

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЕРЛОТИНІБ-ВІСТА
(ERLOTINIB-VISTA)

Склад:

діюча речовина: erlotinib;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить ерлотинібу гідрохлорид 27,32 мг, що еквівалентно ерлотинібу 25 мг або ерлотинібу гідрохлорид 109,27 мг, що еквівалентно ерлотинібу 100 мг, або ерлотинібу гідрохлорид 163,90 мг, що еквівалентно 150 мг ерлотинібу;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; натрію крохмальгліколят (тип А); магнію стеарат;

плівкова оболонка: спирт полівініловий, титану діоксид (Е 171), макрогол, тальк, метакрилатний сополімер (тип А), натрію гідрокарбонат.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 25 мг: круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від білого до жовтуватого кольору, з гравіюванням «25» на одному боці;

таблетки 100 мг: круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від білого до жовтуватого кольору, з гравіюванням «100» на одному боці;

таблетки 150 мг: круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від білого до жовтуватого кольору, з гравіюванням «150» на одному боці.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Ерлотиніб. Код АТХ L01E B02.

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/загибелі клітин. EGFR-активуючі мутації 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 досягається приблизно через 4 години після перорального прийому. Дослідження з участю здорових добровольців дозволило оцінити абсолютну біодоступність лікарського засобу, 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 пухлинні тканини людини. У дослідженні з участю 4 пацієнтів (3 з недрібноклітинним раком легень [НДКРЛ] та 1 з раком гортані), які приймали ерлотиніб у дозі 150 мг на добу, зразки пухлини, отримані під час операції на 9-й день лікування, містили у тканині ерлотиніб в середньому у 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 присутні 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 становить близько 95 %. Ерлотиніб зв'язується з сироватковим альбуміном та альфа-1-кислим глікопротеїном (AAG).

Метаболізм.

Ерлотиніб метаболізується у печінці під впливом печінкових цитохромів системи цитохрому, головним чином з участю ферментів CYP3A4, меншою мірою – CYP1A2. Позапечінковий метаболізм ерлотинібу відбувається під впливом CYP3A4 у тонкому кишечнику, CYP1A1 у легенях та CYP1B1 у пухлинній тканині також можуть бути задіяні у метаболічному кліренсі ерлотинібу. Метаболізм відбувається трьома шляхами: 1) О-диметилування одного або обох бічних ланцюгів з подальшим окисленням 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 О-деметилування одного з бічних ланцюгів, є порівнянними з ерлотинібом за активністю у доклінічних *in vitro* аналізах та на *in vivo* моделях пухлин. Вони присутні 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 з участю 591 пацієнта при застосуванні ерлотинібу як монотерапії показав, що середній уявний кліренс становить 4,47 л/год 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 білірубину в сироватці крові, альфа-1-кислого глікопротеїну (AAG) та паління на даний час. Зниження кліренсу ерлотинібу відзначено при підвищенні концентрації загального білірубину і альфа-1-кислого глікопротеїну. Клінічне значення цього явища невідоме. Однак у курців спостерігається прискорений кліренс ерлотинібу, що було підтверджено в ході фармакокінетичного дослідження застосування одноразової дози ерлотинібу 150 мг пацієнтам, які не палять, і курцям, які палять на даний час. Середнє геометричне максимальної концентрації 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, з 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 з недрібноклітинним раком легень, 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 з участю пацієнтів з НДКРЛ, які палили під час дослідження, фармакокінетичний аналіз у рівноважному стані показав дозопропорційне зростання експозиції ерлотинібу після збільшення дози 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 «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Враховуючи результати фармакокінетичних досліджень, тим, хто палить, рекомендується припинити палити під час застосування ерлотинібу, оскільки можливе зменшення плазматичної концентрації лікарського засобу.

За даними популяційного фармакокінетичного аналізу, у присутності опіоїдних препаратів експозиція ерлотинібу збільшувалася приблизно на 11 %.

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

Діти.

Спеціальні дослідження з участю дітей не проводили.

Пацієнти літнього віку.

