

ტარცევა® Tarceva®

ერლოტინიბი

1. აღწერილობა

1.1 მედიკამენტის თერაპიულ/ფარმაკოლოგიური კლასი:

ანტონეოპლასტური საშუალება.

1.2. დოზირების ფორმი ტიპები:

ტარცევას შემოგარსული ტაბლეტები 25მგ, 100მგ, 150მგ.

შემოგარსული, მოთეთრო მოყვითალო ფერის, მრგვალი, ორმხრივად გამოზნეჭილი ტაბლეტები, სხვადასვა შეფერილობით ტაბლეტების დოზების შესაბამისად.

ან შემოგარსული, მოთეთრო მოყვითალო, მრგვალი, ორმხრივად გამოზნეჭილი ტაბლეტები, ცალ მხარეს დატანილი 'T25, T100 ან T150' გრავირებით ტაბლეტების დოზების შესაბამისად.

1.3 მიღების გზა:

პერორალური.

1.4 სტერილობა/რადიოაქტივობა:

მონაცემები არ არის.

1.5. თვისობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა

აქტიური ნივთიერება: ერლოტინიბის ჰიდროქლორიდი

თითოეული დოზირებული შემოგარსული ტაბლეტში შეიცავს ერლოტინიბის ჰიდროქლორიდს, რაც შეესაბამება 25მგ, 100მგ და 150მგ ერლოტინიბის შემცველობას.

შემასვებლების ჩამონათვალი

ტაბლეტის ბირთვი

ლაქტოზას მონოჰიდრატი	Ph. Eur./ USP/ JP
ცელულოზა, მიკროკრისტალური	Ph. Eur./ USP/ JP
ნატრიუმის სახამებლის გლიკოლატი	Ph. Eur./ USP/ JPE
ნატრიუმის ლაურილსულფატი	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

ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბო:

ტარცევა ნაჩვენებია ფილტვის ლოკალურად განვითარებული ან მეტასტაზური არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს სამკურნალოდ მანამდე ჩატარებული მინიმუმ ერთი ქიმიოთერაპიული რეჟიმის არაეფექტურობის შემდეგ.

პანკრეასის კიბო:

ტარცევასა და გემციტაბინის კომბინაცია ნაჩვენებია, როგორც პანკრეასის ლოკალურად განვითარებული, არარეზექცირებადი ან მეტასტაზური კიბოს პირველი რიგის მკურნალობა.

2.2 დოზირება და გამოყენების მეთოდები

სტანდარტული დოზირება

ვილტვის არაწერილუჯრედოვანი კიბო:

ტარცევას რეკომენდებული დღიური დოზა არის 150მგ, საკვების მიღებამდე მინიმუმ 1 საათით ადრე, ან საკვების მიღებიდან 2 სთ-ის შემდეგ.

პანკრეასის კიბო:

ტარცევას რეკომენდებული სადღეღამისო დოზა არის 100მგ საკვების მიღებამდე მინიმუმ 1 საათით ადრე, ან საკვების მიღებიდან 2 სთ-ის შემდეგ გემციტაბინთან კომბინაციაში (გემციტაბინის ჩვენება პანკრეასის კიბოს მკურნალობისთვის იხილეთ მის ინსტრუქციაში).

2.2.1 სპეციალური დოზირების ინსტრუქციები

CYP 3A4 სუბსტრატების და მოდულატორების ერთდროულმა გამოყენებამ შესაძლოა საჭირო გახადოს დოზის მოდიფიცირება (იხ. სექცია 2.4.3 სხვა მედიკამენტებთან ურთიერთქმედება და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები).

როდესაც საჭიროა დოზის მოდიფიცირება, რეკომენდებულია მისი შემცირება 50მგ-იანი საფეხურებით (იხ. სექცია 2.4 გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები, აგრეთვე სექცია 2.4.3 სხვა მედიკამენტებთან ურთიერთქმედება და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები).

ღვიძლის უკმარისობა: ერლოტინიბის ელიმინაცია ხდება ღვიძლში მეტაბოლიზმის და ბილიარული ექსკრეციის გზით. მიუხედავად იმისა, რომ ერლოტინიბის ექსპოზიცია ღვიძლის ნორმალური ფუნქციების და ღვიძლის ზომიერი უკმარისობის შემთხვევებში (Child-Pugh 7-9 ქულა) იყო ანალოგიური, მაინც აუცილებელია სიფრთხილე ტარცევას გამოყენებისას ღვიძლის უკმარისობის მქონე პაციენტებში. მძიმე გვერდითი რეაქციების გამოვლენისას რეკომენდებულია ტარცევას დოზის შემცირება ან მკურნალობის შეწყვეტა. ტარცევას უსაფრთხოება და ეფექტურობა ღვიძლის მძიმე უკმარისობის მქონე პაციენტებში არ შესწავლილა (იხ. სექცია 2.4.1 ზოგადი გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები [კეპატიტი, ღვიძლის უკმარისობა], აგრეთვე სექცია 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა სპეციალურ პოპულაციაში).

თირკმლის უკმარისობა: ტარცევას უსაფრთხოება და ეფექტურობა თირკმლის უკმარისობის მქონე პაციენტებში არ შესწავლილა (იხ. სექცია 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა სპეციალურ პოპულაციაში).

პედიატრიული გამოყენება: ტარცევას უსაფრთხოება და ეფექტურობა 18 წლამდე ასაკის პაციენტებში არ შესწავლილა.

მწვევლობა: სივარეტის მწვევლობა ამცირებს ერლოტინიბის ექსპოზიციას 50-60%-ით. ტარცევას მაქსიმალური ტოლერაბელური დოზა აქტიურ მწვევლებში არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს (NSCLC) დროს შეადგენს 300მგ-ს. რეკომენდებულზე მეტი საწყისი დოზების ეფექტურობა და გრძელვადიანი უსაფრთხოება პაციენტებში, რომელნიც აგრძელებენ თამბაქოს მოხმარებას დადგენილი არ არის (იხ. სექცია 2.4.3 სხვა მედიკამენტებთან ურთიერთქმედება და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები, აგრეთვე სექცია 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა სპეციალურ პოპულაციაში).

2.3 წინააღმდეგჩვენებები:

ტარცევა წინააღმდეგჩვენებულია ერლოტინიბის ან ტარცევას შემადგენლობაში შემავალი სხვა რომელიმე კომპონენტის მიმართ მძიმე ფორმის ჰიპერსენსიტიულობის არსებობისას.

2.4. გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები

2.4.1 ზოგადი

ფილტვების ინტერსტიციული დაავადება: ტარცევას გამოყენებისას ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს (NSCLC), პანკრეასის კიბოს ან სხვა შორსწასული სოლიდური სიმსივნეების სამკურნალოდ, ფილტვების ინტერსტიციული დაავადების ILD-მაგვარი, მათ შორის ფატალური შემთხვევები აღინიშნა იშვიათად. საბაზისო კვლევაში BR.21 ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს დროს სერიოზული ILD-მაგვარი მოვლენების ინციდენტობამ პლაცებოსა და ტარცევას ჯგუფებში შეადგინა 0.8%. პანკრეასის კიბოს კვლევის ფარგლებში გემციტაბინისა და ტარცევას კომბინაციით მკურნალობისას ILD-მაგვარი მოვლენების ინციდენტობამ გემციტაბინის და ტარცევას ჯგუფში შეადგინა 2.5%, ხოლო გემციტაბინისა და პლაცებოს ჯგუფში - 0.4%. ზოგადმა ინციდენტობამ ტარცევას გამოყენებისას ყველა ჩატარებულ კვლევაში (არაკონტროლირებადი კვლევების და პარალელური ქიმიოთერაპიით მიმდინარე კვლევების ჩათვლით) შეადგინა დაახლოებით 0.6%. ILD-მაგვარი მოვლენების დაფიქსირებისას ანგარიშებში ფიგურირებს შემდეგი დიაგნოზები: პნევმონიტი, რადიაციული პნევმონიტი, ჰიპერსენსიტიური პნევმონიტი, ინტერსტიციული პნევმონია, ფილტვის ინტერსტიციული დაავადება, ობლიტერაციული ბრონქოლიტი, ფილტვის ფიბროზი, მწვავე რესპირატორული დისტრეს სინდრომი, ფილტვის ინფილტრაცია და ალვეოლიტი. აღნიშნული ILD-მაგვარი მდგომარეობები იწყებოდა ტარცევას ინიციაციის შემდეგ რამდენიმე დღიდან რამდენიმე თვეში. შემთხვევათა უმეტესობა ასოცირდებოდა ხელშემწყობი ან მამოდიფიცირებელი ფაქტორების არსებობასთან, როგორცაა პარალელური ან მანამდე ჩატარებული ქიმიოთერაპია, მანამდე

