

ტარცევა®

ერლოტინიბი

1. აღწერა

1.1 ნამლის თერაპიული/ფარმაკოლოგიური ჯგუფი

ანტინეოპლაზიური პრეპარატი

ATC კოდი L01XE03.

1.2 გამოშვების ფორმა

25 მგ, 100 მგ და 150 მგ შემოგარსული ტაბლეტები.

აპკით დაფარული, თეთრიდან მოყვითალო ფერის მრგვალი, ორმხრივამოზნეფილი ტაბლეტები, სხვადასხვა ფერის ნაბეჭდით, ტაბლეტის დოზის მიხედვით.

ან აპკით დაფარული, თეთრიდან მოყვითალო ფერის მრგვალი, ორმხრივამოზნეფილი ტაბლეტები, ტაბლეტის ერთ მხარეს ამოტვიფრული “T 25, ან T 100, ან T 150” დოზის მიხედვით.

1.3 მიღების გზა

პერორალური

1.4 სტერილობა/რადიაქტიული მდგომარეობა

არ შეესაბამება.

1.5 თვისობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა

აქტიური ნივთიერება: ერლოტინიბი ჰიდროქლორიდი

თითოეული დოზის შემოგარსული ტაბლეტი შეიცავს ერლოტინიბის ჰიდროქლორიდს, რომელიც შეესაბამება 25 მგ, 100 მგ და 150 მგ ერლოტინიბს.

შემავსებლების ჩამონათვალი

ტაბლეტის გული (შიდა ნაწილი)

ლაქტობას მონოჰიდრატი,

Ph. Eur./USP/JP

მიკროკრისტალური ცელულოზა	Ph. Eur./USP/JP
სახამებლის ნატრიუმის გლიკოლატი,	Ph. Eur./USP/JPE
ნატრიუმის ლუარილსულფატი	Ph. Eur./USP/JP
მაგნიუმის სტეარატი	Ph. Eur./USP/JP

ტაბლეტის გარსი

ჰიდროქსიპროპილ ცელულოზა	Ph. Eur./USP/JP
ტიტანის დიოქსიდი	Ph. Eur./USP/JP
პოლიეთილენგლიკოლი	Ph. Eur./NF/JP
ჰიდროქსიპროპილ მეთილცელულოზა,	Ph. Eur./USP/JP

2. კლინიკური მახასიათებლები

2.1 თერაპიული ჩვენებები

არანვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბო:

ტარცევა ნაჩვენებია პირველი რიგის და შემანარჩუნებელი რეჟიმის მკურნალობისათვის ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური არანვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოთი (NSCLC) დაავადებული პაციენტების სამკურნალოდ, რომელთაც აღენიშებათ EGFR- მუტაცია.

ტარცევა ნაჩვენებია იმ პაციენტების სამკურნალოდ, რომელთაც აქვთ ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური არანვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბო (NSCLC), თუ მანამდე ჩატარებული ქიმიოთერაპიული რეჟიმებიდან ერთერთი მაინც წარუმატებელი იყო.

პანკრეასის კიბო:

ტარცევა გემციტაბინთან კომბინაციაში ნაჩვენებია პირველი რიგის მკურნალობის სახით ლოკალურად გავრცელებული, არაოპერაბელური ან მეტასტაზური პანკრეასის კიბოთი დაავადებული პაციენტების სამკურნალოდ.

2.2 დოზირება და მიღების წესი

ზოგადი

არანვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბო:

ტარცევითი პირველი როგის ან შემანარჩუნებელი რეჟიმის მკურნალობის დაწყებამდე იმ პაციენტებს, რომლებსაც აქვთ ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური NSCLC და არ ჩაუტარებიათ ქიმიოთერაპია, უნდა ჩაუტარდეთ გამოკვლევა EGFR მუტაციაზე.

ტარცევას რეკომენდებული დოზაა 150 მგ დღეში ერთჯერ, რომელიც მიღებული უნდა იქნას ჭამაღვ ერთი საათით ადრე მაინც ან ჭამის შემდეგ ორ საათში.

პანკრეასის კიბო:

ტარცევას რეკომენდებული დოზაა 100 მგ დღეში ერთჯერ, რომელიც მიღებული უნდა იქნას ჭამაღვ ერთი საათით ადრე მაინც, ან ჭამის შემდეგ ორ საათში გემციტაბინთან ერთად კომბინაციაში (იხ. გემციტაბინის ინსტრუქცია, აღნიშნული მედიკამენტის მოხმარება პანკრეასის კიბოს ჩვენებით).

2.2.1

დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები

წამალთაშორის ურთიერთქმედება: დოზის შემცირება აუცილებელია, თუ ტარცევა გამოიყენება CYP3A4 -ის სუბსტრატებთან და მოდულატორებთან ერთად (იხ. თავი 2.7 ურთიერთქმედება სხვა მედიკამენტებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები).

თუ აუცილებელია დოზის შემცირება შეამცირეთ იგი 50 მგ-იანი ბიჯებით (იხ. თავი 2.4: გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები და თავი 2.7 ურთიერთქმედება სხვა მედიკამენტებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები).

ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითება: ერლოტინიბი ძირითადად მეტაბოლიზდება ღვიძლში და გამოიყოფა ნაღვლის საშუალებით. ერლოტინიბის მეტაბოლიზმი ღვიძლის ფუნქციის საშუალოდ გამოხატული დაქვეითების მქონე (Child-Pugh ქულა 7–9) პაციენტებში ისეთივეა, როგორც პაციენტებში ღვიძლის ნორმალური ფუნქციით. მიუხედავად ამისა, ტარცევა სიფრთხილით უნდა იქნას გამოყენებული პაციენტებში, რომელთაც აქვთ ღვიძლის დაზიანება. მძიმე არასასურველი ეფექტების შემთხვევაში, დოზა უნდა შემცირდეს ან ტარცევითი მკურნალობა საერთოდ შეწყდეს. ტარცევას უსაფრთხოება და ეფექტურობა არ არის შესწავლილი პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებათ ღვიძლის მძიმე დაზიანება (იხ. თავი 2.4.1 ზოგადი [გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები], *ჰეპატიტები, ღვიძლის უკმარისობა*, და 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა სპეციალურ პოპულაციაში).

თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება: ტარცევას უსაფრთხოება და ეფექტურობა არ არის შესწავლილი პაციენტებში თირკმლის ფუნქციის დაქვეითებით (იხ თავი : 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა სპეციალურ პოპულაციაში).

გამოყენება ბავშვებში: ტარცევას უსაფრთხოება და ეფექტურობა დადგენილი ჩვენებებით გამოყენებისას 18 წელზე უმცროსი ასაკის პაციენტებში შესწავლილი არ არის.

მწველები: სიგარეტის მწველებში გამოვლინდა, რომ ერლოტინიბის ზემოქმედება მცირდება 50-60% -ით. ტარცევას მაქსიმალური დასაშვები დოზა NSCLC-ის მქონე პაციენტებში, რომლებიც ამჟამად სიგარეტს ეწევიან, იყო 300 მგ. პაციენტებში, რომლებიც აგრძელებენ სიგარეტის მოწევას, არაეფექტური ქიმიოთერაპიის შემდეგ ტარცევას 300 მგ დოზით მკურნალობამ არ აჩვენა გაუმჯობესებული ეფექტურობა რეკომენდებულ 150 მგ დოზასთან შედარებით მეორე რიგის მკურნალობის დროს (იხ. თავი 2.7. ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო პროდუქტებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები და 3.2.5. ფარმაკოკინეტიკა სპეციალურ პოპულაციაში).

2.3 წინააღმდეგჩვენებები

ტარცევა უკუნაჩვენებია პაციენტებისათვის, რომელთაც აღენიშნებათ მწვავედ გამოხატული მომატებული მგრძობელობის რეაქცია ერლოტინიბის ან მისი რომელიმე კომპონენტის მიმართ.

2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები

2.4.1 ზოგადი

ფილტვის ინტერსტიციული დაავადება: პაციენტებში არანვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოთი (NSCLC), პანკრეასის სიმსივნის და სხვა შორსნასული სოლიდური სიმსივნეებით, ტარცევითი მკურნალობისას დაფიქსირდა ფილტვის ინტერსტიციული დაავადების (ILD-ის მსგავსი), მათ შორის ფატალურის, იშვიათი შემთხვევები.

ცენტრალურ კვლევაში BR.21 NSCLC-ზე, ILD-ის (ფილტვის ინტერსტიციული დაავადების) მსგავსი სერიოზული გვერდითი მოვლენების სიხშირე იყო 0.8%, როგორც პლაცებოს, ასევე ტარცევას ჯგუფში.

NSCLC-ის რანდომიზებული კონტროლირებადი კლინიკური კვლევების მეტა-ანალიზში, ILD-ის მსგავსი მოვლენების სიხშირე ტარცევას ჯგუფში იყო 0.9%, ხოლო საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში 0.4%.

პანკრეასის კიბოს კვლევაში, ტარცევას გემციტაბინთან ერთად გამოყენებისას, ILD-ის მსგავსი მოვლენების სიხშირე ტარცევას პლუს გემციტაბინის ჯგუფში იყო 2.5%, ხოლო პლაცებოს პლუს გემციტაბინის ჯგუფში კი 0.4%.

პაციენტებში ეჭვით ILD-ის მსგავს გვერდით მოვლენებზე, დაფიქსირებული იყო დიაგნოზები: პნევმონიტი, რადიაციული პნევმონიტი, ჰიპერსენსიტიური პნევმონიტი, ინტერსტიციული პნევმონია, ფილტვის ინტერსტიციული დაავადება, ობლიტერაციული ბრონქიოლიტი, ფილტვის ფიბროზი, მწვავე რესპირატორული დისტრეს სინდრომი (ARDS), ფილტვების ინფილტრაცია და ალვეოლიტი.

ეს მოვლენები გამოვლინდა ტარცევას დანყებიდან რამდენიმე დღიდან - რამდენიმე თვეში. შემთხვევათა უმრავლესობა დაკავშირებული იყო დამატებით ან ხელისშემწყობ ფაქტორებთან, როგორცაა ადრე ჩატარებული ან თანმხლები ქიმიოთერაპია, ჩატარებული სხივური თერაპია, მანამდე არსებული ფილტვის პარენქიმული დაავადება, მეტასტაზები ღვიძლში ან ფილტვის ინფექციები.

პაციენტებში მწვავედ დანყებული ახალი და/ან პროგრესირებული აუხსნელი ფილტვისმიერი სიმპტომების გამოვლენის შემთხვევაში, როგორცაა ქოშინი, ხველა და ცხელება, ტარცევათი მკურნალობა უნდა შეჩერდეს და ჩატარდეს დიაგნოსტიკური გამოკვლევა. თუ დიაგნოსტირებული იქნა ILD, ტარცევას მიღება უნდა შეწყდეს და ჩატარდეს სათანადო მკურნალობა (იხ. თავი 2.6 არასასურველი ეფექტები).

ღიარება, დეჰიდრატაცია, ელექტროლიტური დისბალანსი და თირკმლის უკმარისობა: ტარცევათი მკურნალობისას შესაძლოა პაციენტს აღენიშნოს ღიარება და თუ იგი საშუალო სიმძიმისაა ან მძიმეა, პაციენტს უნდა ჩატარდეს მკურნალობა ლოპერამიდით. ზოგიერთ შემთხვევაში შესაძლოა აუცილებელი გახდეს დოზის შემცირება. მძიმე ან გახანგრძლივებული, გაუნყლოების გამოწვევი ღიარების, გულისრევის, უმადობის ან ლებინების შემთხვევაში, ტარცევას მიღება უნდა შეჩერდეს და ჩატარდეს სათანადო მკურნალობა გაუნყლოების კორექციისათვის (იხ. თავი 2.6 არასასურველი ეფექტები). აღწერილია ჰიპოკალემიის და თირკმლის უკმარისობის იშვიათი შემთხვევები (ფატალური შემთხვევების ჩათვლით).

თირკმლის უკმარისობის ზოგიერთი შემთხვევა ასოცირდებოდა მძიმე გაუნყლოებასთან რაც გამოწვეული იყო თავის მხრივ ღიარებით, ლებინებით და/ან ანორექსიით, მაშინ როდესაც ზოგიერთ შემთხვევაში თანმხლებ ქიმიოთერაპიას ენიჭებოდა როლი.