Спеціальні дослідження з участю пацієнтів літнього віку не проводили.

Порушення функції печінки.

Кліренс ерлотинібу відбувається в основному через печінку. У пацієнтів з солідними пухлинами та помірним порушенням функції печінки (оцінка 7-9 балів за шкалою Чайлда-П'ю) середні геометричні значення AUC_{0-t} та C_{max} ерлотинібу становили 27000 нг•год/мл та 805 нг/мл відповідно порівняно з 29300 нг•год/мл та 1090 нг/мл у пацієнтів з нормальною функцією печінки, в тому числі у пацієнтів з первинним раком печінки або печінковими метастазами. Хоча C_{max} була статистично значуще нижчою у пацієнтів з помірним порушенням функції печінки, ця відмінність не вважається клінічно значущою. Немає даних стосовно впливу тяжкої дисфункції печінки на фармакокінетику ерлотинібу. У ході 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 з сечею. У ході популяційного фармакокінетичного аналізу клінічно значущий 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.

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

Лікарський засіб Ерлотиніб-Віста також показаний для переведення на підтримуюче лікування пацієнтів із місцево поширеним або метастатичним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ) з EGFR-активуючими мутаціями і стабільним перебігом захворювання після хіміотерапії першої лінії.

Лікування місцевопоширеного або метастатичного недрібноклітинного раку легень після неефективного проведення щонайменше однієї попередньої схеми хіміотерапії. Пацієнтам із

пухлинами без EGFR-активуючих мутацій препарат Ерлотиніб-Віста показаний, коли інші варіанти лікування не підходять для застосування.

При призначенні лікарського засобу Ерлотиніб-Віста 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-Віста слід враховувати фактори, пов'язані з пролонгованою виживаністю.

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

Протипоказання.

Гіперчутливість до ерлотинібу або до будь-якого компонента лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії проводили лише з участю дорослих пацієнтів.

Ерлотиніб та інші субстрати CYP.

Ерлотиніб є потужним інгібітором CYP1A1 і помірним потужним 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, помірно потужним інгібітором CYP1A2, експозиція ерлотинібу (AUC) збільшується на 39 %, а максимальна концентрація ($C_{\max}$) статистично достовірно не змінювалася. Подібним чином експозиція (AUC) активних метаболітів 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 або потужними інгібіторами CYP1A2 (наприклад, флувоксаміном). Якщо спостерігаються побічні реакції, пов'язані з ерлотинібом, дозу лікарського засобу можна зменшити.

Попереднє лікування чи супутнє застосування ерлотинібу не призводило до зміни кліренсу прототипових субстратів CYP3A4 - мідазоламу та еритроміцину. Однак відзначалося зниження біодоступності при пероральному прийомі мідазоламу до 24 %. В ході іншого клінічного дослідження було доведено, що ерлотиніб не впливає на фармакокінетику субстрату CYP3A4/2C8 паклітакселу при одночасному застосуванні. У зв'язку з цим значущі взаємодії з кліренсом інших субстратів CYP3A4 малоімовірні. Інгібування глюкуронізації може спричиняти взаємодії з лікарськими засобами, що є субстратами UGT1A1 та виводяться лише за допомогою цього метаболічного шляху. Пацієнтам з низьким рівнем експресії UGT1A1 або генетично зумовленими розладами глюкуронізації (наприклад, синдром Жильбера), можливе збільшення концентрації білірубину в сироватці крові, тому їх лікування вимагає обережності.

Ерлотиніб метаболізується у печінці з участю печінкових цитохромів, переважно ферментів CYP3A4, меншою мірою – CYP1A2. Позапечінковий метаболізм з участю CYP3A4 у 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 двічі на добу протягом 5 днів) - потужним інгібітором CYP3A4 – призвело до зростання експозиції ерлотинібу (на 86 % AUC і на 69 % $C_{\max}$). Необхідно бути обережними при призначенні лікарського засобу Ерлотиніб-Віста з

потужними інгібіторами CYP3A4, зокрема протигрибковими засобами азолового ряду (кетоконазол, ітраконазол, вориконазол), інгібіторами протеази, еритроміцином, кларитроміцином. У разі розвитку токсичності необхідно зменшити дозу препарату Ерлотиніб-Віста.