ჩატარებული რადიაციული თერაპია, მანამდე არსებული ფილტვის პარენქიმული დაავადება, ფილტვის მეტასტაზური დაავადება, ან რესპირატორული ინფექციები.

პაციენტებს, რომლებსაც განუვითარდა მწვავე და/ან პროგრესირებადი აუხსნელი პულმონალური სიმპტომები, როგორცაა დისპნეა, ხველა და ცხელება, ტარცევას გამოყენება უნდა შეუჩერდეს დიაგნოსტიკური შეფასების ჩატარებამდე. თუ დიაგნოსტიკურებელია ფილტვის ინტერსტიციული დაავადება, ტარცევას გამოყენება უნდა შეწყდეს და საჭიროებისამებრ ინიცირდეს შესაბამისი მკურნალობა (იხ. სექცია 2.6 არასასურველი ეფექტები).

ღიარება, დეჰიდრატაცია, ელექტროლიტური დისბალანსი და თირკმლის უკამრისობა: ტარცევას მიღებისას ზოგ პაციენტს აღენიშნა ღიარება, რომლის ზომიერი და მძიმე ფორმები საჭიროებს ლოპერამიდით მკურნალობას. ზოგიერთ შემთხვევაში შესაძლებელია საჭირო გახდეს დოზის შემცირება. მძიმე ან პერსისტული ღიარების, გულისრევის, ანორექსიის ან ღებინების შემთხვევაში, რომელიც იწვევს დეჰიდრატაციას, ტარცევას მიღება უნდა შეჩერდეს და მიღებული იქნას შესაბამისი ზომები დეჰიდრატაციის სამკურნალოდ (იხ. სექცია 2.6 არასასურველი ეფექტები). ცნობილია ჰიპოკალემიისა და თირკმლის უკამრისობის (მათ შორის ფატალური უკამრისობის) განვითარების იშვიათი შემთხვევები, რომელთაგან ნაწილი მეორადად არის გამოწვეული ღიარებასთან, ღებინებასა და/ან ანორექსიასთან დაკავშირებული დეჰიდრატაციის გამო, რაც ზოგჯერ ღრმავდება პარალელური ქიმიოთერაპიის ზეგავლენით. განსაკუთრებით მძიმე ან პერსისტული ღიარების შემთხვევებში, ან დეჰიდრატაციის სხვა ხელშემწყობი რისკ-ფაქტორების არსებობისას (სხვა მედიკამენტების პარალელური მიღება, თანმხლები დაავადებები, სიმპტომები ან სხვა ხელშემწყობი ფაქტორები, მაგ. ხანდაზმული ასაკი), რეკომენდებულია ტარცევას მიღების შეწყვეტა და ინტენსიური ინტრავენური დეჰიდრატაციის ზომების უზრუნველყოფა. გარდა ამისა, დეჰიდრატაციის რისკის მქონე პაციენტებში საჭიროა ელექტროლიტების, მათ შორის კალიუმის დონის მუდმივი მონიტორინგი.

ჰეპატიტი, ღვიძლის უკამრისობა: ტარცევას გამოყენებისას დაფიქსირებულია ღვიძლის უკამრისობის (მათ შორის ფატალური უკამრისობის) იშვიათი შემთხვევები. ღვიძლის უკამრისობის განვითარების ხელშემწყობ ფაქტორებს მიეკუთვნება ღვიძლის მანამდე არსებული დაავადება, ან ჰეპატოტოქსიური პრეპარატების მიღება. აქედან გამომდინარე, ასეთ შემთხვევებში რეკომენდებულია ღვიძლის ფუნქციური ტესტების პერიოდული მონიტორინგი. ღვიძლის მძიმე ფუნქციური დაზიანების შემთხვევაში რეკომენდებულია ტარცევას მიღების შეწყვეტა (იხ. სექცია 2.6 არასასურველი ეფექტები).

გასტრო-ინტესტინური ტრაქტის პერფორაცია: ტარცევას მიღებისას იზრდება გასტრო-ინტესტინური ტრაქტის ორგანოების პერფორაციის

რისკი, რაც დაფიქსირებულია იშვიათ შემთხვევებში (მათ შორის ფატალური პერფორაციის რამდენიმე შემთხვევა). ანტიანგიოგენეზური მედიკამენტების, კორტიკოსტეროიდების, ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებების (NSAID) პარალელური გამოყენების და/ან ტაქსანის შემცველი ქიმიოთერაპიის შემთხვევებში, აგრეთვე ანამნესტურად პეფტიური წყლულების და დივერტიკულოზის არსებობისას აღნიშნული რისკი მატულობს. გასტროინტესტინური პერფორაციის განვითარების შემთხვევებში აუცილებელია ტარცევას მიღების პერმანენტური შეწყვეტა. (იხ. სექცია 2.6 არასასურველი ეფექტები).

კანის ბულოზური და ექსფოლიატიური დაზიანება: ტარცევას მიღებისას შესაძლებელია კანის ბულოზური, ბლისტერული და ექსფოლიატიური დაზიანების განვითარება, სტევენს-ჯონსონის სინდრომის/ტოქსიური ეპიდერმული ნეკროლიზის ძალიან იშვიათი (ზოგჯერ ფატალური) შემთხვევების ჩათვლით (იხ. სექცია 2.6 არასასურველი ეფექტები). მძიმე ფორმის ბულოზური, ბლისტერული ან ექსფოლიატიური დაზიანების განვითარების შემთხვევებში აუცილებელია ტარცევას მიღების შეჩერება ან შეწყვეტა.

ოფთალმოლოგიური გართულებები: ტარცევას გამოყენებისას ძალიან იშვიათად შესაძლებელია განვითარდეს რქოვანას პერფორაცია ან დაწყლულება. სხვა ოფთალმოლოგიურ გართულებებს, რომლებიც აღინიშნა ტარცევას მიღებისას, მიეკუთვნება ქუთუთოების ზომაში პათოლოგიური ზრდა, მშრალი კერატოკონიუქტივიტი ან კერატიტი, რაც თავის მხრივ წარმოადგენს რქოვანას პერფორაციის/ულცერაციის რისკ-ფაქტორს. შესაბამისად, ოფთალმოლოგიური გართულებების (მაგ. თვალის ტკივილის) წვავე განვითარების ან პროგრესირებადი გაუარესების შემთხვევებში აუცილებელია ტარცევას მიღების შეჩერება ან შეწყვეტა. (იხ. სექცია 2.6 არასასურველი ეფექტები).