უფრო მწვავე ან გახანგრძლივებული დიარეის დროს ან ღეჰიდრატაციის გამომწვევი მოვლენების შემდეგ, განსაკუთრებით თუ არსებობს დამატებით მაპროვოცირებელი რისკის ფაქტორები (თანმხლები მედიკამენტები, სიმპტომები ან დაავადებები, ან სხვა წინასწარგანწყობა, როგორცაა ხანდაზმული ასაკი) ტარცევითი მკურნალობა უნდა შეჩერდეს და ჩატარდეს სათანადო მკურნალობა პაციენტების გაუნყოფის ინტენსიური ინტრავენური რეჰიდრატაციის მიზნით.

საჭიროა თირკმლის ფუნქციების და შრატის ელექტროლიტების, მათ შორის კალიუმის დონის კონტროლი იმ პაციენტებში, რომელთაც აქვთ გაუნყოფის რისკი.

ჰეპატიტები, ღვიძლის უკმარისობა: ტარცევას გამოყენებისას აღწერილია ღვიძლის უკმარისობის იშვიათი, (მათ შორის ფატალური), შემთხვევები. მკურნალობის დამაბრკოლებელი ფაქტორები იყო მანამდე არსებული ღვიძლის დაავადება და ჰეპატოტოქსიური მედიკამენტების მიღება. ასეთ პაციენტებში საჭიროა რეგულარულად ჩატარდეს ღვიძლის ფუნქციების ტესტირება. თუ ღვიძლის ფუნქციები მნიშვნელოვნად არის დარღვეული, ტარცევითი მკურნალობა უნდა შეწყდეს (იხ.თავი 2.6 არასასურველი ეფექტები).

კუჭ-ნაწლავის პერფორაცია: პაციენტები, რომლებიც იღებენ ტარცევას, არიან კუჭნაწლავის პერფორაციის მომატებული რისკის ქვეშ, თუმცა შემთხვევები იყო იშვიათი (ზოგიერთი ლეტალური გამოსავლის მქონე შემთხვევების ჩათვლით). ეს რისკი უფრო მეტია პაციენტებში, რომლებიც პარალელურად იღებენ ანტი-ანგიოგენურ აგენტებს, კორტიკოსტეროიდებს, არასტეროიდულ ანთების საწინააღმდეგო საშუალებებს (NSAID) და/ან ტაქსანზე დაფუძნებულ ქიმიოთერაპიას; ასევე მათში, რომელთაც ადრე ქონიათ პეპტიური წყლული ან დივერტიკულური დაავადება. თუ პაციენტს განუვითარდა კუჭ-ნაწლავის პერფორაცია, ტარცევითი მკურნალობა სამუდამოდ უნდა შეწყდეს(იხ.თავი 2.6 არასასურველი ეფექტები).

კანის ბულოზური და ექსფოლიატიური დაზიანება: აღწერილია კანის ექსფოლიატიური, ბუშტუკოვანი და ბულოზური ცვლილებები, მათ შორის საეჭვო სტივენს-ჯონსონის სინდრომის /ტოქსიური ეპიდერმული ნეკროლიზის, ზოგჯერ ფატალური, შემთხვევები(იხ.თავი 2.6 არასასურველი ეფექტები). თუ პაციენტს განუვითარდა მძიმე ექსფოლიატიური, ბუშტუკოვანი ან ბულოზური ცვლილებები კანზე, ტარცევითი მკურნალობა უნდა შეჩერდეს ან შეწყდეს.

დარღვევები თვალის მხრივ: ტარცევას გამოყენებისას დაფიქსირებული იქნა რქოვანას პერფორაციის და დანყლულების ძალიან იშვიათი შემთხვევები. ასევე ტარცევითი მკურნალობის განმავლობაში აღწერილია თვალის სხვა დაავადებები, რომლებიც რქოვანას პერფორაციის/დანყლულების რისკის ფაქტორებს წარმოადგენენ, რომელთა შორისაა წამწამების ანომალური ზრდა, მშრალი კერატოკონიუნქტივიტი და კერატიტი. თუ პაციენტს აღენიშნება თვალის მხრივ მწვავე ან პროგრესირებადი დარღვევები, მაგალითად თვალის ტკივილი, ტარცევითი მკურნალობა უნდა შეწყდეს (იხ. თავი 2.6 არასასურველი ეფექტები).

წამალთაშორის ურთიერთქმედება: ტარცევას ახასიათებს პოტენციურად კლინიკურად მნიშვნელოვანი წამალთაშორისი ურთიერთქმედება (იხ. თავი 2.7 ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები).

2.4.2 წამალზე დამოკიდებულება

არ შეესაბამება.

2.4.3 ტრანსპორტის მართვის და მანქანა-დანადგარებთან მუშაობის უნარი
ერლოტინის არ აქვს ან აქვს უმნიშვნელო გავლენა სატრანსპორტო საშუალებების მართვასა და მანქანა-დანადგარებთან მუშაობაზე.

2.5 გამოყენება განსაზღვრულ პოპულაციებში

2.5.1 რეპროდუქციული უნარის მქონე ქალები და მამაკაცები

კოტრაცეფცია: მდედრი: სათანადო კონტრაცეპტული მეთოდები უნდა იქნას გამოყენებული, როგორც მკურნალობის დროს, ისე თერაპიის დასრულებიდან მინიმუმ 2 კვირის განმავლობაში.

2.5.2 ორსულობა

ორსულ ქალებში ტარცევას გამოყენების შემსწავლელი ადექვატური და კარგად კონტროლირებული კვლევები არ ჩატარებულა. ცხოველებზე ჩატარებულმა კვლევებმა გამოავლინა გარკვეული რეპროდუქციული ტოქსიურობა (იხ. თავი 3.3.3 ფერტილობის უნარის შემცირება და 3.3.4 რეპროდუქციული ტოქსიურობა). უცნობია, თუ როგორია ადამიანების შემთხვევაში პოტენციური რისკი. შვილოცნობის უნარის მქონე ქალებმა ტარცევითი მკურნალობის პერიოდში ორსულობისაგან თავი უნდა დაიცვან. ორსულ ქალს მკურნალობა ტარცევითი

უნდა ჩაუტარდეს მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ დედისთვის პოტენციური სარგებელი აღემატება ნაყოფის მიმართ პოტენციურ რისკს.

2.5.3 ლაქტაცია

არ არის ცნობილი გადადის თუ არა ერლოტინიბი დედის რძეში. კვლევები არ ჩატარებულა ტარცევას გავლენის შესაფასებლად დედის ორგანიზმში რძის პროდუქციაზე ან დედის რძეში მისი არსებობის შესახებ.

ჩვილისათვის არსებული პოტენციური რისკის გამო, დედას უნდა მიეცეს რჩევა ტარცევათი მკურნალობის პერიოდში და ბოლო დოზის მიღებიდან სულ მცირე 2 კვირის განმავლობაში ბაშვი ძუძუთი არ კვებოს.

2.5.4 გამოყენება პედიატრიაში

ტარცევას უსაფრთხოება და ეფექტურობა დადგენილი ჩვენებებით გამოყენებისას 18 წელზე უმცროსი ასაკის პაციენტებში შესწავლილი არ არის (იხ.თავი 2.2.1, დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები. და 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა განსაზღვრულ პოპულაციებში.).

2.5.5 გამოყენება გერიატრიაში

იხ. თავი 3.2.5, ფარმაკოკინეტიკა განსაზღვრულ პოპულაციებში.

2.5.6 თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება

იხ. თავი 2.2.1, დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები და 3.2.5. ფარმაკოკინეტიკა განსაზღვრულ პოპულაციებში.

2.5.7 ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითება

ერლოტინიბის ექსპოზიცია პაციენტებში ღვიძლის ფუნქციის საშუალო დაქვეითებით (Child-Pugh ქულა 7–9), მათ შორის ღვიძლის პირველადი სიმსივნის და ღვიძლში მეტასტაზების დროს ისეთივეა, როგორც ღვიძლის ნორმალური ფუნქციის შემთხვევაში. (იხ.თავი 2.4.1 ზოგადი [გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები]). უსაფრთხოება და ეფექტურობა არ არის შესწავლილი ღვიძლის უკმარისობის მქონე პაციენტებში (იხ.სექცია 2.2.1, დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები).

2.6 არასასურველი ეფექტები

2.6.1 კლინიკური კვლევები

ტარცევას უსაფრთხოების შეფასება ემყარება 1500-ზე მეტი პაციენტის მონაცემებს, რომლებიც იტარებდნენ ტარცევას მონოთერაპიას მინიმუმ ტარცევას ერთჯერადი 150 მგ დოზით, რასაც ემატება ასევე 300-ზე მეტი პაციენტის მონაცემები, რომლებმაც ჩაიტარეს 100 მგ ან 150 მგ ტარცევას და გემციტაბინის კომბინირებული თერაპია.

წამლის გვერდითი რეაქციების (ADRs) შემთხვევები, რომლებიც დაფიქსირებულია მხოლოდ ტარცევათი მკურნალობისას ან ქიმიოთერაპიასთან ერთად კომბინაციაში გამოყენების დროს, შეჯამებულია ქვემოთ მოცემულ ცხრილებში და ემყარება კლინიკური კვლევების მონაცემებს. ზემოთ ჩამოთვლილი წამლის გვერდითი რეაქციები (ADR) დაფიქსირებული იყო პაციენტთა მინიმუმ 10% -ში (ტარცევას ჯგუფში) და უფრო ხშირად ($\geq 3\%$) გვხვდებოდა ტარცევას სამკურნალო ჯგუფში, ვიდრე შესაძარებელ ჯგუფში.

წამლის გვერდითი რეაქციები, რომლებიც გვხვდება კლინიკურ კვლევებში (ცხრილი 1) ჩამოთვლილია MedDRA-ს ორგანოთა კლასიფიკაციაში. წამლის გვერდითი მოვლენის შესაბამისი სიხშირის კატეგორია ემყარება შემდეგ განმარტებას: ძალიან ხშირი ($\geq 1/10$), ხშირი ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), არც თუ ისე ხშირი ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), იშვიათი ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$), ძალიან იშვიათი ($< 1/10,000$).

არანვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბო - ტარცევას მიღება მონოთერაპიის სახით

პირველი რიგის მკურნალობა პაციენტებისათვის EGFR- მუტაციებით

ტარცევას ეფექტურობა, როგორც პირველი რიგის მკურნალობა, EGFR- მუტაციების მქონე არანვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოს (NSCLC) პაციენტებში, ფასდებოდა 75 პაციენტში, რომლებიც მონაწილეობდნენ მე-III ფაზის, რანდომიზებულ, ღია კვლევაში -ML20650,. ამ კვლევაში საერთო ჯამში ჩართული იყო 154 პაციენტი. აღნიშნულ პაციენტებში უსაფრთხოების ახალი სიგნალები არ დაფიქსირებულა.

ML20650 კვლევაში ჩართულ პაციენტებში ტარცევათი მკურნალობის დროს ყველაზე ხშირი გვერდითი რეაქციები (ADRs) იყო გამონაყარი და დიარეა(ყველა ხარისხი 80% და 57%, შესაბამისად), შემთხვევათა დიდ ნაწილში აღინიშნებოდა სიმძიმის მიხედვით ხარისხი 1/2 და მათი მართვა შესაძლებელი

იყო მკურნალობის შეწყვეტის გარეშე. მე- 3 ხარისხის გამონაყარი და ღიარეა გამოვლინდა შემთხვევათა 9% და 4% -ში შესაბამისად. მე- 4 ხარისხის გამონაყარი ან ღიარეა არ დაფიქსირებულა. პაციენტების 1% -ში საჭირო გახდა ტარცევითი მკურნალობის შეჩერება აღნიშნული გამონაყარისა და ღიარეის გამო. გამონაყარის და ღიარეის გამო დოზის მოდიფიცირება (შეჩერება ან დოზის შემცირება) საჭირო გახდა შესაბამისად პაციენტთა 11% და 7%-ში. .

შემანარჩუნებელი მკურნალობა

ორმაგად-ბრმა, რანდომიზებულ, პლაცებო-კონტროლირებულ ორ კვლევაში (BO18192, BO25460), რომლებ შიშ მონაწილეობდა ადგილობრივად გავრცელებული, მორეციდივე ან მეტასტაზური NSCLC-ის მქონე 1532 პაციენტი, უსაფრთხოების ახალი სიგნალები არ გამოვლინდა(იდენტიფიცირდა).