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 - призводило до зниження медіани AUC ерлотинібу на 69 %. За умови одночасного введення рифампіцину з одноразовою дозою 450 мг ерлотинібу середня експозиція ерлотинібу (AUC) становить 57,5 % такої після одноразового прийому ерлотинібу в дозі 150 мг при відсутності терапії рифампіцином. Слід уникати одночасного застосування препарату Ерлотиніб-Віста та індукторів CYP3A4. Пацієнтам, які потребують супутнього лікування ерлотинібом і потужним індуктором CYP3A4 (таким, як рифампіцин), слід розглянути підвищення дози лікарського засобу Ерлотиніб-Віста до 300 мг при ретельному спостереженні за станом пацієнта (у тому числі за функцією нирок, печінки і рівнем електролітів сироватки крові). При добрій переносимості протягом більше 2 тижнів дозу препарату Ерлотиніб-Віста 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 ерлотинібу та статинів може підвищуватися ризик виникнення статиніндукованої міопатії, у тому числі рабдоміолізу, що спостерігається рідко.

Ерлотиніб та пацієнти, які палять.

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

Ерлотиніб та інгібітори Р-глікопротеїну.

Ерлотиніб є субстратом для транспортера діючих речовин Р-глікопротеїну. Одночасне застосування ерлотинібу та інгібіторів Р-глікопротеїну (наприклад циклоспорину і верапамілу) може призвести до порушення розподілу та/або виведення ерлотинібу. Наслідки такої взаємодії, зокрема для центральної нервової системи, 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, можуть впливати на розчинність ерлотинібу і його біодоступність. При одночасному застосуванні ерлотинібу з омепразолом, інгібітором протонної помпи, експозиція ерлотинібу (AUC) і максимальна його

концентрація ($C_{\max}$) зменшувалися на 46 % та 61 % відповідно. При цьому $T_{\max}$ чи 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. Малоімовірно, що збільшення дози ерлотинібу при одночасному прийомі з подібними лікарськими засобами може компенсувати зниження його експозиції. Однак у тих випадках, коли ерлотиніб призначали 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 вивчали, однак можливе порушення всмоктування ерлотинібу, що може призвести до зниження рівня ерлотинібу у плазмі крові. Отже, комбінацій ерлотинібу з інгібіторами протонної помпи слід уникати. У разі необхідності терапії антацидними засобами під час застосування ерлотинібу ці лікарські засоби слід приймати щонайменше за 4 години до або через 2 години після прийому добової дози ерлотинібу. Якщо призначати ранітин, його прийом необхідно чергувати з прийомом ерлотинібу: лікарський засіб слід приймати щонайменше за 2 години до або через 10 годин після прийому ранітидину.

Ерлотиніб та гемцитабін.

У ході дослідження Ib фази не було виявлено ні суттєвого впливу гемцитабіну на фармакокінетику ерлотинібу, ні ерлотинібу на фармакокінетику гемцитабіну.

Ерлотиніб та карбоплатин/паклітаксел.

Ерлотиніб збільшує концентрацію платини у 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 %, проте це не має клінічного значення. У клінічній практиці можливі інші супутні фактори, що зумовлюють зростання експозиції карбоплатину, такі як порушення функції нирок. Значущого впливу карбоплатину або паклітакселу на фармакокінетику ерлотинібу не спостерігалось.

Ерлотиніб та капецитабін.

Капецитабін може зумовлювати збільшення концентрацій ерлотинібу. Після прийому ерлотинібу у комбінації з капецитабіном відзначалося статистично значуще збільшення AUC ерлотинібу та граничне 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 лікарського засобу Ерлотиніб-Віста як першої лінії або як 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 зі зразка тканини або вільно циркулюючої ДНК (вц-ДНК) зі зразка крові (плазми).

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

Застосування пацієнтам, які палять.