სხვა მედიკამენტებთან ურთიერთქმედება: ტარცევას გააჩნია სხვა მედიკამენტებთან კლინიკურად მნიშვნელოვანი ურთიერთქმედების პოტენციალი (იხ. სექცია 2.4.3 სხვა სამედიცინო პროდუქტთან ურთიერთქმედება და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები).

2.4.2 ავტომანქანებისა და მანქანა-დანადგარების მართვის უნარი

ერლოტინიბის ავტომანქანებისა და მანქანა-დანადგარების მართვის უნარზე ზეგავლენის შემსწავლელი კვლევები არ ჩატარებულა. თუმცა, მენტალური უნარების დარღვევები ერლოტინიბთან ასოცირებული არ არის.

2.4.3 სხვა მედიკამენტებთან ურთიერთქმედება და ურთქმედების სხვა ფორმები

ადამიანების სხეულში ერლოტინიბი მეტაბოლიზდება ღვიძლში, ღვიძლის ციტოქრომების მეშვეობით, ძირითადად CYP3A4-ით, უფრო ნაკლებად CYP1A2-ით და პულმონალური იზოფორმით CYP1A1. შესაბამისად, შესაძლებელია თავი იჩინოს ურთიერთქმედებებმა იმ მედიკამენტების გამოყენებისას, რომელთა მეტაბოლიზმი ხორციელდება აღნიშნული ფერმენტებით, ან რომელნიც ამ ფერმენტების ინჰიბიტორები ან ინდუქტორები არიან.

CYP3A4-ის პოტენტური ინჰიბიტორები აქვეითებენ ერლოტინიბის მეტაბოლიზმს და ზრდიან მის კონცენტრაციას პლაზმაში. CYP3A4 მეტაბოლიზმის კეტონოკონაზოლით ინჰიბირების შედეგად (200მგ, პ/ო, ორჯერ დღეში 5 დღის განმავლობაში) ერლოტინიბის ექსპოზიცია გაიზარდა (86%-მდე ერლოტინიბის მედიანურ ექსპოზიციაში [AUC]), ხოლო მაქსიმალურმა კონცენტრაციამ (C_{max}) იმატა 69%-ით მხოლოდ ერლოტინიბის გამოყენებასთან შედარებით. ტარცევას ერთდროული გამოყენებისას CYP3A4 და CYP1A2-ის კიდევ ერთ ინჰიბიტორთან – ციპროფლოქსაცინთან ერთად, ერლოტინიბის ექსპოზიცია [AUC] და მაქსიმალური კონცენტრაცია (C_{max}) გაიზარდა შესაბამისად 39%-ით და 17%-ით. აქედან გამომდინარე, სიფრთხილვა საჭირო ტარცევას და CYP3A4-ის პოტენტური ინჰიბიტორის, ან CYP3A4/CYP1A2-ის კომბინირებულ ინჰიბიტორის ერთდროული გამოყენებისას. ასეთ სიტუაციებში, ტოქსიურობის ნიშნების გამოვლენისას, აუცილებელია ტარცევას დოზის შემცირება.

CYP3A4-ის აქტივობის პოტენტური ინდუქტორები ზრდიან ერლოტინიბის მეტაბოლიზმს და მნიშვნელოვნად ამცირებენ მის კონცენტრაციას პლაზმაში. CYP3A4-ის მეტაბოლიზმის რიფამპიცინით ინდუქციის შედეგად (600მგ, პ/ო დღეში ოთხჯერ 7 დღის განმავლობაში) ტარცევას 150მგ დოზის მიღებისას ერლოტინიბის მედიანური AUC შემცირდა 69%-ით მხოლოდ ტარცევას გამოყენებასთან შედარებით.

რიფამპიცინით წინასწარი მკურნალობის, ან პარალელური თანადანიშნვისას 450მგ ტარცევას ერთჯერად დოზასთან ერთად ერლოტინიბის მედიანურმა ექსპოზიციამ (AUC) შეადგინა რიფამპიცინის გარეშე დანიშნული 150მგ ტარცევას ერთჯერადი დოზის 57.5%. ამდენად, როდესაც შესაძლებელია, რეკომენდებულია ალტერნატიული მკურნალობის გათვალისწინება მედიკამენტებით, რომელთაც არ გააჩნიათ CYP3A4-ის ინდუქციის თვისება. თუ პაციენტს ესაჭიროება ტარცევას და CYP3A4-ის ინდუქციის უნარის მქონე მედიკამენტის, მაგ. რიფამპიცინის, ერთდროული გამოყენება, გასათვალისწინებელია ტარცევას დოზის გაზრდა 300მგ-მდე მისი უსაფრთხოების პროფილის (იხ. სექცია 2.4.1 ზოგადი გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები) ზედმიწევნით

მონიტორინგის პირობებში. 2 კვირის განმავლობაში მედიკამენტის კარგი ამტანობის შემთხვევაში დასაშვებია დოზის შემდგომი გაზრდა 450მგ-მდე უსაფრთხოების პროფილის ზედმიწევნით მონიტორინგით. უფრო მაღალი დოზების გამოყენება აღნიშნულ ვითარებისთვის შესწავლილი არ არის.

ტარცევას წინასწარი მკურნალობა, ან პარალელური თანადანიშნვა არ ახდენს გავლენას CYP3A4-ის პროტოტიპური სუბსტრატების – მიდაზოლამის და ერთრომიცინის კლირენსზე. შესაბამისად, არ არის მოსალოდნელი მნიშვნელოვანი გავლენა სხვა CYP3A4-ის პროტოტიპური სუბსტრატების კლირენსზე. მიდაზოლამის ორალური გამოყენებისას ბიოშედწევადობა 24%-ით მცირდებოდა, თუმცა ეს არ იყო დამოკიდებული CYP3A4-ის აქტივობაზე.

ერლოტინიბის ხსნადობა pH-დამოკიდებულია. pH-ის მატებისას ერლოტინიბის ხსნადობა მცირდება. მედიკამენტები, რომლებიც მოქმედებენ გასტრო-ინტესტინური ტრაქტის pH-ზე, შესაძლოა გავლენას ახდენდნენ ერლოტინიბის ხსნადობასა და ბიოშედწევადობაზე. ტარცევას ერთდროული გამოყენებისას ომეპრაზოლთან, რომელიც წარმოადგენს პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორს, ერლოტინიბის ექსპოზიცია [AUC] და C_{max} მცირდება შესაბამისად 46%-ით და 61%-ით. T_{max} და ნახევრადდაშლის პერიოდის ცვლილებები არ გამოვლენილა. ტარცევას ერთდროული მიღებისას 300მგ რანიტიდინთან, რომელიც წარმოადგენს H_2 -რეცეპტორების ანტაგონისტს, ერლოტინიბის ექსპოზიცია [AUC] და C_{max} მცირდება შესაბამისად 33%-ით და 54%-ით. ამდენად, კუჭის მუავიანობაზე მოქმედი მედიკამენტების მიღება ტარცევასთან ერთად სასურველი არ არის. ასეთ შემთხვევებში ტარცევას დოზის გაზრდა სავარაუდოდ ნაკლებად ახდენს მისი ექსპოზიციის დანაკარგის კომპენსირებას. თუმცა, რანიტიდინის 150მგ დოზის ორჯერადად მიღებისას ტარცევას დანაწილებული წესით დანიშნვა რანიტიდინის მიღებამდე 2 სთ-ით ადრე, ან 10 სთ-ის შემდეგ, იწვევდა ერლოტინიბის ექსპოზიციის [AUC] და C_{max} შემცირებას შესაბამისად მხოლოდ 15%-ით და 17%-ით. ამდენად, H_2 -რეცეპტორების ანტაგონისტების გამოყენების აუცილებლობის შემთხვევაში მიზანშეწონილია რანიტიდინის გათვალისწინება და გამოყენება დანაწილებული წესით. ტარცევას მიღება საჭიროა რანიტიდინის მიღებამდე 2 სთ-ით ადრე, ან 10 სთ-ის შემდეგ.