BO18192 და BO25460 კვლევებში ჩართულ პაციენტებში ტარცევითი მკურნალობის დროს ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენებია (ADRs) გამონაყარი (BO18192: ყველა ხარისხის 49.2%, ხარისხი 3: 6.0%; BO25460: ყველა ხარისხი 39.4%, ხარისხი 3: 5.0%) და ღიარეა (BO18192: ყველა 20.3%, ხარისხი 3: 1.8%; BO25460: ყველა ხარისხი 24.2%, ხარისხი 3: 2.5%) (იხ. ცხრილი 2). არცერთ კვლევაში მე- 4 ხარისხის გამონაყარი ან ღიარეა არ დაფიქსირებულა. გამონაყარი და ღიარეა რამაც განაპირობა ტარცევითი მკურნალობის შეჩერება, აღინიშნა კვლევაში BO18192, პაციენტების 1% და < 1% შესაბამისად, ხოლო BO25460 კვლევაში არ ყოფილა არცერთი პაციენტი, რომელსაც დასჭირდა ტარცევითი მკურნალობის შეჩერება. გამონაყარის და ღიარეის გამო ტარცევას დოზის მოდიფიცირება (შეწყვეტა ან შემცირება) დასჭირდა BO18192 კვლევაში ჩართული შესაბამისი პაციენტების 8.3% და 3%-ს და BO25460 კვლევაში ჩართული პაციენტების 5.6% და 2.8%-ს.

მეორე და შემდგომი ხაზის მკურნალობა

ცხრილში 1 წამლის გვერდითი რეაქციები ADR- ები ემყარება რანდომიზებული, ორმაგად-ბრმა კვლევის(BR.21) მონაცემებს. აღნიშნული კვლევა ტარდებოდა 17 ქვეყანაში და მასში ჩართული იყო ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური არანვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოს (NSCLC) მქონე 731 პაციენტი. ამ პაციენტებისათვის უკვე ჩატარებული ქიმიოთერაპიის ციკლებიდან ერთი მაინც არაეფექტური იყო. . პაციენტების რანდომიზაცია ხდებოდა 2:1 შეფარდებით 150 მგ ტარცევას ან პლაცებოს მისაღებად. საკვლევი პრეპარატის მიღება ხდებოდა პერორალურად დღეში ერთჯერ დაავადების პროგრესირებამდე ან არამართვადი ტოქსიურობის გამოვლენამდე.

ყველაზე ხშირ გვერდით რეაქციებს (ADRs) წარმოადგენდა გამონაყარი და დიარეა (ყველა ხარისხი 75% და 54%, შესაბამისად), შემთხვევათა დიდ ნაწილში აღინიშნებოდა სიმძიმის მიხედვით ხარისხი 1/2 და მათი მართვა შესაძლებელი იყო მკურნალობის შეწყვეტის გარეშე. მე- 3/4 ხარისხის გამონაყარი და დიარეა გამოვლინდა შესაბამისად პაციენტთა 9% და 6%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ ტარცევით; აღნიშნული კვლევის ფარგლებში ტარცევას მიღების შეწყვეტა საჭირო გახდა პაციენტების 1%-ში. დოზის შემცირება გამონაყარის და დიარეის გამო დასჭირდა შესაბამისად პაციენტების 6% და 1%-ს. კვლევაში BR.21, გამონაყარის გამოვლენამდე საშუალო დრო იყო 8 დღე, და დიარეის გამოვლენამდე კი იყო 12 დღე.

პანკრეასის სიმსივნე – ტარცევას მიღება გემციტაბინთან ერთად

ქვემოთ მოცემულ ცხრილში მოყვანილი წამლის გვერდითი რეაქციები ADR-ები ემყარება კონტროლირებადი კლინიკური კვლევის (PA.3), ერლოტინიბის ჯგუფის მონაცემებს, აღნიშნულ კვლევაში ჩართული იყო პანკრეასის კიბოს მქონე 259 პაციენტი და ერთმანეთს დარდებოდა ორი ჯგუფის მონაცემები; კერძოდ ერთი ჯგუფი იღებდა ტარცევას 100 მგ პლუს გემციტინი, ხოლო მეორე ჯგუფი კი იღებდა პლაცებოს პლუს გემციტაბინი.

კვლევაში PA.3, პანკრეასის კიბოს მქონე პაციენტების შემთხვევაში, რომლებიც მკურნალობდნენ ტარცევა 100 მგ + გემციტაბინის კომბინაციით ყველაზე ხშირი გვერდითი რეაქციებია (ADRs), სისუსტე, გამონაყარი და დიარეა. ტარცევა + გემციტაბინის ჯგუფში, ხარისხი 3/4 -ის გამონაყარი და დიარეა დაფიქსირდა პაციენტების 5% -ში. გამონაყარის და დიარეის გამოვლენამდე საშუალო დრო იყო 10 და 15 დღე შესაბამისად. პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ ტარცევას და გემციტაბინის კომბინაციით დოზის შემცირების განმავლობაში გამონაყარისა და დიარეის შემთხვევები გამოვლინდა პაციენტთა 2%-ში, ხოლო აღნიშნულ კვლევაში მკურნალობის შეჩერება საჭირო გახდა პაციენტების 1%-ში.

ტარცევა 150 მგ დოზით პლუს გემციტაბინის ჯგუფი (23 პაციენტი) ასოცირებული იყო გარკვეული კატეგორიის სპეციფიკური გვერდითი რეაქციების უფრო მაღალ მაჩვენებლებთან, გამონაყარის ჩათვლით და უფრო ხშირად მოითხოვდა დოზის შემცირებას ან მკურნალობის შეჩერებას.

ცხრილი 1 წამლის გვერდითი რეაქციები (ADRs), რომლებიც გამოვლინდა BR.21 კვლევაში (რომლებიც მკურნალობდნენ ტარცევით) და ასევე კვლევაში PA.3 (რომლებიც მკურნალობდნენ ტარცევა პლუს გემციტაბინი) ჩართული პაციენტების $\geq 10\%$ -ში და წამლის

**გვერდითი რეაქციები (ADRs), რომლებიც გამოვლინდა უფრო
სშირად (≥ 3%) ვიდრე პლაცებო კვლევაში BR.21 (რომლებიც
მკურნალობდნენ ტარცევათი) და კვლევაში PA.3 (ნამკურნალები
ტარცევას პლოუს გემციტაბინი)**

NCI-CTC ხარისხი	ტარცევა (BR.21) N=485			ტარცევა (PA.3) N=259			შემთხვევათა სიხშირის კატეგორია
	ყველა ხარისხი	3	4	ყველა ხარისხი	3	4	
MedDRA-თი განსაზღვრული ტერმინები	%	%	%	%	%	%	
<i>ინფექციები და ინვაზიები ინფექცია*</i>	24	4	0	31	3	<1	ძალიან ხშირი
<i>მეტაბოლიზმის და კვებითი დარღვევები</i>				--	--	--	ძალიან ხშირი
<i>ანორექსია</i>	52	8	1	39	2	0	ძალიან ხშირი
<i>წონაში კლება</i>	--	--	--				
<i>თვალის მხრივ დარღვევები</i>				--	--	--	ძალიან ხშირი
<i>კონიუნქტივტი</i>	12	<1	0	--	--	--	ძალიან ხშირი
<i>კერატოკონიუნქტივტი</i>	12	0	0				
<i>ფსიქიატრიული დარღვევები</i>				19	2	0	ძალიან ხშირი
<i>დეპრესია</i>	--	--	--				
<i>დარღვევები ნერვული სისტემის მხრივ</i>				15	<1	0	ძალიან ხშირი
<i>თავის ტკივილი, ნეიროპათია</i>	--	--	--	13	1	<1	ძალიან ხშირი
<i>დარღვევები სასუნთქი სისტემის, გულმკერდის და შუასაყრის ორგანოების მხრივ</i>				--	--	--	ძალიან ხშირი
<i>ქოშინი</i>	41	17	11	16	0	0	ძალიან ხშირი
<i>ხველა</i>	33	4	0				
<i>გასტროინტესტინალური დარღვევები</i>	54	6	<1	48	5	<1	ძალიან ხშირი
<i>ღიარეა</i>	33	3	0	--	--	--	ძალიან ხშირი
<i>გულისრევა</i>	23	2	<1	--	--	--	ძალიან ხშირი
<i>ღებინება</i>	17	<1	0	22	<1	0	ძალიან ხშირი
<i>სტომატიტი</i>	11	2	<1	--	--	--	ძალიან ხშირი
<i>მუცლის ტკივილი</i>	--	--	--	17	<1	0	ძალიან ხშირი
<i>დისპეპსია</i>	--	--	--	13	0	0	ძალიან ხშირი
<i>მეტეორიზმი</i>							

დარღვევები კანის და კანქვეშა ქსოვილის მხრივ	75	8	<1	69	5	0	ძალიან ხშირი
გამონაყარი	13	<1	0	--	--	--	ძალიან ხშირი
ქავილი	12	0	0	--	--	--	ძალიან ხშირი
კანის სიმშრალე	--	--	--	14	0	0	ძალიან ხშირი
ალოპეცია							
ზოგადი დარღვევები და შეყვანის ადგილის მდგომარეობა	52	14	4	73	14	2	ძალიან ხშირი
დაღლილობა	--	--	--	36	3	0	ძალიან ხშირი
ცხელება	--	--	--	12	0	0	ძალიან ხშირი
შემცივნება							

* მწვავე ინფექციები, ნეიტროპენით ან მის გარეშე, მოიცავს ასევე პნევმონიას, სეფსისს და ცელულიტს.

-- შესაბამისა ზღვარს ქვემოთ პროცენტულ მაჩვენებელს

განსაკუთრებული ინტერესის გვერდითი რეაქციების (ADRs) შესახებ დამატებითი ინფორმაცია

პაციენტებში, რომლებიც იტარებენ ტარცევათი მონოთერაპიას 150 მგ დოზით ან 100 მგ და 150 მგ ტარცევას კომბინირებულ მკურნალობას გემციტაბინთან, გამოვლინდა შემდეგი გვერდითი რეაქციები (ADRs).

ცხრილში 1 მოყვანილია გვერდითი რეაქციები (ADR), რომლებიც ძალიან ხშირად გვხვდება.

გვერდითი რეაქციები (ADRs), რომლებიც სხვა სისხირის კატეგორიაში ხვდება ქვემოთ არის წარმოდგენილი.

გასტროინტესტინალური დარღვევები:

ტარცევათი მკურნალობის დროს იშვიათად ფიქსირდება გასტროინტესტინალური პერფორაციის შემთხვევები (პაციენტთა 1%-ზე ნაკლებ შემთხვევაში), ზოგჯერ აღინიშნება ლეტალური გამოსავალიც (იხ.თავი 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები).

გასტროინტესტინალური სისხლდენის შემთხვევები საკმაოდ ხშირია (მათ შორის ლეტალური გამოსავლით), ზოგ შემთხვევაში ახლავს ვარფარინით და არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებებით თანმხლები მკურნალობა (იხ.თავი 2.7 ურთიერთქმედება სხვა მედიკამენტებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები).

ჰეპატობილიარული დარღვევები:

ღვიძლის ფუნქციური ტესტების დარღვევები (მათ შორის მომატებული ALT, AST, ბილირუბინი) მაღალი სიხშირით დაფიქსირდა ტარცევას კლინიკურ კვლევებში. განსაკუთრებით ხშირი იყო კვლევაში PA.3. ძირითადად ფიქსირდებოდა მსუბუქი და საშუალო ხარისხის დარღვევები, რომლებიც იყო გარდამავალი ან დაკავშირებული/ასოცირებული ღვიძლის მეტასტაზებთან. ტარცევას გამოყენებისას აღწერილია ღვიძლის უკმარისობის იშვიათი, (მათ შორის ფატალური) შემთხვევები. თანმხლები ფაქტორები იყო მანამდე არსებული ღვიძლის დაავადება ან ჰეპატოტოქსიური მედიკამენტების მიღება (იხ. თავი 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები).

თვალის მხრივ დარღვევები:

ტარცევას გამოყენებისას დაფიქსირდა რქოვანას პერფორაციის და დანყლეულების ძალიან იშვიათი შემთხვევები (იხ. თავი 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები). ტარცევითი მკურნალობისას ხშირია ასევე კერატიტის და კონიუნქტივიტის შემთხვევები.