Курцям потрібно радити припинити палити, оскільки концентрація ерлотинібу у плазмі крові у курців знижена порівняно з такою у пацієнтів, які не палять. Ступінь зниження концентрації

ерлотинібу в плазмі крові, вірогідно, є клінічно значущим (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фармакокінетика»).

Інтерстиціальне захворювання легень.

Випадки явищ інтерстиціального захворювання легень (ІЗЛ-подібні явища), включаючи ІЗЛ із летальним наслідком, нечасто спостерігалось у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень, раком підшлункової залози або іншими поширеними солідними пухлинами, які отримували ерлотиніб. У базовому дослідженні BR.21 у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень, які отримували плацебо або ерлотиніб, частота ІЗЛ становила 0,8 % у кожній групі. За даними метааналізу рандомізованих контрольованих клінічних досліджень НДКРЛ (за винятком 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 ерлотинібу та 0,4 % у контрольних групах. У дослідженні раку підшлункової залози при застосуванні у комбінації з гемцитабіном частота випадків ІЗЛ-подібних явищ у пацієнтів з раком підшлункової залози, які отримували ерлотиніб і гемцитабін, становила 2,5 % порівняно з 0,4 % у групі пацієнтів, які отримували гемцитабін та плацебо. Повідомлені діагнози у пацієнтів, у яких запідозрили ІЗЛ-подібні явища, включали пневмоніт, променевий 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 ерлотинібом. Часто були наявні спотворені або сприятливі 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 летальності 1,5 %) спостерігається у пацієнтів-учасників досліджень, які проводилися в Японії. У пацієнтів з гострим початком нових та/або прогресуючих симптомів з боку легень незрозумілого походження (задишка, кашель і гарячка) лікування ерлотинібом 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 слід відмінити застосування ерлотинібу і, якщо потрібно, розпочати необхідне лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Діарея, дегідратація, електролітний дисбаланс і ниркова недостатність.

Діарея (включаючи дуже рідко випадки з летальним наслідком) спостерігалася у близько 50 % пацієнтів, які отримували лікування ерлотинібом. При виникненні тяжкої або помірної діареї необхідно призначити, наприклад, лоперамід. У деяких випадках потрібно зменшити дозу лікарського засобу. В ході клінічних досліджень дозу зменшували поетапно по 50 мг. Зниження дози кроками по 25 мг не вивчали. При тяжкій або стійкій діареї, нудоті, анорексії або блюванні, що супроводжується дегідратацією, застосування препарату Ерлотиніб-Віста слід призупинити і вжити відповідних заходів щодо усунення дегідратації (див. розділ «Побічні реакції»). Зрідка повідомляли про випадки гіпокаліємії і ниркової недостатності (в тому числі з летальними наслідками). У деяких випадках дегідратація була зумовлена діареєю, блюванням та/або анорексією, тоді як в інших випадках інтерпретація була ускладнена супутньою хіміотерапією. У більш тяжких або стійких випадках діареї або випадках, що призводять до дегідратації, особливо в групах пацієнтів з обтяжливими факторами ризику (одночасне застосування інших лікарських засобів, наявність симптомів або захворювань, або інших факторів схильності, у тому числі літній вік), лікування препаратом Ерлотиніб-Віста слід перервати і вжити відповідних заходів щодо інтенсивної внутрішньовенної регідратації пацієнтів. У пацієнтів із ризиком розвитку дегідратації також необхідно моніторувати функцію нирок і рівень електролітів, включаючи калій, у сироватці крові.

Гепатотоксичність

На тлі застосування ерлотинібу повідомляли про серйозні випадки медикаментозного ураження печінки, включаючи гепатит, гострий гепатит та печінкову недостатність (у тому числі летальні випадки). До факторів, що ускладнюють інтерпретацію, належать раніше

існуючі захворювання печінки, супутнє застосування гепатотоксичних лікарських засобів. Під час лікування ерлотинібом рекомендується проводити періодичний контроль функції печінки. Необхідно збільшити частоту моніторингу функції печінки пацієнтам з уже існуючою печінковою недостатністю або обструкцією жовчних шляхів. Пацієнтам, які повідомляють про можливі симптоми, слід провести невідкладну клінічну оцінку та вимірювання показників функції печінки.