კლინიკურ კვლევებში დაფიქსირებულია ტარცევას ურთიერთქმედება კუმარინულ ანტიკოაგულანტებთან, კერძოდ ვარფარინთან, რომელთა თანაგამოყენებას თან ახლავს საერთაშორისო ნორმალიზებული თანაფარდობის (INR) მატება და სისხლდენის შემთხვევები (მათ შორის ფატალური). ტარცევასა და კუმარინული ანტიკოაგულანტების თანაგამოყენებისას აუცილებელია პროთრომბინის დროის ან INR-ის ნებისმიერი ცვლილების რეგულარული მონიტორინგი.

ტარცევას კომბინირებული გამოყენება სტატინებთან შესაძლოა ზრდიდეს სტატინებით ინდუცირებული მიოპათიის (მათ შორის რაბდომიოლიზის)

განვითარების პოტენციალს, რაც დაფიქსირდა კიდევ იშვიათ შემთხვევებში.

მწვევლებს უნდა ერჩიოთ თამბაქოს თავის დანებება, რადგან მას გააჩნია CYP1A1-ის და CYP1A2-ის ინდუქციის ეფექტი, რაც ამცირებს ერლოტინიბის ექსპოზიციას 50-60%-ით (იხ. სექცია 2.2.1 სპეციალური დოზირების ინსტრუქციები, აგრეთვე სექცია 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ პოპულაციებში).

Ib ფაზის კვლევაში გემციტაბინისა და ერლოტინიბის ერთად მიღებისას ერთმანეთის ფარმაკოკინეტიკაზე მნიშვნელოვანი გავლენა არ გამოვლინდა.

2.5 გამოყენება განსაკუთრებულ პოპულაციებში

2.5.1 ორსულები

ადექვატურად კონტროლირებადი კვლევები ტარცევას ორსულ ქალებში გამოყენების შესასწავლად ჩატარებული არ არის. ცხოველებში ჩატარებულ კვლევებში ნაჩვენებია გარკვეული რეპროდუქციული ტოქსიურობა (იხ. სექცია 3.3.3 ფერტილობის დარღვევა, აგრეთვე სექცია 3.3.4 ტერატოგენურობა). ადამიანებისთვის პოტენციური რისკის შესაძლებლობა უცნობია. რეპროდუქციული ასაკის ქალებს უნდა ერჩიოს, თავიდან აიცილონ ორსულობა ტარცევას მიღების პერიოდში. უნდა იყოს გამოყენებული ადეკვატური კონტრაცეფციული საშუალებები მკურნალობის განმავლობაში და მისი დასრულებიდან მინიმუმ 2 კვირის მანძილზე. მკურნალობის გაგრძელება ორსულობის შემთხვევაში დასაშვებია მხოლოდ მაშინ, თუ ორსულისათვის მოსალოდნელი სარგებელი აჭარბებს ნაყოფისთვის შესაძლო რისკს.

2.5.2 მეძუძური დედები

არ არის ცნობილი, გამოიყოფა თუ არა ერლოტინიბი დედის რძით. ახალშობილისთვის შესაძლო საფრთხის გამო დედებმა თავი უნდა შეიკავონ ძუძუთი კვებისაგან ტარცევას გამოყენების პერიოდში.

2.5.3 ღვიძლის უკმარისობა

ერლოტინიბის ექსპოზიცია ღვიძლის ზომიერი ხარისხის უკმარისობის დროს (Child-Pugh 7-9 ქულა) არ განსხვავდებოდა ღვიძლის ადეკვატური ფუნქციების მქონე პაციენტებისაგან, ღვიძლის პირველდი კიბოს ან მეტასტაზური დაზიანების შემთხვევების ჩათვლით (იხ. სექცია 2.4.1 ზოგადი გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები). ტარცევას უსაფრთხოება და ეფექტურობა ღვიძლის მძიმე უკმარისობის მქონე პაციენტებში არ შესწავლილა.

2.6 არასასურველი ეფექტები

2.6.1 კლინიკური კვლევები

არაწვრილუჯრედოვანი კიბო (BR.21 კვლევაში ტარცევა ინიშნებოდა მონოთერაპიის სახით)

ერთ რანდომიზებულ ორმაგ ბრმა კვლევაში (BR.21), რომელმაც მოიცვა 17 ქვეყანა, ფილტვის ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს (NSCLC) მქონე 731 პაციენტს მანადმე ჩატარებული მინიმუმ ერთი ქიმიოთერაპიული რეჟიმის არაეფექტურობის შემდეგ რანდომულად ენიშნებოდა ტარცევა (150მგ) ან პლაცებო თანაფარდობით 2:1. პაციენტები საცდელ პრეპარატს ღებულობდნენ პერორალურად დღეში ერთხელ დაავადების პროგრესირების ან შეუთავსებელი ტოქსიურობის განვითარებამდე.

ყველაზე ხშირ გვერდით მოვლენას წარმოადგენდა გამონაყარი (75%) და ფაღარათი (54%), მიზეზობრივ-შედეგობრივი დამოკიდებულების მიუხედავად. შემთხვევების უმრავლესობა სიმძიმის 1-ლ ან მე-2 ხარისხს შეესაბამებოდა და არ საჭიროებდა დამატებით ინტერვენციას. მე-3/4 ხარისხის გამონაყარი და ფაღარათი განვითარდა ტარცევას მიმღები პაციენტების შესაბამისად 9%-ს და 6%-ს, რაც გახდა კვლევის შეწყვეტის მიზეზი პაციენტების 1%-ში. დოზის შემცირება გამონაყარის და ფაღარათის გამო დასჭირდა პაციენტების შესაბამისად 6%-ს და 1%-ს. BR.21 კვლევაში გამონაყარის განვითარებამდე გასული დროის მედიანა შეესაბამებოდა 8 დღეს, ხოლო ფაღარათის განვითარებამდე – 12 დღეს.

გვერდითი მოვლენები, რომლებიც საბაზისო BR.21 კვლევაში უფრო ხშირად ($\geq 3\%$) ვლინდებოდა ტარცევას ჯგუფში პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით და მოიცავდა ტარცევას ჯგუფის პაციენტების მინიმუმ 10%-ს, შეჯამებულია ონკოლოგიურ დაავადებათა ნაციონალური ინსტიტუტის ტოქსიურობის გავრცელებული კრიტერიუმების (NCI-CTC) ხარისხების მიხედვით **ცხრილში 1**. ჩამოთვლილი მოვლენები სპონსორის შეფასებით შეესაბამება მედიკამენტის გამოყენების გვერდით რეაქციებს და უკავშირდება ტარცევას გამოყენებას.