ასევე ტარცევითი მკურნალობის განმავლობაში აღწერილია წამწამების ანომალური ზრდა, რაც მოიცავს: წამწამების ჩაზრდას, წამწამების ჭარბ ზრდას და გასქელებას (იხ. თავი 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები).

რესპირატორული, გულმკერდის და მედიასტინუმის მხრივ დარღვევები:

არაწვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოსა (NSCLC) და სხვა შორსნასული სოლიდური სიმსივნეების მქონე პაციენტებში, ტარცევითი მკურნალობისას დაფიქსირდა ფილტვის ინტერსტიციული დაავადების (ILD) მსგავსი, (მათ შორის ფატალურის) სერიოზული, იშვიათად გამოხატული შემთხვევები (იხ. თავი 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები).

ასევე, ხშირად აღინიშნა ეპისტაქსის შემთხვევები, როგორც NSCLC-ის, ასევე პანკრეასის კიბოს გამოკვლევებში

კანისა და კანქვეშა ქსოვილის მხრივ დარღვევები :

ტარცევითი მკურნალობის დროს ძალიან ხშირად აღინიშნებოდა მცირედ ან ზომიერად გამოხატული ერთემატოზული და პაპულო-პუსტულოზური გამონაყარი, რომელიც შეიძლება გამოვლინდეს ან გაუარესდეს კანის იმ უბანზე, რომელზეც ხდება მზის დასხივება. პაციენტებისთვის, ვისაც უწევთ მზის სხივების ქვეშ ყოფნა რეკომენდებულია დამცავი ტანსაცმელი ან / და მზისგან დამცავი

საშუალებების გამოყენება (მაგ. მინერალების შემცველი). ხშირ შემთხვევაში აღინიშნებოდა აკნე, აკნეს ფორმის დერმატიტი და ფოლიკულიტი, ამ მოვლენების უმეტესი ნაწილი იყო სუსტად ან საშუალოდ გამოხატული და სიმწვავის მიხედვით - არასერიოზული. ხშირ შემთხვევებში დაფიქსირდა კანის ნახეთქები, რომლებიც უმეტესწილად იყო არასერიოზული, და უხშირესად დაკავშირებული იყო გამონაყართან და კანის სიმშრალესთან. იშვიათ შემთხვევებში დაფიქსირდა სუსტად გამოხატული კანის რეაქციები, როგორცაა პიპერპიმენტაცია (პაციენტების 1%-ზე ნაკლებ შემთხვევაში).

აღწერილია კანის ექსთოლიატიური, ბუბტუკოვანი და ბულოზური ცვლილებები, მათ შორის საეჭვო სტივენს-ჯონსონის სინდრომის /ტოქსიური ეპიდერმული ნეკროლიზის, ზოგჯერ ფატალური, შემთხვევები (იხ.თავი 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები).

კლინიკურ კვლევებში დაფიქსირდა თმისა და ფრჩხილის ძირითადად, არასერიოზული ცვლილებები, მაგ. ხშირად აღინიშნებოდა პარონიქია, ხოლო პირსუთიზმი, წამწამების / წარბების ცვლილებები და მყიფე და მტვრევადი ფრჩხილები ვლინდებოდა იშვიათად .

2.6.2 პოსტმარკეტინგული მონაცემები

ტარცევას პოსტმარკეტინგულ გამოცდილებებისთან ასოცირებული სპონტანური და ლიტერატურის კვლევის შედეგად მიღებული შემთხვევების ანალიზ ის საფუძველზე, გამოვლინდა შემდეგი არასასურველი რეაქციები:

ცხრილი 2 პოსტმარკეტინგული გამოცდილების შეფასებით მიღებული გვერდითი რეაქციები

გვერდითი რეაქცია	სიხშირის კატეგორია
<i>თვალის მხრივ დარღვევები</i>	
უკვითი	უცნობია
<i>კანის და კანქვეშა ქსოვილის დარღვევები</i>	
თმის და კანის ცვლილებები, უხშირესად არასერიოზული, მაგ.: ჭარბთმიანობა, წამწამების / წარბების ცვლილებები, პარონიქია (პარონიქია – ფრჩხილის ახლომდებარე რბილი ქსოვილების ჩირქოვანი ანთება) და მყიფე და მტვრევადი ფრჩხილები.	იშვიათი

2.7 ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები

ერლოტინიბი ღვიძლში მეტაბოლიზდება ღვიძლის ციტოქრომებით, ძირითადად, CYP3A4-ით და უფრო მცირე რაოდენობით CYP1A2-ით, და ფილტვების იზოფორმით, კერძოდ CYP1A1-ით. პოტენციურად ურთიერთქმედება შეიძლება მოხდეს წამლებთან, რომლებიც მეტაბოლიზდებიან ან წარმოადგენენ ამ ფერმენტების ინჰიბიტორებს ან ინდუქტორებს.

CYP3A4-ის აქტივობის ძლიერი ინდუქტორები ამცირებენ ერლოტინიბის მეტაბოლიზმს და ზრდიან ერლოტინიბის კონცენტრაციას პლაზმაში. აქტივობის ძლიერი ინდუქტორები, კერძოდ კი CYP3A4-ის ინჰიბიტორი ვეტოკონაზოლი (200 მგ პერორალურად დღეში ორჯერ 5 დღის მანძილზე) ზრდის ერლოტინიბის ექსპოზიციას (ერლოტინიბის საშუალო ექსპოზიცია [AUC] 86%-ით ხოლო C_{max} -ს 69%-ით ცალკე ერლოტინიბის გამოყენებასთან შედარებით. როდესაც ტარცევას მიღება ხდება ციპროფლოქსაცინთან ერთად, რომელიც არის CYP3A4 და CYP1A2 ინჰიბიტორი, ერლოტინიბის ექსპოზიცია (AUC) და შრატში მაქსიმალური დონე (C_{max}) იზრდება 39%-ით და 17%-ით, შესაბამისად. ამის გამო, როდესაც ტარცევას მიღება ხდება CYP3A4-ის ინჰიბიტორთან ან CYP3A4/CYP1A2-ის კომბინირებულ ინჰიბიტორებთან ერთად, საჭიროა სიფრთხილის დაცვა და ტარცევას დოზის შემცირება ტოქსიურობის გამოვლენის შემთხვევაში.

CYP3A4 აქტივობის ძლიერი ინდუქტორები ზრდიან ერლოტინიბის მეტაბოლიზმს და მნიშვნელოვნად ამცირებენ ერლოტინიბის კონცენტრაციას პლაზმაში. შესაბამისად, CYP3A4 მეტაბოლიზმის ინდუქციამ რითამპიციინით (600 მგ პერორალურად დღეში ერთჯერ 7 დღის მანძილზე), გამოიწვია ერლოტინიბის საშუალო AUC-ის 69%-ით შემცირება ტარცევას 150 მგ მიღების შემდეგ, მხოლოდ ტარცევას მიღებასთან შედარებით.

ტარცევამდე რითამპიციინით წინასწარი მკურნალობისას და ასევე ტარცევასთან ერთდროულად, ტარცევას ერთჯერადი 450 მგ დოზით გამოყენების შედეგად, მოხდა ერლოტინიბის საშუალო ექსპოზიციის [AUC] 57,5% -ით, როგორც ერთჯერადი 150 მგ ტარცევას მიღების შემდეგ, მხოლოდ რითამპიციინის გარეშე. საჭიროების შემთხვევაში უნდა განიხილებოდეს ალტერნატიული მკურნალობა, რომელსაც არ გააჩნია ძლიერი CYP3A4 ინდუქციური მოქმედება. იმ

პაციენტებისთვის, რომლებიც საჭიროებენ ტარცევასთან ერთად CYP3A4-ის ძლიერი ინდუქტორის, როგორცაა რიტამპიცილის ერთდროულ გამოყენებას, შესაძლებელია დოზის გაზრდა 300 მგ-მდე, უსაფრთხოების მონიტორინგით (იხ. ნაწილი 4.4.1. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები, ზოგადი) და თუ პაციენტი აღნიშნულ მკურნალობას კარგად აიტანს 2 კვირაზე მეტი ხნის განმავლობაში, ტარცევას დოზის შემდგომი მატება 450 მგ-მდე შეიძლება განიხილებოდეს უსაფრთხოების მონიტორინგით. უფრო მაღალი დოზები არ არის შესწავლილი მკურნალობისა აღნიშნულ რეჟიმში.

ტარცევას მიღება ერთრომიცილით და მიდაზოლამით მკურნალობამდე ან მათთან ერთად არ ცვლის მიდაზოლამის და ერთრომიცილის CYP3A4-ის პროტოტიპული სუბსტრატების კლირენსს. მნიშვნელოვანი ურთიერთქმედება სხვა CYP3A4-ის სუბსტრატებთან კლირენსის გამო ნაკლებად სავარაუდოა. 24%-ით შემცირდა მიდაზოლამის ბიომეღწევალობა მისი პერორალური მიღებისას, რაც არ მიეკუთვნება CYP3A4 აქტივობის გავლენას.

ერლოტინიბის ხსნადობა არის pH-დამოკიდებული და მცირდება pH-ის მომატებისას. მედიკამენტებს, რომლებიც კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ზედა ნაწილის pH-ს ცვლიან, შეუძლიათ შეცვალონ ერლოტინიბის ხსნადობა და, შესაბამისად, მისი ბიომეღწევალობაც.

ტარცევას მიღება პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორთან, კერძოდ კი ომეპრაზოლთან ერთად, იწვევს ტარცევას ექსპოზიციის [AUC] და C_{max} -ის შემცირებას 46% და 61% -ით შესაბამისად. ცვლილებები არ გამოვლინდა t_{max} და ნახევრად დაშლის პერიოდის მონაცემების მხრივ.

ტარცევას მიღება H_2 -რეცეპტორების ანტაგონისტთან, კერძოდ 300 მგ რანიტიდინთან ერთად, ამცირებს ერლოტინიბის ექსპოზიციას [AUC] და C_{max} -ს 33% და 54%-ით, შესაბამისად. აქედან გამომდინარე, ტარცევას მიღება კუჭის მუავას პროდუქციის დამორგუნავ მედიკამენტებთან ერთად შეძლებისდაგვარად თავიდან უნდა იქნას აცილებული. ასეთ პრეპარატებთან ერთად მიღებული ტარცევას დოზის მომატება არ ახდენს ექსპოზიციის შემცირების კომპენსირებას. თუმცა, თუ 150 მგ ტარცევას მიღება რანიტიდინის დანაწევრებულ მიღებამდე ხდება 2 საათით ადრე ან მისი მიღებიდან 10 საათის შემდეგ დღეში ორჯერ (b.i.d), ერლოტინიბის ექსპოზიცია [AUC] და C_{max} მცირდება მხოლოდ 15% და 17%-ით, შესაბამისად. თუ პაციენტებს ესაჭიროებათ მსგავსი მედიკამენტებით მკურნალობა, მაშინ H_2 -ანტაგონისტები, როგორცაა რანიტიდინი, პაციენტს უნდა მიეცეს დანაწევრებულად. ტარცევას მიღება კი უნდა მოხდეს სულ მცირე 2 საათით ადრე H_2 -ანტაგონისტის მიღებამდე, ან მისი მიღების შემდეგ 10 საათის გავლისას.

ნორმალიზაციის საერთაშორისო ინდექსის -International Normalised Ratio (INR) მომატება და სისხლდენის ეპიზოდები, ზოგჯერ ფატალური, დაფიქსირებული იქნა ტარცევას და კუმარინული ანტიკოაგულანტების, მათ შორის ვარფარინის ერთდროული მიღებისას. პაციენტებს, რომლებიც იღებენ კუმარინულ ანტიკოაგულანტებს, რეგულარულად უნდა ჩაუტარდეთ პროთრომბინის დროის ან INR-ის მონიტორინგი.

ტარცევას კომბინირება სტატინებთან ზრდის მიოპათიის განვითარების რისკს, რაბდომიოლიზის ჩათვლით, რომელიც იშვიათ შემთხვევებში გვხვდება.