За наявності виражених змін з боку печінкової функції лікування препаратом Ерлотиніб-Віста слід призупинити (див. розділ «Побічні реакції»). Застосування препарату Ерлотиніб-Віста не рекомендується пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки.

Шлунково-кишкові перфорації.

Пацієнти, які приймають лікарський засіб Ерлотиніб-Віста, 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 пацієнти з пептичною виразкою або дивертикулярною хворобою в анамнезі. При виникненні шлунково-кишкової перфорації лікування препаратом Ерлотиніб-Віста слід відмінити остаточно (див. розділ «Побічні реакції»).

Бульозні та ексфоліативні ураження шкіри.

На тлі застосування ерлотинібу спостерігалися 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 таких бульозних, пухирцевих та ексфоліативних уражень шкіри лікування препаратом Ерлотиніб-Віста тимчасово відмінюють або припиняють. Пацієнтам з 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, слезотеча, світлочутливість, затуманення зору, біль та/або почервоніння очей, слід негайно направити на консультацію до офтальмолога. При підтвердженні діагнозу виразкового кератиту лікування ерлотинібом слід відмінити тимчасово або остаточно. При встановленні діагнозу кератит слід ретельно зважити користь та ризик продовження лікування препаратом Ерлотиніб-Віста. Пацієнтам з кератитом, виразковим кератитом або тяжкою сухістю очей в анамнезі ерлотиніб 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 ерлотинібу 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-Віста 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 шлунково-кишкового тракту (ШКТ), наприклад, інгібітори протонної помпи, антагоністи H₂-рецепторів, антациди, можуть впливати на розчинність ерлотинібу і, відповідно, його біодоступність. Малоймовірно, що збільшення дози ерлотинібу при одночасному прийомі цих засобів може компенсувати зниження його експозиції. Слід уникати одночасного прийому лікарського засобу Ерлотиніб-Віста і інгібіторів протонної помпи. Наслідки одночасного застосування ерлотинібу з антагоністами H₂-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 препаратом Ерлотиніб-Віста ці лікарські засоби слід приймати щонайменше за 4 години до або через 2 години після прийому добової дози лікарського засобу Ерлотиніб-Віста.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Лікарський засіб Ерлотиніб-Віста, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг, 100 мг, 150 мг містить лактозу.

Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, необхідно проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Лікарський засіб Ерлотиніб-Віста, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг, 100 мг містить менше 1 ммоль (менше ніж 23 мг) натрію в одній таблетці, тобто практично вільний від натрію.

Лікарський засіб Ерлотиніб-Віста, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг містить 25,20 мг натрію.

Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Немає достатніх даних щодо застосування ерлотинібу вагітним жінкам. Дослідження на тваринах продемонстрували відсутність ознак тератогенної дії або пологових аномалій. Однак не можна виключити імовірність негативного впливу на вагітність, оскільки під час досліджень на щурах і кроликах спостерігався підвищений рівень ембріофетальної летальності. Потенційний ризик для людини невідомий.

Жінки дітородного віку

Жінкам репродуктивного віку рекомендується уникати вагітності та застосовувати надійні методи контрацепції під час лікування препаратом Ерлотиніб-Віста щонайменше протягом 2 тижнів після завершення лікування. Лікування вагітної жінки слід продовжувати лише тоді, коли очікувана користь для матері переважає потенційний ризик для плода.

Годування груддю.

Невідомо, чи екскретується ерлотиніб у грудне молоко людини.

Дослідження впливу ерлотинібу на вироблення молока або його присутності в грудному молоці не проводилися. Оскільки потенційна шкода для немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, невідома, жінкам, які годують груддю, на період застосування лікарського засобу та протягом щонайменше 2 тижнів після отримання останньої дози рекомендовано припинити грудне вигодовування.

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 проводили, проте дія ерлотинібу не передбачає порушень розумової діяльності.

Спосіб застосування та дози.