ცხრილი №1: გვერდითი მოვლენები, რომლებიც საბაზისო BR.21 კვლევაში უფრო ხშირად ($\geq 3\%$) ვლინდებოდა ტარცევას ჯგუფში პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით და მოიცავდა ტარცევას ჯგუფის პაციენტების მინიმუმ 10%-ს

	ერლოტინიბი N=485	პლაცებო N=242
--	---------------------	------------------

NCI-CTC ხარისხი	ნებისმიერი ხარისხის			ნებისმიერი ხარისხის		
	3	4		3	4	
MedDRA ტერმინი	%	%	%	%	%	%
პაციენტების საერთო რიცხვი ნებისმიერი გვერდითი ეფექტით	99	40	22	96	36	22
<i>ინფექციები და ინფესტაციები</i>						
ინფექცია*	24	4	0	15	2	0
<i>კვებისა და მეტაბოლიზმის მოშლა</i>						
უმაღლობა	52	8	1	38	5	<1
<i>მხედველობის დარღვევები</i>						
კონიუქტივიტი მშრალი	12	<1	0	2	<1	0
კერატოკონიუქტივიტი	12	0	0	3	0	0
<i>რესპირატორული, თორაკალური და შუასაყრის პათოლოგიები</i>						
დისპნეა	41	17	11	35	15	11
ხველა	33	4	0	29	2	0
<i>გასტროინტესტინური ტრაქტის აშლილობები</i>						
ფაღარათი	54	6	<1	18	<1	0
გულისრევა	33	3	0	24	2	0
დებინება	23	2	<1	19	2	0
სტომატიტი	17	<1	0	3	0	0
მუცლის ტკივილი	11	2	<1	7	1	<1
<i>კანისა და კანქვეშა ქსოვილის პათოლოგიები</i>						
გამონაყარი	75	8	<1	17	0	0
ქავილი	13	<1	0	5	0	0
კანის სიმშრალე	12	0	0	4	0	0
<i>ზოგადი პათოლოგიები და შეყვანის ადგილის რეაქციები</i>						
დაღლილობა	52	14	4	45	16	4

* ნეიტროპენით ან ნეიტროპენის გარეშე მიმდინარე მძიმე ინფექციები პნევმონიის, სეფსისის, ცელულიტის ჩათვლით.

პანკრეასის კიბო (PA.3 კვლევაში ტარცევა ინიშნებოდა გემციტაბინთან კომბინაციაში)

PA.3 საბაზისო კვლევაში, რომლის დროსაც 100მგ ტარცევა ინიშნებოდა გემციტაბინთან კომბინაციაში, ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენა იყო სისუსტე, გამონაყარი და ფაღარათი. ტარცევასა და გემციტაბინის კომბინაციის შტოში მე-3/4 ხარისხის გამონაყარი და ფაღარათი გამოვლინდა პაციენტთა 5%-ში. გამონაყარისა და ფაღარათის განვითარების მედიანური პერიოდი შეადგენდა შესაბამისად 10 და 15 დღეს. გამონაყარისა და ფაღარათს გამო დოზის შემცირების საჭიროება გამოვლინდა პაციენტთა 2%-ში, კომბინირებული თერაპიის შეწყვეტა კი აუცილებელი გახდა პაციენტთა 1%-ში.

150 მგ ტარცევასა და გემციტაბინის კოჰორტა (23 პაციენტი) ასოცირებული იყო სპეციფიური გვერდითი ეფექტების, მათ შორის გამონაყარის, მომატებულ მანვენებლებთან და უფრო ხშირად საჭიროებდა დოზის შემცირებას ან შეწყვეტას.

გვერდითი მოვლენები, რომლებიც საბაზისო PA.3 კვლევაში უფრო ხშირად ($\geq 3\%$) ვლინდებოდა 100მგ ტარცევას და გემციტაბინის ჯგუფში პლაცებოს და გემციტაბინის ჯგუფთან შედარებით და მოიცავდა 100მგ ტარცევას და გემციტაბინის ჯგუფის პაციენტების მინიმუმ 10%-ს, შეჯამებულია ონკოლოგიურ დაავადებათა ნაციონალური ინსტიტუტის ტოქსიურობის გაგრძელებული კრიტერიუმების (NCI-CTC) ხარისხების მიხედვით **ცხრილში 2**. ჩამოთვლილი მოვლენები სპონსორის შეფასებით შეესაბამება მედიკამენტის გამოყენების გვერდით რეაქციებს და უკავშირდება ტარცევას გამოყენებას.

ცხრილი №2: გვერდითი მოვლენები, რომლებიც საბაზისო PA.3 კვლევაში უფრო ხშირად ($\geq 3\%$) ვლინდებოდა 100მგ ტარცევას და გემციტაბინის ჯგუფში პლაცებოს და გემციტაბინის ჯგუფთან შედარებით და მოიცავდა 100მგ ტარცევას და გემციტაბინის ჯგუფის პაციენტების მინიმუმ 10%-ს

	ერლოტინიბი N=259			პლაცებო N=256		
	ნებისმიერი ხარისხის	3	4	ნებისმიერი ხარისხის	3	4
NCI-CTC ხარისხი						
MedDRA ტერმინი	%	%	%	%	%	%

პაციენტების საერთო რიცხვი ნებისმიერი გვერდითი ეფექტით	99	48	22	97	48	16
<i>ინფექციები და ინფესტაციები</i>						
ინფექცია*	31	3	<1	24	6	<1
<i>კვებისა და მეტაბოლიზმის მოშლა</i>						
წონაში კლება	39	2	0	29	<1	0
<i>ფსიქიატრიული აშლილობები</i>						
დეპრესია	19	2	0	14	<1	0
<i>ცნს აშლილობები</i>						
თავის ტკივილი	15	<1	0	10	0	0
ნეიროპათია	13	1	<1	10	<1	0
<i>რესპირატორული, თორაკალური და შუასაყრის პათოლოგიები</i>						
ხველა	16	0	0	11	0	0
<i>გასტროინტესტინური ტრაქტის აშლილობები</i>						
დიარეა	48	5	<1	36	2	0
სტომატიტი	22	<1	0	12	0	0
დისპეფსია	17	<1	0	13	<1	0
მეტეორიზმი	13	0	0	9	<1	0
<i>კანისა და კანქვეშა ქსოვილის პათოლოგიები</i>						
გამონაყარი, ალოპეცია	69 14	5 0	0 0	30 11	1 0	0 0
<i>ზოგადი პათოლოგიები და შეყვანის ადგილის რეაქციები</i>						
ცხელება	36	3	0	30	4	0
დაღლილობა	73	14	2	70	13	2
შემცივნება	12	0	0	9	0	0

* ნეიტროპენიით ან ნეიტროპენიის გარეშე მიმდინარე მძიმე ინფექციები პნევმონიის, სეფსისის, ცელულიტის ჩათვლით

სხვა დაკვირვებები (ყველა კლინიკური კვლევის მონაცემების ანალიზი)

უსაფრთხოების შეფასება ხდებოდა 800-ზე მეტი პაციენტის შესწავლით, რომელთაც უტარდებოდა ტარცევას მონოთერაპია მინიმუმ ერთი 150მგ-იანი დოზის სახით, აგრეთვე 300-ზე მეტი პაციენტის შესწავლით, რომელთაც უტარდებოდა მკურნალობა 100მგ ან 150მგ ტარცევას და გემციტაბინის კომბინაციით.

150მგ ტარცევას მონოთერაპიის ან 100მგ ან 150მგ ტარცევას და გემციტაბინის კომბინირებული გამოყენებისას ადგილი ჰქონდა შემდეგ გვერდით ეფექტებს.

განსაზღვრებები გვერდითი ეფექტების გამოვლენის სიხშირის დასახარისხებლად: ძალიან ხშირი ($>1/10$); ხშირი ($>1/100$, $<1/10$); არახშირი ($>1/1,000$, $<1/100$); იშვიათი ($>1/10,000$, $<1/1000$); ძალიან იშვიათი ($<1/10,000$) მათ შორის ცალკეული შემთხვევები.

ძალიან ხშირად გამოვლენილი გვერდითი ეფექტების ჩამონათვალი მოცემულია **ცხრილებში 1 და 2**. სხვა სიხშირეთა კატეგორიების გვერდითი ეფექტები შეჯამებულია ქვემოთ.

გასტროინტესტინური ტრაქტის აშლილობები:

ტარცევას მიღებისას გასტროინტესტინური პერფორაცია, ზოგიერთ შემთხვევაში ფატალური გამოსავლით, აღინიშნა არახშირად (პაციენტთა $<1\%$) (იხ. სექცია 2.4.1 ზოგადი გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები).