თამბაქოს მოწევა იწვევს CYP1A1 და CYP1A2 ინდუქციას და განაპირობებს მწვევლებში ერლოტინიბის ექსპოზიციის 50–60%-ით შემცირებას; მწვევლებს უნდა მიეცეთ რჩევა, რომ შეწყვიტონ თამბაქოს მოწევა (იხ. 2.2.1, დოზირების განსაკუთრებული ინსტრუქციები, 3.2.5, ფარმაკოკინეტიკა განსაზღვრულ პოპულაციებში).

იხ ფაზის კვლევაში გემციტაბინის მნიშვნელოვანი ზეგავლენა (ეფექტები) ერლოტინიბის ფარმაკოკინეტიკაზე არ გამოვლენილა და ასევე არ აღინიშნა ერლოტინიბის მნიშვნელოვანი ზეგავლენა გემციტაბინის ფარმაკოკინეტიკაზე.

2.8 დოზის გადაჭარბება

ტარცევას ერთჯერადი დოზა 1000 მგ-მდე ჯანმრთელ პირებში და 1600 მგ-მდე კიბოს მქონე პაციენტებში, ითვლება ასატანად. ჯანმრთელ პირებში 200 მგ ტარცევას დღეში ორჯერ მიღება, რამოდენიმე დღის შემდეგ უკვე ძნელად ასატანი გახდა. აღნიშნული კვლევების მონაცემების თანახმად, მძიმე არასასურველი ეფექტები, როგორცაა ფალარათი, გამონაყარი და ღვიძლის ტრანსამინაზების დონის შესაძლო მომატება, შეიძლება აღმოცენდეს რეკომენდებული დღიური დოზის (150 მგ) გადაჭარბებისას. თუ არსებობს ეჭვი დოზის გადაჭარბებაზე, ტარცევას მიღება უნდა შეჩერდეს და ჩატარდეს სიმპტომური მკურნალობა.

3. ფარმაკოლოგიური თვისებები და ეფექტები

3.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები

3.1.1 მოქმედების მექანიზმი

ერლოტინიბი აინჰიბირებს HER1/EGFR რეცეპტორების უჯრედშიდა ფოსფორილირებას. HER1/EGFR წარმოდგენილია ნორმალური უჯრედების და კიბოს უჯრედების ზედაპირზე. არაკლინიკურ მოდელებში, HER1/EGFR თიროზინკინაზას ინჰიბირება იწვევს უჯრედთა სტაზს და დაღუპვას.

3.1.2 კლინიკური/ფეფქტურობის კვლევები

არანვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბო (ტარცევას მიღება მონოთერაპიის სახით):

პირველი რიგის მკურნალობა პაციენტებისათვის EGFR- მუტაციებით :

EGFR მუტაციების მქონე ფილტვის არანვრილუჯრედული კიბოს (NSCLC) პაციენტებში, ტარცევას ფეფქტურობა, როგორც პირველი რიგის მკურნალობა, ნაჩვენებია იქნა მე- III ფაზის, რანდომიზებულ, ღია კვლევაში (ML20650, EURTAC). ეს კვლევა ჩატარდა თეთრკანიან, მეტასტაზური ან ადგილობრივად გავრცელებული NSCLC-ით დაავადებულ (სტადია IIIB და IV) პაციენტებში, რომლებსაც მანამდე არ მიუღიათ არც ქიმიოთერაპია და არც სხვა სისტემური სიმსივნის სანინაალმდეგო მკურნალობა თავიანთი დაავადების გამოდა რომელთაც EGFR-ის თიროზინკინაზას დომეინში (ექსონი 19-ის დელეცია ან ექსონი 21-ის მუტაცია) აღენიშნებოდათ მუტაციები. პაციენტები რანდომიზებული იყვნენ 1:1, ტარცევას დოზით 150 მგ დღეში მისაღებად ან პლატინაზე-დაფუძნებული ქიმიოთერაპიის მისაღებად.

მკვლევარის მიერ შეფასებული პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობის პირველადი სამიზნე (PFS) განისაზღვრა წინასწარ დაგეგმილი შუალედური ანალიზით (n = 153, რისკის კოეფიციენტი [HR] = 0.42, 95% CI, 0.27-დან 0.64-მდე; p < 0.0001 ტარცევას ჯგუფისთვის [n = 77] ქიმიოთერაპიის ჯგუფთან შედარებით [n = 76]). დაფიქსირდა დაავადების პროგრესირების ან სიკვდილის რისკის 58%-ით შემცირება. ტარცევას და ქიმიოთერაპიის საკვლევ ჯგუფებში, საშუალო PFS იყო 9.4 და 5.2 თვე შესაბამისად, და საერთო პასუხის მაჩვენებელი (ORR) იყო 54.5% და 10.5% შესაბამისად. PFS- ის შედეგები დადასტურდა სკანირების დამოუკიდებელი მიმოხილვით, საშუალო PFS ტარცევას ჯგუფში იყო 10.4 თვე, ქიმიოთერაპიის ჯგუფში კი 5.4 თვე (HR = 0.47, 95% CI, 0.27-დან 0.78-მდე; p = 0.003). საერთო გადარჩენადობის მონაცემები არ იყო მომნიშვნელო იყო შუალედური ანალიზის დროს (HR = 0.80, 95% CI, 0.47 – დან 1.37-მდე; p = 0.4170).

განახლებული ანალიზის დროს OS- ის 62% -ით მომნიშვნელობით, OS HR იყო 0.93 (95% CI, 0.64-დან 1.36-მდე; p = 0.7149). ქიმიოთერაპიის ჯგუფში შემავალი პაციენტების 82% -ი მისცეს უფლება ჯვარდენი გადასვლისა და მათ მიიღეს შემდგომი თერაპია EGFR თიროზინ-კინაზას ინჰიბიტორით და მათგან მხოლოდ 2-ს ჩაუტარდა ქიმიოთერაპიის შემდეგ ტარცევათი მკურნალობა. განახლებული ანალიზით, PFS-ის შედეგები შუალედური ანალიზის შედეგებთან შესაბამისობაში აღმოჩნდა. მკვლევარის მიერ შეფასებული საშუალო PFS იყო 10.4 და 5.1 თვე

ტარცევისა და ქიმიოთერაპიის ჯგუფებში, შესაბამისად (HR = 0.34, 95% CI, 0.23 - დან 0.49-მდე; $p < 0.0001$).

- დამატებით გამოქვეყნებული მონაცემები

გავრცელებული NSCLC-ითა და EGFR -ის თიროზინკინაზას (TK) დომენის მუტაციების მქონე პაციენტთა პროსპექტული ანალიზისას, პირველ ხაზში ტარცევათი ნამკურნალე 113 პაციენტთა საშუალო PFS იყო 14 თვე (95% CI, 9.7 - 18.3 თვე), ხოლო საშუალო საერთო გადარჩენადობა (OS) იყო 28.0 თვე (95% CI, 22.7 - 33 თვე).

გამოქვეყნებული მონაცემების შეჯამებულმა ანალიზმა ცხადე ყო, რომ NSCLC -ის შემთხვევაში ადგილი აქვს უფრო ხანგრძლივ საშუალო PFS-ს იმ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ EGFR- მუტაციები და რომლებიც იღებენ ტარცევას პირველი ხაზის მკურნალობის სახით ($n=70$; 12.5 თვე; 95% CI, [10.6 - 16.0]), ქიმიოთერაპიით ნამკურნალე პაციენტებთან შედარებით ($n=359$; 6.0 თვე; 95% CI, [5.4 - 6.7]).

პირველი ხაზის შემანარჩუნებელი მკურნალობა :

ტარცევას ეფექტურობა და უსაფრთხოება, პირველი ხაზის შემანარჩუნებელი მკურნალობის სახით, NSCLC-ით დაავადებულ პაციენტებში, შესწავლილი იქნა რანდომიზებულ, პლაცებო-კონტროლირებულ, ორმაგად-ბრმა კვლევაში - BO18192 (SATURN). ამ კვლევაში მონაწილეობდა 889 პაციენტი ადგილობრივად გავრცელებული ან მეტასტაზური NSCLC-ით, რომელთა დაავადების აქტიუობა არ პროგრესირებდა პლატინა-დაფუძნებული ქიმიოთერაპიის 4 ციკლის შემდეგ. პაციენტები რანდომიზებული იყვნენ 1:1, 150 მგ ტარცევას ან პლაცებოს დღეში ერთჯერ, პერორალურად მისაღებად. კვლევის პირველადი სამიზნე იყო PFS ყველა პაციენტში EGFR IHC-დადებითი სიმსივნით. პაციენტთა სანყისი დემოგრაფიული და დაავადების მახასიათებლები კარგად იყო დაბალანსებული მკურნალობის ორივე საკვლევ ჯგუფში.

მოცემულ კვლევაში - BO18192 (SATURN), საერთო პოპულაციამ აჩვენა დადებითი შედეგი, როგორც პირველადი სამიზნის - პროგრესირების გარეშე გადარჩენის (PFS) თვალსაზრისით (HR=0.71 $p < 0.0001$), ასევე მეორადი სამიზნის - საერთო გადარჩენის (OS) თვალსაზრისით (HR= 0.8; $p=0.0088$). ყველაზე მეტი სარგებელი ნანახი იქნა EGFR - მუტაციების მქონე პაციენტების ($n=49$) წინასწარი

საკვლევი ანალიზისას და იგი დაკავშირებული იყო PFS-ის მნიშვნელოვან გაუმჯობესებასა და (HR=0.10, 95% CI, 0.04 - 0.25; $p<0.0001$), საერთო გადარჩენადობის რისკის მაჩვენებელთან (hazard ratio) 0.83 (95% CI. 0.34 -2.02). პლაცებოს ჯგუფის 67% პაციენტი, რომლებიც მიეკუთვნებოდნენ დადებითი EGFR მუტაციის ქვეჯგუფს, იღებდნენ მეორე, ან შემდეგი ხაზის მკურნალობას EGFR-TKI-ით. პაციენტებში EGFR მუტაციების გარეშე სიმსივნეებით (n=388), PFS-ის HR იყო 0.78 (95% CI, 0.63 - 0.96; $p=0.0185$), ხოლო საერთო გადარჩენადობის HR იყო 0.77 (95% CI, 0.61 - 0.97; $p=0.0243$).

კვლევა BO25460 (IUNO) ჩატარდა 643 პაციენტის მონაწილეობით, რომელთაც ჰქონდათ გავრცელებული NSCLC, EGFR- მუტაციის გარეშე (აქსონი 19 -ის დელეცია ან აქსონი 21-ის L858R მუტაცია) და რომლებსაც არ აღენიშნებოდათ დაავადების პროგრესირება პლატინადაფუძნებული ქიმიოთერაპიის 4 ციკლის შემდეგ.

ამ კვლევის მიზანი იყო შეედარებინა საერთო გადარჩენადობა ერლოტინიბით შემანარჩუნებელი თერაპიისა და ერლოტინიბის მხოლოდ დაავადების პროგრესირების შემთხვევაში მიღებას შორის. აღნიშნულმა კვლევამ თავისი პირველად სამიზნეს ვერ მიაღწია. OS ტარცევითი შემანარჩუნებელი თერაპიის შემთხვევაში არ აღმოჩნდა უკეთესი, ვიდრე იმ შემთხვევაში, როდესაც ტარცევას მიღება ხდებოდა მეორე ხაზის მკურნალობის სახით, პაციენტებში EGFR-მუტაციის გარეშე სიმსივნის დროს. (HR=1.02, 95% CI, 0.85 - 1.22, $p=0.82$). მეორადი სამიზნე - PFS, არ განსხვავდებოდა ტარცევითი შემანარჩუნებელი მკურნალობისა და პლაცებოს ჯგუფებს (HR=0.94, 95% CI, 0.80 - 1.11; $p=0.48$) შორის.

კვლევა BO25460 (IUNO) -ის შედეგებზე დაყრდნობით, ტარცევა არ არის რეკომენდებული, როგორც შემანარჩუნებელი მკურნალობის საშუალება EGFR-მუტაციის გარეშე მქონე პაციენტებში.