Лікування препаратом Ерлотиніб-Віста повинен проводити лікар, який має досвід застосування протиракової терапії.

Недрібноклітинний рак легень.

Перед початком лікування препаратом Ерлотиніб-Віста пацієнтам з поширеним або метастатичним недрібноклітинним раком легень, які раніше не отримували хіміотерапії, необхідно провести аналіз на мутації рецепторів епідермального фактора росту (EGFR).

Рекомендована доза лікарського засобу Ерлотиніб-Віста становить 150 мг 1 раз на добу за 1 годину до або через 2 години після вживання їжі.

Рак підшлункової залози.

Рекомендована доза лікарського засобу Ерлотиніб-Віста становить 100 мг 1 раз на добу 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 лікарським засобом Ерлотиніб-Віста (див. розділ «Фармакодинаміка»).

При необхідності корекції дози слід зменшувати дозу поетапно по 50 мг (див. розділ «Особливості застосування»). При одночасному застосуванні субстратів і модуляторів CYP3A4 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 приблизно однаковою у пацієнтів з порушенням функції печінки середнього ступеня тяжкості (7-9 балів за шкалою Чайлда-П'ю) порівнювана з такою у пацієнтів з нормальною функцією печінки, необхідно проявляти обережність при застосуванні препарату Ерлотиніб-Віста у пацієнтів з печінковою недостатністю. При виникненні тяжких побічних реакцій дозу лікарського засобу Ерлотиніб-Віста необхідно зменшити або перервати лікування. Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Ерлотиніб-Віста пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю (АСТ/СГОТ (аспартатамінотрансфераза/сироваткова глутамінова оксалоацетинова трансаміназа) та АЛТ/СГПТ (аланінамінотрансфераза/сироваткова глутамінова піровиноградна трансаміназа) >5×верхньої межі норми (ВМН)) не вивчали, тому застосовувати ерлотиніб таким пацієнтам не рекомендується (див. розділ «Фармакокінетика»).

Порушення функції нирок.

Безпеку та ефективність застосування лікарського засобу у пацієнтів з порушенням функції нирок не вивчали (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 ступенів тяжкості не рекомендується (див. розділ «Фармакокінетика»). Застосовувати препарат Ерлотиніб-Віста не рекомендується пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю.

Застосування пацієнтами, які палять.

Паління знижує експозицію ерлотинібу на 50-60 %. Максимально переносима доза препарату Ерлотиніб-Віста для пацієнтів із недрібноклітинним раком легень, які палять, становить 300 мг.

Доза 300 мг не продемонструвала покращення ефективності у другій лінії лікування після неефективної 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 отримують вищу дозу ерлотинібу, спостерігалось суттєве підвищення частоти висипання, інтерстиціального захворювання легень та діареї.

Таким чином особам, які продовжують палити, рекомендується припинити паління (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фармакокінетика»).

Діти.

Безпека та ефективність застосування ерлотинібу пацієнтам віком до 18 років не встановлені за затвердженими показаннями. Застосування лікарського засобу Ерлотиніб-Віста дітям не рекомендується.

Симптоми. Однократне пероральне застосування ерлотинібу в дозах до 1000 мг здоровим добровольцям, та до 1600 мг пацієнтами з раком переносилося задовільно. Переносимість багаторазового прийому лікарського засобу двічі на добу у дозі 200 мг у здорових добровольців погіршувалася лише після кількох днів застосування. Згідно з даними цих досліджень, у разі перевищення рекомендованої дози можливі тяжкі побічні реакції: діарея, висипання та, імовірно, підвищення рівня печінкових трансаміназ.

Лікування. При підозрі на передозування лікування необхідно припинити і проводити симптоматичну терапію.

Передозування.

Симптоми. Однократне пероральне застосування ерлотинібу в дозах до 1000 мг здоровим добровольцям, та до 1600 мг пацієнтами з раком переносилося задовільно. Переносимість багаторазового прийому лікарського засобу двічі на добу у дозі 200 мг у здорових добровольців погіршувалася лише після кількох днів застосування. Згідно з даними цих досліджень, у разі перевищення рекомендованої дози можливі тяжкі побічні реакції: діарея, висипання та, імовірно, підвищення рівня печінкових трансаміназ.