გასტროინტესტინური სისხლდენა, ზოგიერთ შემთხვევაში ფატალური გამოსავლით, აღინიშნა ხშირად და იყო ასოცირებული ვარფარინის (იხ. სექცია 2.4.3 სხვა მედიკამენტებთან ურთიერთქმედება და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები) და არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატების პარალელურ გამოყენებასთან.

ჰეპატობილიარული დარღვევები:

ღვიძლის ფუნქციური ტესტების ცვლილებები (მათ შორის ALT, AST და ბილირუბინის მომატება) ტარცევას კლინიკური კვლევისას ხშირად ვლინდებოდა. PA.3 კვლევაში აღნიშნული დისფუნქცია ძალიან ხშირი იყო. ეს მოვლენები, როგორც წესი, მსუბუქი ან ზომიერი სიმძიმის იყო და გარდამავალ ხასიათს ატარებდა ან დაკავშირებული იყო ღვიძლში მეტასტაზების განვითარებასთან. ტარცევას გამოყენებისას დაფიქსირდა ღვიძლის უკმარისობის იშვიათი შემთხვევები (მათ შორის ფატალური გამოსავლით). ღვიძლის უკმარისობის ხელისშემწეობ ფაქტორებს წარმოადგენდა ღვიძლის ფონური დაავადებების არსებობა ან ჰეპატოტოქსიური მედიკამენტების ზეგავლენა (იხ. სექცია 2.4 ზოგადი გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები).

თვალის და ზიანება:

ტარცევას გამოყენებისას რქოვანას დაწყლულების და პერფორაციის შემთხვევები დაფიქსირდა ძალიან იშვიათად (იხ. სექცია 2.4 ზოგადი გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები). ხშირი იყო კერატიტისა და კონიუქტივიტის შემთხვევები. ვლინდებოდა აგრეთვე ქუთუთოების პათოლოგიური ზრდა, გასქელება და ჩაზრდა (იხ. სექცია 2.4 ზოგადი გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები).

რესპირატორული, თორაკალური და შუასაყრის პათოლოგიები:

ტარცევას გამოყენებისას ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს, ან სხვა შორსწასული სოლიდური სიმსივნის სამკურნალოდ დაფიქსირებულია ფილტვის სერიოზული ინტერსტიციული დაავადების ILD-მაგვარი არახშირი შემთხვევები (მათ შორის ფატალური გამოსავლით) (იხ. სექცია 2.4 ზოგადი გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები). როგორც ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს, ისე პანკრეასის კიბოს კვლევებში ხშირი იყო აგრეთვე ეპისტაქსისის შემთხვევებიც.

კანისა და კანქვეშა ქსოვილების დაზიანება:

ტარცევას გამოყენებისას ძალიან ხშირია კანის გამონაყარის შემთხვევები, რაც ვლინდება ძირითადად მსუბუქი ან საშუალო ინტენსივობის ერითემატოზული და პაპულო-პუსტოზური გამონაყარის სახით, რომელიც შესაძლოა გაჩნდეს ან გაძლიერდეს მზის ექსპოზიციის გავლენით. ამდენად, აღნიშნული ექსპოზიციის არსებობისას რეკომენდებულია დამცავი ტანსაცმელის და/ან მზის მაკრანირებელი (მაგ. მინერალების შემცველი) საშუალებების გამოყენება. ხშირად ვლინდებოდა აკნე, აკნეიფორმული დერმატიტი და ფოლიკულიტი, თუმცა შემთხვევათა უმრავლესობა იყო მსუბუქი ან ზომიერი ინტენსივობის და არ წარმოადგენდა სერიოზულ საფრთხეს. ასევე ხშირი იყო კანის ბზარების განვითარება (ნაკლებსერიოზული, ძირითადად ასოცირებული გამონაყარის და კანის სიმშრალის თანაარსებობასთან). კანის სხვა მსუბუქი რეაქციები, როგორცაა ჰიპერპიგმენტაცია, ვლინდებოდა შედარებით არახშირად (პაციენტთა <1%).

ტარცევას გამოყენებისას დაფიქსირებულია კანის ბულოზური, ბლისტერული და ექსფოლიატიური დაზიანების შემთხვევები, სტევენს-ჯონსონის სინდრომის/ტოქსიური ეპიდერმული ნეკროლიზის ძალიან იშვიათი (ზოგჯერ ფატალური) შემთხვევების ჩათვლით (იხ. სექცია 2.4 ზოგადი გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები).

კლინიკურ კვლევებში დაფიქსირებულია თმისა და ფრჩხილების ნაკლებსერიოზული ცვლილებების განვითარებაც, მაგალითად, ხშირი იყო პარონიქია, ხოლო ჰირსუტიზმის, ქუთუთოების ცვლილებების, ფრჩხილების მტვრევისა და გაფაშრების შემთხვევები კი არახშირად ვლინდებოდა.

2.6.2 პოსტმარკეტინგი

კანისა და კანქვეშა ქსოვილის დაზიანება:

თმისა და ფრჩხილების ნაკლებსერიოზული ცვლილებები ჰირსუტიზმის, ქუთუთოების ცვლილებების, ფრჩხილების მტვრევისა და გაფაშრების სახით არასშირად ვლინდებოდა პოსტმარკეტინგული ზედამხედველობის პირობებშიც.

2.7 დოზის გადაჭარბება

ტარცევას 1000მგ-მდე ერთჯერადი პერორალური დოზა ჯანმრთელ პირებში და 1600მგ-მდე კვირაში ერთ მიღებაზე ონკოლოგიური დაავადებების მქონე პირებში ხასიათდებოდა მისაღები ამტანობით. განმეორებითი დოზირება დღეში 200 მგ ორჯერ ჯანმრთელ პირებში ხასიათდებოდა ცუდი ამტანობით უკვე რამოდენიმე დღეში. აღნიშნულ კვლევებში მიღებულ მონაცემებზე დაყრდნობით, რეკომენდებულზე მაღალი დოზების გამოყენებისას შესაძლებელია განვითარდეს მძიმე გვერდითი მოვლენები, როგორცაა ფაღარათი, გამონაყარი და შესაძლოა ღვიძლის ტრანსამინაზების მომატება. დოზის გადაჭარბებაზე ეჭვის მიტანისას ტარცევას მიღება უნდა შეწყდეს და დიანიშნოს სიმპტომური მკურნალობა.

3. ფარმაკოლოგიური თვისებები და ეფექტები

3.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები

3.1.1. მოქმედების მექანიზმი

ერლოტინიბი HER1/EGFR-ს უჯრედშიდა ფოსფორირების ძლიერი ინჰიბიტორია. HER1/EGFR ექსპრესირდება როგორც ნორმალური, ასევე კიბოს უჯრედების ზედაპირზე. არაკლინიკურ მოდელებში, EGFR-ის ფოსფოთიროზინის ინჰიბიცია იწვევს უჯრედის სტაზს და/ან სიკვდილს.