მეორე და მესამე ხაზის მკურნალობა

ტარცევას ეფექტურობა და უსაფრთხოება NSCLC -ის მქონე პაციენტებში მეორე-მესამე ხაზის მკურნალობის დროს ფასდებოდა რანდომიზებულ, ორმაგად-ბრმა, პლაცებო-კონტროლირებად კვლევაში (BR.21). აღნიშნული კვლევა ტარდებოდა 17 ქვეყანაში და მასში ჩართული იყო ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური არანვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოს მქონე -NSCLC 731 პაციენტი მას შემდეგ რაც ტარცევამდე ჩატარებული

ქიმიოთერაპიის ციკლებიდან ერთი მაინც უშედეგო აღმოჩნდა. პაციენტების რანდომიზაცია ხდებოდა 2:1 შეფარდებით 150 მგ ტარცევას ან პლაცებოს მისაღებად. კვლევის სამიზნე მოიცავდა საერთო გადარჩენადობას, დროს ფილტვის კიბოსთან დაკავშირებული სიმპტომების გაუარესების გამოვლენამდე (ხველა, ქოშინი და ტკივილი), პასუხის მაჩვენებელს, პასუხის ხანგრძლივობას, PFS, და წამლის უსაფრთხოებას. პირველადი სამიზნე იყო გადარჩენადობა.

2: 1 რანდომიზაციის გამო, 488 პაციენტი რანდომიზებული იქნა ტარცევაზე, ხოლო 243 პაციენტი პლაცებოზე. პაციენტების შერჩევა არ მომხდარა HER1 / EGFR სტატუსის, სქესის, რასის, თამბაქოს მოწევის ისტორიისა და პისტოლოგიური კლასიფიკაციის გამო.

დემოგრაფიული მახასიათებლები კარგად იყო დაბალანსებული ორ სამკურნალო ჯგუფს შორის. პაციენტთა დაახლოებით ორი მესამედი მამაკაცი იყო, პაციენტების დაახლოებით ერთი მესამედი საბაზისო (საწყისი) ECOG სტატუსი (PS) შეადგენდა, 2-ს, ხოლო პაციენტთა 9% საბაზისო ECOG სტატუსი იყო 3. პაციენტთა ოთხმოცდაცამეტ (93%) და 92%-ს ტარცევასა და პლაცებოს ჯგუფებში შესაბამისად, ჩატარებული ჰქონდათ წინასწარ პლატინის შემცველი რეჟიმით მკურნალობა; ასევე, პაციენტების 36% და 37%, ტარცევასა და პლაცებოს ჯგუფებში შესაბამისად, გავლილი ჰქონდათ წინასწარ ტაქსანებით თერაპიის კურსი. პაციენტთა ორმოცდაათ პროცენტს წინასწარ მიღებული ჰქონდა ქიმიოთერაპიის მხოლოდ ერთი კურსი.

გადარჩენადობა ფასდებოდა კვლევის ყველა რანდომულ პაციენტთა (intent-to-treat) პოპულაციაში. საშუალო საერთო გადარჩენა გაუმჯობესდა 42.5% -ით და შეადგენდა 6.7 თვეს ტარცევას ჯგუფში (95% CI, 5,5-დან 7,8 თვემდე) პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით, სადაც იგივე მაჩვენებელი შეადგენდა 4.7 თვეს (95% CI, 4.1-დან 6.3 თვემდე). პირველადი გადარჩენადობის ანალიზები (განმსაზღვრელი ფაქტორები) დარეგულირდა რანდომიზაციის დროს განსაზღვრული სტრატეგიკაციის ფაქტორების (ECOG PS, საუკეთესო პასუხი წინასწარ თერაპიულ კურსზე, წინასწარი სამკურნალო რეჟიმების რაოდენობა და პლატინის წინასწარი ჩართვა მკურნალობაში) და HER1 / EGFR სტატუსის მიხედვით. ამ პირველადი ანალიზით, ტარცევას ჯგუფში სიკვდილის რისკის მაჩვენებელი პლაცებო ჯგუფთან შედარებით იყო 0.73 (CI 95%, 0.60 - 0.87) (p = 0.001). 12 თვის თავზე ცოცხალი პაციენტების პროცენტული მაჩვენებელი იყო 31.2% და 21.5%, შესაბამისად (ტარცევას და პლაცებოს ჯგუფები).

ტარცევათი მკურნალობის სარგებელი გადარჩენადობის კუთხით გამოვლინდა ქვეჯგუფების უმეტეს ნაწილში. პაციენტთა ქვეჯგუფების, რომლებიც

ჩამოყალიბებულია რანდომიზაციისა და სანყის ეტაპზე, სტრატეგიკაციის ფაქტორების მიხედვით, როგორცაა HER1 / EGFR სტატუსი, ტაქსანებით წინასწარი მკურნალობა, თამბაქოს მოწევის ისტორია, სქესი, ასაკი, დაავადების ჰისტოლოგიური სურათი, წონის წინასწარი დაკარგვა, დრო პირველადი დიაგნოზის დასმიდან რანდომიზაციამდე და გეოგრაფიული მდებარეობა, გამოკვლევა ხდებოდა სადიაგნოსტიკო უნივარიანტული ანალიზით, რათა შეფასებულიყო საერთო გადარჩენადობის შედეგების უტყუარობა. ტარცევას ჯგუფში თითქმის რისკის ყველა მაჩვენებელი პლაცებო ჯგუფთან შედარებით 1.0-ზე ნაკლები იყო, რის საფუძველზეც შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ ტარცევასგან გადარჩენის სარგებელი იყო ძლიერი/მყარი ყველა ქვეჯგუფში. აღსანიშნავია, რომ ტარცევას გადარჩენის სარგებელი შედარებული იყო იმ პაციენტებში, რომელთაც აქვთ საბაზისო ECOG PS 2-3 (HR = 0.77) ან PS 0-1 (HR = 0.73) და პაციენტებში, რომლებმაც მიიღეს ერთი ქიმიოთერაპიის კურსი (HR = 0.76) ან ორი ან მეტი ქიმიოთერაპიული კურსი (HR = 0.76).

ტარცევითი მკურნალობის სარგებელი გადარჩენადობის კუთხით დაფიქსირდა იმ პაციენტებშიც, რომლებმაც ვერ მიაღწიეს ობიექტურ სიმსივნურ პასუხს (RECIST-ის მიხედვით). ამის დასტურს წარმოადგენდა პაციენტის სიკვდილის რისკის მაჩვენებელი - 0,83, რომელთა მკურნალობაზე საუკეთესო პასუხი იყო სტაბილური დაავადება და იგივე მაჩვენებელი რაც შეადგენდა 0.85-ს პაციენტებს შორის, რომელთა მკურნალობაზე საუკეთესო პასუხი იყო პროგრესირებადი დაავადება.

ცხრილი 3 -ში შეჯამებულია კვლევის შედეგები, რაც მოიცავს გადარჩენადობის მაჩვენებელს, ფილტვის კიბოსთან ასოცირებული სიმპტომების გაუარესებამდე დროს და პროგრესირების გარეშე მაჩვენებელს (PFS).

ცხრილი 3: კვლევა BR.21 ფეფოტურობის შედეგები

	ტარცევა (n=488)	პლაცებო (n=243)	P-მაჩვენებელი
საშუალო გადარჩენა 95% CI	6.7 თვე (5.5 to 7.8)	4.7 თვე (4.1 to 6.3)	
გადარჩენის მრუდებს შორის განსხვავება			0.001
რისკის კოეფიციენტი*, სიკვდილობა (ერლოტინი:პლაცებო) 95% CI (რისკის კოეფიციენტი)	0.73 0.60 to 0.87		
საშუალო დრო ხველის გაუარესებამდე*** 95% CI	28.1 კვირა (16.1 to 40.0)	15.7 კვირა (9.3 to 24.3)	0.041
საშუალო დრო ქოშინის გაუარესებამდე*** 95% CI	20.4 კვირა (16.3 to 28.3)	12.1 კვირა (9.3 to 20.9)	0.031**
საშუალო დრო ტკივილის გაძლიერებამდე*** 95% CI	12.1 კვირა (10.1 to 14.1)	8.1 კვირა (7.7 to 12.3)	0.040**
საშუალო პროგრესირების გარეშე გადარჩენა 95% CI	9.7 კვირა (8.4 to 12.4)	8.0 კვირა (7.9 to 8.0)	<0.001

* სტრატეფიცირების ფაქტორებისა და HER1/EGFR სტატუსისათვის დადგენილი; 1.00 -ზე ნაკლები მაჩვენებელი უპირატესობას ანიჭებს (მეტყველებს ტარცევას სასარგებლოდ) ტარცევას (პირველადი ანალიზი).

** P-მაჩვენებელი დადგენილი მრავლობითი გამოკვლევებისთვის.

*** EORTC QLQ-C30 და QLQ-LC13 - დან მიღებული სიცოცხლის ხარისხის შემფასებელი კითხვარი.

სიმპტომების გაუარესება იზომება EORTC QLQ-C30 და QLQ-LC13 ცხოვრების ხარისხის შეფასების კითხვარის გამოყენებით. ხველების, ქოშინის (დისპნოე) და ტკივილის საბაზისო(საწყისი) მაჩვენებელი მსგავსი იყო ორ სამკურნალო ჯგუფში. ტარცევას შემთვევაში გამოვლინდა სიმპტომების მხრივ სარგებელი, კერძოდ, მნიშვნელოვნად გახანგრძლივდა დრო ხველების (HR = 0.75), ქოშინის (HR = 0.72) და ტკივილის (HR = 0.77) გაუარესებამდე, პლაცებოს ჯგუფის ანალოგურ მონაცემებთან შედარებით. ამ სიმპტომების მხრივ სარგებელი არ იყო განპირობებული პალიატიური სხივური თ ერაპიის ან თანმდევი მედიკამენტების გაზრდილი მოხმარებით ტარცევას ჯგუფში.

PFS -ის საშუალო მაჩვენებელი იყო 9.7კვირა ტარცევას ჯგუფისთვის (95% CI, 8.4 to 12.4 კვირა), ხოლო პლაცებოს ჯგუფისთვის იგივე მაჩვენებელი წარმოადგენს 8.0 კვირას (95% CI, 7.9 დან 8.1-მდე კვირა). პროგრესირების HR, რომელიც ეთანხმება სტრატეფიცირების ფაქტორებს და HER1/EGFR სტატუსს, შეადგენს 0.61 (95% CI, 0.51-დან 0.73-მდე) (p<0.001). PFS-ის პროცენტული მაჩვენებელი 6

თვის შემდეგ შეადგენდა 24.5% და 9.3%, ტარცევასა და პლაცებოსათვის შესაბამისად.

ობიექტური პასუხი RECIST-ის მიხედვით ტარცევას ჯგუფში იყო 8.9% (95% CI, 6.4 to 12.0%). პასუხის საშუალო ხანგრძლივობა იყო 34.3 კვირა, 9.7-დან 57.6+მდე კვირის ფარგლებში. ორი პასუხი დაფიქსირდა (0.9%, 95% CI, 0.1 to 3.4) პლაცებო ჯგუფში. პაციენტების შეფარდება რომლებსაც გამოუვლინდათ სრული პასუხი, ნაწილობრივი პასუხი ან დაავადების სტაბილური მდგომარეობა იყო 44.0% და 27.5% ტარცევასა და პლაცებოს ჯგუფებში, შესაბამისად (p=0.004).

ორმაგად-ბრმა, რანდომიზებულ, მე- III ფაზის კვლევაში (MO22162, CURRENTS) , რომელშიც ჩართული იყო ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური NSCLC-ის მქონე პაციენტები, ერთმანეთს დარდებოდა ტარცევას ორი დოზა (300 მგ და 150 მგ) მწვევლებში (საშუალოდ 38 კოლოფი წელიწადში), მეორე ხაზის მკურნალობის სახით არაეფექტური ქიმიოთერაპიის შემდეგ. 300 მგ ტარცევას დოზამ არ აჩვენა უკეთესი PFS რეკომენდებული დოზით მიღებასთან შედარებით (7.00 და 6.86 კვირა). ამ კვლევაში პაციენტები არ ყოფილან შერჩეული EGFR მუტაციის სტატუსის მიხედვით.