Лікування. При підозрі на передозування лікування необхідно припинити і проводити симптоматичну терапію.

Побічні реакції.

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

Недрібноклітинний рак легень (застосування ерлотинібу у режимі монотерапії).

Перша лінія лікування пацієнтів з мутаціями EGFR.

У відкритому рандомізованому дослідженні III фази (ML20650) з участю 154 пацієнтів безпека ерлотинібу 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 ерлотинібом у дослідженні ML20650, були висипання і діарея, більшість із яких були 1/2 ступеня тяжкості і не вимагали втручання.

Підтримуюче лікування.

У двох інших подвійно сліпих, рандомізованих, плацебо-контрольованих дослідженнях III фази BO18192 (SATURN) і BO25460 (IUNO) ерлотиніб застосовували як підтримуючу терапію після хіміотерапії першої лінії. Ці дослідження проводили з участю загалом 1532 пацієнтів з поширеним, рецидивуючим або метастатичним НДКРЛ після стандартної хіміотерапії першої лінії на основі препаратів платини.

Найчастішими побічними реакціями, що спостерігалися у пацієнтів, які отримували лікування ерлотинібом у дослідженнях BO18192 і BO25460, були висипання та діарея.

Друга та інші лінії лікування.

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні BR.21 (ерлотиніб застосовували у другій лінії терапії) найчастішими побічними реакціями були висипання і діарея, більшість із яких були 1 і 2 ступеня тяжкості і минали без втручання. У дослідженні BR.21 середній час до виникнення висипань становив 8 днів, до початку діареї - 12 днів.

Рак підшлункової залози (одночасне застосування ерлотинібу з гемцитабіном).

Найчастішими побічними реакціями у базовому дослідженні PA.3 з участю пацієнтів з раком підшлункової залози, які отримували ерлотиніб у дозі 100 мг у комбінації з гемцитабіном, були

втомлюваність, висипання та діарея. Медіана часу до виникнення висипань становила 10 днів, до початку діареї - 15 днів.

Таблиця побічних реакцій.

В таблиці 1 зведено побічні реакції, про які повідомлялося при застосуванні ерлотинібу окремо або в комбінації з хіміотерапією під час клінічних випробувань і постмаркетингового спостереження. Побічні реакції розподілені за системами органів згідно з MedDRA [Медичний словник для регуляторної діяльності]. Частота побічних реакцій визначається за такими категоріями: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\,000$), невідомо (неможливо оцінити за наявними даними). У кожній групі частоти побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності.

Таблиця 1. Побічні реакції за результатами клінічних випробувань та постмаркетингового спостереження.

<i>Інфекції та інвазії</i>	
Дуже часто	інфекція*
<i>З боку обміну речовин, метаболізму</i>	
Дуже часто	анорексія, зниження ваги
<i>З боку психіки</i>	
Дуже часто	депресія
<i>З боку нервової системи</i>	
Дуже часто	невропатія, головний біль
<i>З боку органів зору</i>	
Дуже часто	сухий кератокон'юнктивіт
Часто	кератит, кон'юнктивіт
Нечасто	зміни вій*
Дуже рідко	перфорації рогівки, виразки рогівки, увеїт
<i>З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння</i>	
Дуже часто	задишка, кашель
Часто	носова кровотеча
Нечасто	інтерстиціальне захворювання легень*
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>	
Дуже часто	діарея*, нудота, блювання, стоматит, біль у животі, диспепсія, метеоризм
Часто	шлунково-кишкова кровотеча*
Нечасто	шлунково-кишкові перфорації*
Рідко	пневматоз кишок
<i>З боку печінки і жовчовивідних шляхів</i>	
Дуже часто	відхилення показників функції печінки*
Рідко	печінкова недостатність*, гепатит
Невідомо	гострий гепатит
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	
Дуже часто	висип*, свербіж
Часто	алопеція, сухість шкіри, пароніхія, фолікуліт, акне / вугроподібний дерматит, тріщини шкіри
Нечасто	гірсутизм, зміни брів, ламкість і розхитування нігтів, легкі шкірні реакції, такі як гіперпігментація
Рідко	синдром долонно-підшовної еритродізестезії
Дуже рідко	Синдром Стівенса — Джонсона/токсичний епідермальний некроліз*
<i>З боку нирок та сечовидільної системи</i>	
Часто	ниркова недостатність