3.1.2 ეფექტურობა/კლინიკური კვლევები

ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბო (ტარცევა ინიშნებოდა მონოთერაპიის სახით):

ტარცევას ეფექტურობა და უსაფრთხოება იყო დემონსტრირებული რანდომიზებული, ორმაგად ბრმა, პლაცებო-კონტროლირებადი კვლევით (BR.21), რომელიც ჩატარდა 17 ქვეყნაში და მოიცვა 731 პაციენტი

ლოკალურად გავრცელებული და მეტასტაზური ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოთი, რომლებთანაც მანამდე ჩატარებული მინიმუმ ერთი ქიმიოთერაპიული მკურნალობა არაფექტური აღმოჩნდა. პაციენტები იყვნენ რანდომიზებული თანაფარდობით 2:1, დღეში ერთხელ პერორალური 150მგ ტარცევას და პლაცებოს ჯგუფებად. კვლევის ენდპოინტები მოიცავდა საერთო გადარჩენის მაჩვენებელს, ფილტვის კიბოსთან დაკავშირებული სიმტომების (ხველა, დისპნეა და ტკივილი) გაუარესებამდე საჭირო დროის პერიოდს, მოპასუხეობის მაჩვენებელს, მოპასუხეობის ხანგრძლივობას, პროგრესირების გარეშე გადარჩენის მაჩვენებელს (PFS) და უსაფრთხოების მაჩვენებლებს. პირველად ენდპოინტს წარმოადგენდა გადარჩენის მაჩვენებელი.

რანდომიზაციის 2:1 თანაფარდობის გამო, 488 პაციენტი ღებულობდა ტარცევას, ხოლო 243 პაციენტი – პლაცებოს. პაციენტები არ ყოფილან შერჩეული HER1/EGFR სტატუსის, სქესის, რასის, თამბაქოს მოხმარების და ჰისტოლოგიური კლასიფიკაციის მიხედვით.

დემოგრაფიული მახასიათებლები ჯგუფებს შორის კარგად იყო დაბალანსებული. პაციენტების დაახლოებით ორი მესამედი მამაკაცი იყო, დაახლოებით ერთ მესამედში საწყისი ECOG შრომისუნარიანობის სტატუსი (PS) შეადგენდა 2-ს, ხოლო 9%-ში საწყისი ECOG PS შეადგენდა 3-ს. პაციენტების შესაბამისად 93%-ს და 92%-ს ტარცევას და პლაცებოს ჯგუფებში მანამდე მიღებული ჰქონდათ პლატინის შემცველი რეჟიმი, ხოლო შესაბამისად 36%-ს და 37%-ს მიღებული ჰქონდა ტაქსანები. პაციენტების 50%-ს მანამდე მიღებული ჰქონდა მხოლოდ ერთი ქიმიოთერაპიული რეჟიმი.

გადარჩენის მაჩვენებლის შეფასება ხდებოდა კვლევის მთლიან/საწყის პოპულაციაში. საერთო გადარჩენის მაჩვენებლის მედიანა გაუმჯობესდა 42.4%-ით და ტარცევას ჯგუფში შეადგინა 6.7 თვე (95% CI, 5.5–დან 7.8 თვემდე), პლაცებოს ჯგუფში 4.7 თვესთან შედარებით (95% CI, 4.1–დან 6.3 თვემდე). გადარჩენის პირველადი (ძირითადი) ანალიზი კორექტირებული იყო რანდომიზაციის მომენტისათვის არსებული სტრატეგიკაციის ფაქტორებთან (ECOG PS სტატუსი, საუკეთესო მოპასუხეობა წინა ქიმიოთერაპიაზე, მიღებული რეჟიმების რაოდენობა, პლატინის ექსპოზიცია) და HER1/EGFR სტატუსთან მიმართებაში. პირველად (ძირითად) ანალიზში სიკვდილის კორექტირებული რისკის თანაფარდობა ტარცევას ჯგუფში პლაცებოს ჯგუფთან მიმართებაში იყო 0.73 (95% CI, 0.60 – 0.87) (p=0.001). გადარჩენილი პაციენტების პროცენტულმა თანაფარდობამ მე-12 თვისთვის შესაბამისად შეადგინა 31.2% და 21.5%.

ტარცევას უპირატესობა გადარჩენის მაჩვენებლის გაუმჯობესების თვალსაზრისით შესამჩნევი იყო ქვეჯგუფების უმრავლესობაში. რანდომიზაციის მომენტისათვის და საბაზისო დონეზე არსებული სტრატეგიკაციის ფაქტორების, HER1/EGFR სტატუსის, ტაქსანების ექსპოზიციის, თამბაქოს მოხმარების, სქესის, ასაკის, ჰისტოლოგიის,

წონაში კვების, დიაგნოსტიკებიდან რანდომიზაციამდე გასული დროის პერიოდის და გეოგრაფიული ადგილმდებარეობის გათვალისწინებით შერჩეული პაციენტების ქვეჯგუფები შესწავლილი იქნა უნივარიაციული ანალიზით, რათა შეფასებულიყო გადარჩენის საერთო შედეგის სიმტკიცე/სიმყარე. რისკების თანაფარდობის (HR) თითქმის ყველა მანვენებელი ტარცევას ჯგუფში პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით 1.0-ზე ნაკლები იყო, რაც იმის მიმანიშნებელია, რომ ტარცევას უპირატესობა გადარჩენის მანვენებლის გაუმჯობესების თვალსაზრისით ინარჩუნებდა სიმყარეს ყველა ქვეჯგუფში. აღსანიშნავია, რომ ტარცევას უპირატესობა გადარჩენის მანვენებლის გაუმჯობესების თვალსაზრისით შედარებადი იყო როგორც პაციენტებში საწყისი ECOG PS სტატუსით 2-3 (HR = 0.77), აგრეთვე PS სტატუსით 0-1 (HR = 0.73) და პაციენტებში, რომელთაც მიღებული ჰქონდათ ერთი ქიმიოთერაპიული რეჟიმი (HR= 0.76) ან ორი ან მეტი რეჟიმი (HR=0.76).

ტარცევას უპირატესობა გადარჩენის მანვენებლის გაუმჯობესების თვალსაზრისით აგრეთვე აღინიშნა იმ პაციენტებში, რომელთაც ვერ მიაღწიეს სიმსივნის ობიექტურ მოპასუხეობას (RECIST კრიტერიუმების მიხედვით). ეს დადასტურდა სიკვდილის რისკის თანაფარდობის მანვენებლით 0.83 პაციენტებში, რომელთაც უკეთეს შემთხვევაში აღენიშნა დაავადების სტაბილიზაცია და 0.85 პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნა დაავადების პროგრესირება.

ცხრილში 3 შეჯამებულია კვლევის შედეგები, მათ შორის გადარჩენის მანვენებლები, დრო ფილტვის კიბოსთან დაკავშირებული სიმპტომების გაუარესებამდე, აგრეთვე პროგრესირების გარეშე გადარჩენის მანვენებლები (PFS).

ცხრილი №3: კვლევა BR.21 ეფექტურობის მონაცემები

	ტარცევა (N=488)	პლაცებო (N=243)	p-value
გადარჩენის მანვენებლის მედიანა 95% CI	6.7 თვე (5.5 - 7.8)	4.7 თვე (4.1 - 6.3)	
გადარჩენის მანვენებლის მრუდებს შორის სხვაობა			0.001
რისკების თანაფარდობა*, სიკვდილობა (ერლოტინიბი: პლაცებო) 95% CI (რისკების თანაფარდობა)	0.73 0.60 - 0.87		
მედიანური დრო ხველის გაუარესებამდე *** 95% CI	28.1 კვირა (16.1 – 40.0)	15.7 კვირა (9.3 – 24.3)	0.041

	ტარცევა (N=488)	პლაცებო (N=243)	p-value
მედიანური დრო დისპნეას გაუარესებამდე *** 95% CI	20.4 კვირა (16.3 – 28.3)	12.1 კვირა (9.3 – 20.9)	0.031**
მედიანური დრო ტკივილის გაუარესებამდე *** 95% CI	12.1 კვირა (10.1 – 14.1)	8.1 კვირა (7.7 – 12.3)	0.040**
პროგრესირების გარეშე გადარჩენის მაჩვენებლის მედიანა 95% CI	9.7 კვირა (8.4 - 12.4)	8.0 კვირა (7.9 - 8.0)	<0.001

* კორექტირებულია სტრატეგიკაციის ფაქტორების და HER1/EGFR სტატუსის მიხედვით, 1.00-ზე ნაკლები მაჩვენებელი მეტყველებს ტარცევას სასარგებლოდ (პირველადი ანალიზი).