პანკრეასის კიბო (ტარცევას მიღება გემციტაბინთან ერთად):

ეფექტურობა და წამლის უსაფრთხოება ტარცევას გემციტაბინთან კომბინაციაში მიღებისას პირველი ხაზის მკურნალობის სახით შეფასდა რანდომიზებულ ორმაგად ბრმა პლაცებო-კონტროლირებად კვლევაში, რომელშიც ჩართული იყო ადგილობრივად გავრცელებული, არაოპერაბელური ან მეტასტაზური პანკრეასის სიმსივნის მქონე 569 პაციენტი. პაციენტების რანდომიზაცია მოხდა 1:1 ტარცევას (100 მგ ან 150 მგ) ან პლაცებოს დღეში ერთხელ მისაღებად უწყვეტ რეჟიმში დამატებული გემციტაბინი ინტრავენური (i.v.) სახით (1000 მგ/მ², ციკლი 1 - დღეები 1, 8, 15, 22, 29, 36 და 43 8-კვირიანი ციკლის; მე- 2 ციკლი და შემდგომი ციკლები - დღეები 1, 8 და 15 4-კვირიანი ციკლის [დამტკიცებული დოზა და სქემა პანკრეასის სიმსივნის შემთხვევაში, იხილეთ გემციტაბინის SPC]). ტარცევას ან პლაცებოს მიღება ხდებოდა დღეში ერთხელ პერ ორალურად დაავადების პროგრესირებამდე ან არამართვადი ტოქსიურობის განვითარებამდე. კვლევის სამიზნეები მოიცავდა: საერთო გადარჩენადობას, მკურნალობაზე პასუხის სიხშირეს და PFS. ასევე იზომებოდა პასუხის ხანგრძლივობა. პირველადი სამიზნე იყო გადარჩენადობის მაჩვენებელი. მთლიანობაში რანდომიზებული იყო 285 პაციენტი, რომელიც იღებდა გემციტაბინს პლიუს ტარცევა (261 პაციენტი იღებდა 100 მგ და 24 კი 150მგ-ს), ასევე 284 პაციენტი რომელიც იღებდა გემციტაბინს პლიუს პლაცებო (260

პაციენტი იღებდა 100 მგ და 24 პაციენტი 150 მგ ტარცევას). დასკვნის გასაკეთებლად 150 მგ-იან ჯგუფში ძალზედ მცირე რაოდენობ ის პაციენტ იყო ჩართული.

პაციენტების საბაზისო დემოგრაფიული და დაავადების მახასიათებლები ორივე სამკურნალო ჯგუფში იყო ძალიან მსგავსი, ეს ჯგუფებია: 100 მგ ტარცევას პლიუს გემციტაბინი და პლაცებოს პლიუს გემციტაბინი,; ერთადერთი სხვაობა იყო იმაში, რომ ტარცევას ჯგუფში იყო მეტი მამაკაცი პაციენტი (51%) პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით(44%). საშუალო დრო პირველადი დიაგნოზის დასმიდან რანდომიზაციამდე იყო დაახლოებით 1.0 თვე. პაციენტების დაახლოებით ნახევარს საბაზისო ECOG სტატუსი ჰქონდა (PS) 1, და 17%-ის შემთხვევაში კი საბაზისო ECOG PS სტატუსი იყო 2. კვლევაში ჩართვისას პაციენტების დიდ ნაწილში დათქმული იყო მეტასტაზური დაავადება როგორც პანკრეასის კიბოს მანიფესტაციის ნიშანი (77% ტარცევას ჯგუფში, 76% კი პლაცებოს ჯგუფში).

გადარჩენადობა ფასდებოდა კვლევის ყველა რანდომულ პაციენტთა (intent-to-treat) პოპულაციაში გადარჩენადობის მონაცემებზე დაყრდნობით, რომელიც მიღებული იყო 551 სიკვდილის შემთხვევის შეფასებით. აღნიშნული შედეგები შეესაბამება 100 მგ ჯგუფის მონაცემებს (504 სიკვდილი). სიკვდილის შესაფასებელი რისკის მაჩვენებელი ტარცევას ჯგუფში პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით შეადგენდა 0.82 (95% CI, 0.69-დან 0.98-მდე) (p=0.028). პაციენტების პროცენტული შემადგენლობა, რომლებიც ცოცხალი იყვნენ მე-12 თვის თავზე შეადგენდა 23.8% ტარცევას ჯგუფში, ხოლო პლაცებოს ჯგუფში იგივე მაჩვენებელი იყო 19.4%. საშუალო საერთო გადარჩენადობის მაჩვენებელი იყო 6.4 თვე ტარცევას ჯგუფში, ხოლო პლაცებოს ჯგუფში იგივე მაჩვენებელი შეადგენდა 6 თვეს.

ცხრილი 4 კვლევის შედეგების შეჯამება

ცხრილი 4: კვლევა PA.3 ეფექტურობის შედეგები

	ტარცევა 100 მგ დამატებული გემციტაბინი (n=261)	პლაცებოს დამატებული გემციტაბინი (n=260)	P-მაჩვენებელი
საშუალო გადარჩენადობა	6.4 თვე	6 თვე	
რისკის კოეფიციენტი, სიკვდილობა (ერლოტინიბი:პლაცებო)	0.82 (0.69 to 0.98)		p=0.028

(95% CI)			
% ცოცხალი პაციენტები 12 თვის თავზე	23.8	19.4	

საშუალო PFS იყო 3.81 თვე (16.5 კვირა) ტარცევას ჯგუფში (95% CI, 3.58-დან 4.93 თვეს), პლაცებოს ჯგუფში კი 3.55 თვე (15.2 კვირა) (95% CI, 3.29-დან 3.75-მდე თვე) (p=0.006).

მკურნალობაზე პასუხის საშუალო ხანგრძლივობა იყო 23.9 კვირა, რომლის საერთო ფარგლებს წარმოადგენდა 3.71-დან 56+ მდე კვირა. ობიექტური პასუხის მაჩვენებელი (სრული პასუხი და ნაწილობრივი პასუხი) იყო 8.6% ტარცევას ჯგუფში და 7.9% პლაცებოს ჯგუფში. პაციენტების პროცენტული წილი, რომლებსაც აღენიშნათ სრული პასუხი, ნაწილობრივი პასუხი ან სტაბილუ რი დაავადება იყო 59% და 49.4%, ტარცევასა და პლაცებოს ჯგუფებისთვის, შესაბამისად (p=0.036).

3.1.3 იმუნოგენურობა

არ შეესაბამება .

3.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები

ექსპოზიცია:

ტარცევას 150 მგ ორალური მიღების შემდეგ, სტაბილურ მდგომარეობაში, პლაზმაში მაქსიმალური კონცენტრაციის მიღწევის საშუალო დროა დაახლოებით 4.0 საათი, საშუალო მაქსიმალური პლაზმური კონცენტრაციით, რომელიც შეადგენს 1,995 ნგ / მლ-ს . შემდგომი დოზის მიღების წინ 24 საათისათვის, საშუალო მინიმალური პლაზმური კონცენტრაცია არის 1,238 ნგ / მლ. საშუალო AUC მიღწეული დოზირების ინტერვალის დროს სტაბილურ მდგომარეობაში არის 41.300 მკგ / სთ / მლ.

3.2.1 აბსორბცია

ორალური ერლოტინიბი კარგად შეიწოვება და გააჩნია გახანგრძლივებული შეწოვის ეტაპი, საშუალო პლაზმური დონით, რომელიც მიიღწევა ტარცევას მიღებიდან 4 საათის განმავლობაში. ნორმალურ ჯანმრთელ მოხალისეებში ჩატარებულმა კვლევამ დაადგინა, რომ ბიოშელწევადობა შეადგენს 59%-ს. ტარცევას ექსპოზიცია შეიძლება გაიზარდოს მედიკამენტის საკვების შემდეგ მიღების შემთხვევაში .

შენთვის შემდეგ, ერლოტინიბის ჩართულობა სისხლში საკმაოდ მაღალია, დაახლოებით 95% არის შეკავ შირებული სისხლის კომპონენტებთან, პირველ რიგში, პლაზმის ცილებთან (მაგ. ალბუმინი და ალბუ-1 მუავა გლიკოპროტეინი [AAG]), ერლოტინიბის თავისუფალი წილი შეადგენს დაახლოებით 5%.

3.2.2 განაწილება

ერლოტინიბის განაწილების საშუალო მოცულობა შეადგენს 232 l და იგი აღწევს ადამიანის სიმსივნურ ქსოვილში

4 პაციენტის კვლევისას (3 პაციენტს აქვს არანვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბო [NSCLC] და 1-ს კი - ხორხის კიბო), რომლებიც იღებდნენ ტარცევას დღიური პერორალური დოზით 150 მგ-ს, სიმსივნური ქსოვილიდან აღებული ნიმუშების გამოკვლევისას, მკურნალობის მე-9 – ე დღეს, გამოვლინდა, რომ სიმსივნური ქსოვილში ერლოტინიბის საშუალო კონცენტრაცია შეადგენდა 1,185 ნგ / გ -ს . ეს შეესაბამებოდა საშუალოდ 63% -ს, რაც წარმოადგენდა დაფიქსირებულ სტაბილური მდგომარეობის პიკურ კონცენტრაციას პლაზმაში. სიმსივნურ ქსოვილში პირველადი აქტიური მეტაბოლიტების კონცენტრაცია საშუალოდ შეადგენდა 160 ნგ / გ, რაც შეესაბამებოდა დაფიქსირებულ სტაბილური მდგომარეობის, პიკურ კონცენტრაციას პლაზმაში, საერთო საშუალო მაჩვენებლით - 113% -ს. ქსოვილის განაწილების კვლევებმა, რომელიც იყენებს მთელი სხეულის აუტორადიოგრაფიას, [¹⁴C] -ით მონიშნული ერლოტინიბის პერორალური მიღების შემდეგ თიმუსის არმქონე (athymic nude -საკვლევი მოდელი) თავგებში, HN5 სიმსივნური ქსენოტრანსპლანტანტების გამოკვლევამ (ქსოვილი ან ორგანო, რომელიც გადაინერგება სხვა სახის ორგანიზმიდან), აჩვენა სწრაფი და ინტენსიური ქსოვილური განაწილება(ჩართულობა), რადიოლოგიურად მონიშნული წამლის მაქსიმალური კონცენტრაციით (პლაზმაში დაახლოებით 73%). რაც გამოვლინდა 1 საათში.

3.2.3 მეტაბოლიზმი

ერლოტინიბი ადამიანებში მეტაბოლიზდება ღვიძლის ციტოქრომ P450 ფერმენტების საშუალებით, ძირითადად CYP3A4- ით და უფრო მცირე რაოდენობით კი CYP1A2- ით. ღვიძლის გარეთ მეტაბოლიზმი CYP3A4- ით ნაწლავში, ფილტვებში CYP1A1-ით და სიმსივნურ ქსოვილში CYP1B1-ით, პოტენციურად უწყობს ხელს ერლოტინიბის მეტაბოლურ კლირენსს. In vitro კვლევებში ვლინდება, რომ ერლოტინიბის მეტაბოლიზმის დაახლოებით 80-95% ხდება CYP3A4 ფერმენტის მიერ.

იდენტიფიცირებულია მეტაბოლიზმის სამი ძირითადი გზა: 1) O-დემეთილირება ჯაჭვის ერთ-ერთი ან ორივე მხარის, რასაც მოსდევს ოქსიდაცია კარბოქსილის მუავამდე; 2) აცეტილენის კომპონენტის ოქსიდაცია, რასაც მოსდევს ოქსიდაცია არილკარბონმუავამდე; 3) ფენილ-აცეტილენის კომპონენტის არომატული ჰიდროქსილირება. ერლოტინიბის ძირითადი მეტაბოლიტები, რომლებიც წარმოიქმნება ჯაჭვის ერთერთი მხრის O-დემეთილირებით, ხასიათდებიან ერლოტინიბის მსგავსი ეფექტურობით პრეკლინიკურ *in vitro* კვლევებში და სიმსივნის *in vivo* მოდელურებში. მათი დონე პლაზმაში ერლოტინიბის დონის <10% შეადგენს, ხოლო მათი ფარმაკოკინეტიკა ერლოტინიბის მსგავსია.

3.2.4 გამოყოფა

ერლოტინიბის მიღებული დოზის 90% -ზე მეტი გამოიყოფა განავალში, ძირითადად მეტაბოლიტების სახით. კლირენსი შეადგენს 4.47 ლ/სთ, ხოლო ნახევრადგამოყოფის დროა 36.2 საათი.

ერლოტინიბის მეტაბოლიტები და ნარჩენი პორციები უპირატესად გამოიყოფა ორგანიზმიდან ფეკალიებთან ერთად (>90%), თირკმლებით ელიმინირდება პერორალური გზით მიღებული მედიკამენტის მხოლოდ მცირე რაოდენობა.