Нечасто	нефрит, протеїнурія
<i>Загальні розлади та реакції у місці введення</i>	
Дуже часто	втома, лихоманка, озноб

*Додатково див. підрозділ «Опис окремих побічних реакцій» нижче.

Опис окремих побічних реакцій.

Висип.

Висип включає вугроподібний дерматит. Загалом висип проявляється у вигляді легкого або помірного еритематозного та папуло-пустульозного висипу, який може виникати або посилюватися на ділянках, які піддаються впливу сонця. Пацієнтам, які перебувають на сонці, може бути рекомендовано носити захисний одяг та/або використовувати сонцезахисний крем (наприклад, що містить мінерали).

Діарея.

Діарея може призвести до зневоднення, гіпокаліємії та ниркової недостатності. Відомо про летальні випадки (див. розділ «Особливості застосування»).

Таблиця 2. Частота і ступінь тяжкості висипу та діареї, що спостерігалися у клінічних дослідженнях.

Дослідження	Показання	Висип (%)						Діарея (%)					
		Ступінь тяжкості			Вжиті заходи			Ступінь тяжкості			Вжиті заходи		
		всі ступені	3	4	припинення застосування	зміна дози		всі ступені	3	4	припинення застосування	зміна дози	
ML20650	НДКРЛ	80	9	0	1	11		57	4	0	1	7	
BO18192	НДКРЛ	49,2	6,0	0	1	8,3		20,3	1,8	0	< 1	3	
BO25460	НДКРЛ	39,4	5,0	0	0	5,6		24,2	2,5	0	0	2,8	
BR.21	НДКРЛ	75	9		1	6		54	6		1	1	
РА.3	Рак підшлункової залози	-	5		1	2		-	5		1	2	

Інфекція

Це можуть бути важкі інфекції з нейтропенією або без неї, зокрема пневмонія, сепсис і целюліт.

Зміни вій

Зміни включають вrostання вій, надмірний ріст і потовщення вій.

Інтерстиціальна хвороба легень (ІЗЛ)

ІЗЛ включає летальні випадки у пацієнтів, які отримували ерлотиніб для лікування НДКРЛ або інших солідних пухлин, що прогресують. Більш високу частоту спостерігали у пацієнтів у Японії (див. розділ «Особливості застосування»).

Шлунково-кишкова кровотеча

Шлунково-кишкова кровотеча включає летальні наслідки (див. розділ «Особливості застосування»). У клінічних дослідженнях деякі випадки були пов'язані з одночасним застосуванням варфарину, а деякі — із супутнім застосуванням НПЗП (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Перфорації шлунково-кишкового тракту також включають летальні наслідки (див. розділ «Особливості застосування»).

Відхилення показників функції печінки

Відхилення включають підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) і білірубину. Випадки були в основному легкого або середнього ступеня тяжкості, тимчасового характеру або пов'язані з метастазами в печінці.

Печінкова недостатність

Включає летальні випадки. Серед факторів ризику — наявне захворювання печінки або супутній прийом гепатотоксичних лікарських засобів (див. розділ «Особливості застосування»).

Синдром Стівенса — Джонсона/токсичний епідермальний некроліз.

Включає летальні випадки (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності.

4 роки.

Умови зберігання.

Для лікарського засобу не вимагається спеціальних температурних умов зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

10 таблеток по 25 мг або по 100 мг, або по 150 мг у блістері; по 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Ремедіка Лімітед

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

вул. Ахарнон, Лімасол Індастріал Естейт, Лімасол, 3056, Кіпр