კლირენსი:

მოსახლეობის ფარმაკოკინეტიკური ანალიზით 591 პაციენტის შესწავლისას, რომლებიც იტარებდნენ ტარცევათი მონოთერაპიას, კლირენსის საშუალო მაჩვენებელი შეადგენდა 4.47 ლ / სთ, ხოლო საშუალო ნახევრადგამოყოფის პერიოდი კი - 36.2 საათს. ამიტომ, სტაბილური მდგომარეობის პლაზმური კონცენტრაციის მიღწევის დრო სავარაუდოდ მოხდებოდა დაახლოებით 7-8 დღეში. არ იყო დაფიქსირებული რაიმე მნიშვნელოვანი ურთიერთობა მოსალოდნელ კლირენსსა და პაციენტის ასაკს, სხეულის წონას, სქესსა და ეთნიკურობას შორის.

ამიტომ, მდგრადი პლაზმური კონცენტრაციის მისაღწევად სავარაუდოდ დრო დაახლოებით შესაძლოა იყოს 7-8 დღე. არ იყო დაფიქსირებული რაიმე მნიშვნელოვანი ურთიერთკავშირი მოსალოდნელ კლირენსსა და პაციენტის ასაკს, სხეულის წონას, სქესსა და ეთნიკურობას შორის.

პაციენტის ფაქტორები, რომლებიც უკავშირდება ერლოტინიბის ფარმაკოკინეტიკას, არის შრატში საერთო ბილირუბინი, AAG კონცენტრაცია და ამჟამინდელი მწველობა. შრატში საერთო ბილირუბინის და AAG კონცენტრაციის მომატება უკავშირდებოდა ერლოტინიბის კლირენსის

შენელებას. მწვევლებში ფიქსირდება ერლოტინიბის კლირენსის უფრო მაღალი მაჩვენებელი (იხ. ნაწილი 2.7 ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო პროდუქტებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები).

ჩატარდა მეორე ფარმაკოკინეტიკური ანალიზი, იგი მოიცავდა გაერთიანებულ მონაცემებს, რომელიც მიღებული იყო პანკრეასის კიბოთი დაავადებული 204 პაციენტის ერლოტინიბით მკურნალობაზე დაკვირვების შედეგად; აღნიშნული პაციენტები მკურნალობდნენ ერლოტინიბს პლუს გემციტაბინის რეჟიმით. ამ ანალიზმა აჩვენა, რომ კოვარიაციები, რომელიც გავლენას ახდენს პანკრეასის კვლევაში ჩართული პაციენტების ერლოტინიბის კლირენსზე, ძალიან ჰგავდა იმ მაჩვენებლებს, რომლებიც დაფიქსირდა წინა მონოთერაპიული რეჟიმის ფარმაკოკინეტიკური ანალიზით. არ გამოვლენილა რაიმე ახალი კოვარიაციული ეფექტები. გემციტაბინის ერთდროული მიღება არ ახდენდა გავლენას ერლოტინიბის პლაზმურ კლირენსზე.

3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა პაციენტთა განსაკუთრებულ ჯგუფებში

ამ საკითხზე სპეციალური კვლევები ბავშვების ან ხანდაზმული ადამიანების მონაწილეობით ჩატარებული არ ყოფილა.

ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითება: ერლოტინიბის გაუვნებელობა (გამოდევნება) ძირითადად ხდება ღვიძლის მეშვეობით. ერლოტინიბის ექსპოზიცია პაციენტებში ღვიძლის ფუნქციის საშუალო დაქვეითებით (Child-Pugh ქულა 7–9), მათ შორის ღვიძლის პირველადი სიმსივნის და ღვიძლში მეტასტაზების დროს, ისეთივეა, როგორც ღვიძლის ნორმალური ფუნქციის შემთხვევაში.

თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება: ერლოტინიბი და მისი მეტაბოლიტები მნიშვნელოვნად არ გამოიყოფა თირკმელებით, ერთჯერადი დოზის 9% -ზე ნაკლები გამოიყოფა შარდში. თირკმლის დარღვეული ფუნქციის მქონე პაციენტების მონაწილეობით კვლევები არ ჩატარებულა.

მწვევლები: არამწვევლთა და ამჟამად სიგარეტის მწვევლ ჯანმრთელ სუბიექტებში ჩატარებულმა ფარმაკოკინეტიკურმა კვლევამ აჩვენა, რომ სიგარეტის მოწვევა იწვევს ერლოტინიბის კლირენსის მომატებას და მისი (ერლოტინიბი) ექსპოზიციის დაქვეითებას. მწვევლებში $AUC_{0-\infty}$ შეადგენდა არასდროს / ყოფილ მწვევლებში დაფიქსირებული მონაცემის დაახლოებით 1/3-ს ($n = 16$ მწვევლთა და არასოდეს / ყოფილ მწვევლებში). ამჟამინდელ მწვევლებში ეს შემცირებული ექსპოზიცია სავარაუდოდ განპირობებულია ფილტვებში CYP1A1-ის და ღვიძლში CYP1A2-ის ინდუქციით.

მე- III ფაზის NSCLC-ის შემსწავლელ ცენტრალურ კვლევაში, ჩართულ პაციენტებში, რომლებიც ამჟამადაც მწვევლები არიან მიღწეულ იქნა ერლოტინიბის მყარი პლაზმური კონცენტრაცია - 0.65 $\mu\text{g/ml}$ (n=16), რაც დაახლოებით 2-ჯერ ნაკლები იყო ადრე მწვევლებში დაფიქსირებულ მაჩვენებელთან შედარებით ან იმ პაციენტებში, რომლებიც არასოდეს ყოფილან მწვევლები (1.28 $\mu\text{g/ml}$, n=108). აღნიშნულ ეფექტს, ასევე, ახლდა ერლოტინიბის პლაზმური კლირენსის 24%-ით ზრდა.

NSCLC-ის I ფაზის, დოზის ზრდის შემსწავლელ კვლევაში ჩართული პაციენტები, რომლებიც ამჟამადაც მწვევლები არიან, სტაბილური მდგომარეობის ფარმაკოკინეტიკურმა ანალიზებმა აჩვენა ერლოტინიბის დოზა-დამოკიდებული ექსპოზიცია როდესაც ტარცევას დოზა გაზარდეს 150 მგ-დან მაქსიმალურ ასატან დოზამდე, რაც შეადგენდა 300 მგ-ს. მყარი პლაზმური კონცენტრაცია 300 მგ პაციენტებში, რომლებიც ამჟამადაც მწვევლები არიან აღნიშნულ კვლევაში იყო 1.22 $\mu\text{g/ml}$ (n=17) (იხ. თავი 2.2.1 დოზირების განსაკუთრებული ინსტრუქციები და 2.7 ურთიერთქმედება სხვა მედიკამენტებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები).

3.3 არაკლინიკური უსაფრთხოება

3.3.1 კანცეროგენობა

პრეკლინიკურ კვლევებში კანცეროგენობის პოტენციალი არ დაფიქსირებულა. ერლოტინიბი არ არის არც გენოტოქსიური და არც კლასტოგენური გენოტოქსიურ კვლევებში. ორწლიანმა კანცეროგენობის კვლევებმა თავგებზე და ვირთხებზე, არ გამოავლინა კანცეროგენობა პრეპარატის ისეთი დოზის გამოყენებისას, რომელიც ადამიანების თერაპიულ დოზებს აღემატებოდა.

3.3.2 გენოტოქსიურობა

ერლოტინიბმა გენოტოქსიური კვლევების სტანდარტულ ბატარეაში უარყოფითი შედეგი აჩვენა.

3.3.3 ფერტილობის დაქვეითება

ფერტილობის დაქვეითება მდედრ და მამრ ვირთხებში არ დაფიქსირებულა ისეთი დოზების გამოყენებისას, რომლებიც უახლოვდებოდა მაქსიმალურ ასატან დოზას (MTD).

3.3.4 რეპროდუქციული ტოქსიურობა

ვიროსებზე და ბოცვრებზე ჩატარებულმა რეპროდუქციული ტოქსიურობის ტესტებმა აჩვენა, რომ ერლოტინიბის ექსპოზიციამ MTD-თან მიახლოებული დოზებით და/ან დედისათვის ტოქსიური დოზებით, ასევე, იყო ემბრიოტოქსიური, თუმცა არ გამოვლენილა ფერტილობის დაქვეითება, ტერატოგენობა ან პრე-და პოსტნატალური ფიზიკური ან ქცევითი განვითარების დარღვევა. როგორც ვიროსების, ასევე, ბოცვრების შემთხვევაში, დედისათვის ტოქსიური იყო ის პლაზმური კონცენტრაცია, რომელიც ადამიანებში აღინიშნება ერლოტინიბის 150 მგ მიღების შემდეგ.

3.3.5 სხვა

ქრონიკული დოზირების ეფექტი, რომელიც აღინიშნა ცხოველის ერთ სახეობაში მაინც ან კვლევაში, მოიცავს გავლენას რქოვანაზე (ატროფია, დანეყნობა), კანზე (ფოლიკულური დეგენერაცია და ანთება, სონითლე და ალოპეცია), საკვერცხეებზე (ატროფია), ღვიძლზე (ღვიძლის ნეკროზი), თირკმლებზე (თირკმლის პაპილარული ნეკროზი, მილაკების დილატაცია) და კუჭნაწლავის ტრაქტზე (კუჭის დაგვიანებული დაცლა და ფაღარათი). აღინიშნა ერითროციტების (RBC) რაოდენობის შემცირება, ჰემატოკრიტის და ჰემოგლობინის დაქვეითება და რეტიკულოციტების რიცხვის ზრდა. ლეიკოციტების (WBCs), პირველ რიგში ნეიტროფილების, რიცხვის გაზრდა. აღინიშნებოდა მკურნალობასთან დაკავშირებული ALT, AST და ბილირუბინის დონის მომატება.

ერლოტინიბის *ინ ვიტრო* გამოკვლევებში გამოვლინდა, HERG არხების ინჰიბირება წამლის მინიმუმ 20-ჯერ მეტ კონცენტრაციაზე, ადამიანებში გამოყენებულ თერაპიულ დოზებთან შედარებით. ძაღლებში ჩატარებულმა კვლევებმა არ აჩვენა QT ინტერვალის გახანგრძლივება. შვიდ კვლევაში ჩართული 152 ჯანმრთელი მოხალისის ელექტროკარდიოგრაფიის (ECG) სისტემატიზირებული მონაცემების ცენტრალიზებული მიმოხილვით არ გამოვლინდა QT ინტერვალის გახანგრძლივება, ასევე, არ არის დადგენილი კლინიკურ კვლევებში არითმიების რაიმე მტკიცებულება, რაც დაკავშირებულია QT გახანგრძლივებასთან.

4. ფარმაცევტული მახასიათებლები

4.1 შენახვა

სტაბილობა

ტარცევას გამოყენება არ შეიძლება კოლოფზე მითითებული ვარგისიანობის ვადის (EXP) გასვლის შემდეგ.

ტაბლეტი სტაბილური რჩება კოლოფში 4 წლის მანძილზე.

შენახვის სპეციალური გაფრთხილებები

არ შეინახოთ 30°C-ზე მაღალი ტემპერატურის პირობებში.

4.2 სპეციალური ინსტრუქციები გამოყენების, განკარგვის და უტილიზაციის შესახებ

გამოყენებელი ვადაგასული მედიკამენტის უტილიზაცია

ფარმაკოლოგიური მედიკამენტების გარემოში მოხვედრა მინიმუმამდე უნდა იქნას დაყვანილი. არ უნდა ხდებოდეს მედიკამენტების უტილიზაცია გამდინარე წყლებში და საყოფაცხოვრებო ნარჩენებთან ერთად.

გამოყენებელი მედიკამენტები ან ნარჩენი მასალები უნდა განადგურდეს ადგილობრივი მოთხოვნების შესაბამისად.

4.3 შეფუთვა

25 მგ-იანი შემოგარსული ტაბლეტები	30
100 მგ-იანი შემოგარსული ტაბლეტები	30
150 მგ-იანი შემოგარსული ტაბლეტები	30

მედიკამენტი: შეინახეთ ბავშვებისთვის მიუწვდომელ ადგილას

დეკემბერი 2017

დამზადებულია F. Hoffmann-La Roche Ltd-თვის, ბაზელი, შვეიცარია

დამზადებულია F.Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland-თვის

Delpharm Milano S.r.l., Segrate, Italy-მიერ.