** p მაჩვენებლები კორექტირებულია მრავლობითი ტესტირებისათვის.

*** EORTC QLQ-C30 და QLQ-LC13 სიცოხლის ხარისხის კითხვარებიდან.

სიმტომების გაუარესება განისაზღვრებოდა EORTC QLQ-C30 და QLQ-LC13 სიცოცხლის ხარისხის კითხვარების მეშვეობით. ხველის, დისპნეას და ტკივილის საწყისი მაჩვენებლები მსგავსი იყო ორივე ჯგუფში. ტარცევა აღმოჩნდა უპირატესი პლაცებოსთან შედარებით სიმპტომების გაუარესების დროის მნიშვნელოვანი გახანგრძლივების თვალსაზრისით: ხველა (HR=0.75), დისპნეა (HR=0.72) და ტკივილი (HR=0.77). აღნიშნული უპირატესობა ტარცევას ჯგუფში არ იყო დაკავშირებული პალიატიური სხიური თერაპიის, ან პარალელური ქიმიოთერაპიის ერთდროული გამოყენების ეფექტთან.

პროგრესირების გარეშე გადარჩენის მაჩვენებლის მედიანამ შეადგინა 9.7 კვირა ტარცევას ჯგუფში (95 CI, 8.4–დან 12.4 კვირამდე), ხოლო პლაცებოს ჯგუფში – 8.0 კვირა (95% CI, 7.9– დან 8.1 კვირამდე). სტრატეგიკაციის ფაქტორებზე და HER1/EGFR სტატუსზე კორექტირებული დაავადების პროგრესირების HR იყო 0.61 (95% CI, 0.51 – 0.73) (p<0.001). პროგრესირების გარეშე გადარჩენის მაჩვენებლის პროცენტულმა მაჩვენებელმა მე-6 თვისთვის შეადგინა შესაბამისად 24.7% და 9.3% ტარცევასა და პლაცებოს ჯგუფებისათვის.

ობიექტური მოპასუხეობის მაჩვენებელმა RECIST კრიტერიუმების მიხედვით ტარცევას ჯგუფში შეადგინა 8.9% (95% CI, 6.4 – 12.0%). პასუხის მედიანურმა ხანგრძლივობამ შეადგინა 34.3 კვირა, დიაპაზონით 9.7–დან 57.6+ კვირამდე. მოპასუხეობის ორი შემთხვევა (0.9%, 95% CI, 0.1 – 3.4) აღინიშნა პლაცებოს ჯგუფშიც. პაციენტების პროპორცია, რომლებსაც აღინიშნა სრული მოპასუხეობა, ნაწილობრივი მოპასუხეობა ან დაავადების სტაბილიზაცია, შესაბამისად შეადგინა 44.0% და 27.5% ტარცევასა და პლაცებოს ჯგუფებში (p=0.004).

პანკრეასის კიბო (ტარცევა ინიშნებოდა გემციტაბინთან კომბინაციაში):

ტარცევას გემციტაბინთან კომბინაციის, როგორც პირველი რიგის თერაპიის ეფექტურობა და უსაფრთხოება შესწავლილ იქნა რანდომიზებული, ორმაგად ბრმა, პლაცებო-კონტროლირებადი კვლევით, რომელშიც მონაწილეობდა 569 პაციენტი ლოკალურად გავრცელებული, არარეზექტირებადი ან მეტასტაზური პანკრეასის კიბოს დიაგნოზით. პაციენტები იყვნენ რანდომიზებული 2 ჯგუფად, თანაფარდობით 1:1, ერთი იღებდა 100მგ ან 150მგ ტარცევას, მეორე - პლაცებოს, დღეში ერთხელ, გახანგრძლივებული სქემით. ორივე ჯგუფი დამატებით ღებულობდა ი/ვ გემციტაბინს (1000 მგ/მ², I ციკლი - 8 კვირიანი ციკლის 1, 8, 15, 22, 29, 36 და 43 დღეს. II და მომდევნო ციკლები: 4 კვირიანი ციკლის 1, 8 და 15 დღეს [პანკრეასის კიბოს სამკურნალოდ მოწოდებული დოზები და განრიგი - იხ. გემციტაბინი SPC]). ტარცევა ან პლაცებო ინიშნებოდა ერთჯერადი ორალური დოზის სახით დაავადების პროგრესირების ან ძლიერი ტოქსიურობის განვითარებამდე. კვლევის ენდპოინტები მოიცავდნენ ზოგადად გადარჩენას, მოპასუხეობის მაჩვენებელს და პროგრესირების გარეშე გადარჩენის (PFS) მაჩვენებელს. განისაზღვრა ასევე მოპასუხეობის ხანგრძლივობა. პირველად ენდპოინტს წარმოადგენდა გადარჩენა.

285 პაციენტი დაიყო 2 ჯგუფად, რომლებიც იღებდნენ გემციტაბინს და 100მგ ან 150მგ ტარცევას (261 პაციენტი 100მგ ტარცევას კოჰორტაში, 24 პაციენტი - 150მგ ტარცევას კოჰორტაში). 284 პაციენტი იღებდა გემციტაბინს და პლაცებოს (260 პაციენტი 100მგ-ის კოჰორტაში, 24 პაციენტი 150მგ-ის კოჰორტაში). დასკვნების გამოსატანად 150მგ-იან კოჰორტაში ძალიან მცირე რაოდენობის ობსერვაცია ჩატარდა.

საწყისი დემოგრაფიული და კლინიკური მახასიათებლები 100მგ ტარცევას და გემციტაბინის და პლაცებოს და გემციტაბინის ჯგუფებს შორის ერთნაირი იყო, მხოლოდ ტარცევას ჯგუფში ქალთა პროცენტული მაჩვენებელი ოდნავ მეტი იყო (51%) პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით (44%). წინასწარი დიაგნოზის გამოტანიდან რანდომიზაციამდე დროის მედიანა 1.0 თვეს შეადგენდა. პაციენტთა დაახლოებით ნახევარს ჰქონდა საწყისი ECOG PS სტატუსი-1, ხოლო დაახლოებით 17%-ს საწყისი ECOG PS სტატუსი-2. კვლევაში ჩართვამდე პაციენტთა უმეტესობას აღენიშნებოდა მეტასტაზური დაავადება, როგორც პანკრეასის კიბოს საწყისი გამოვლინება (77% ტარცევას ჯგუფში და 76% პლაცებოს ჯგუფში).

გადარჩენის მაჩვენებელი ფასდებოდა კვლევის მთლიან/საწყის პოპულაციაში გადარჩენაზე ზედამხედველობის მონაცემების საფუძველზე, ლეტალობის 551 შემთხვევის ჩათვლით. შედეგები წარმოდგენილია 100მგ ტარცევას კოჰორტული ჯგუფისთვის (ლეტალობის 504 შემთხვევა). ლეტალობის რისკის კორიგირებული თანაფარდობა ტარცევასა და პლაცებოს ჯგუფებში წარმოადგენდა 0.82-ს (95 % CI, 0.69 - 0.98) (p = 0.028).

გადარჩენილი პაციენტების პროცენტობა 12 თვის შემდეგ ტარცევას ჯგუფში შეადგენდა 23.8%-ს, პლაცებოს ჯგუფში – 19.4%-ს. საერთო გადარჩენის მაჩვენებლის მედიანა ტარცევას ჯგუფში შეადგენდა 6.4 თვეს, ხოლო პლაცებოს ჯგუფში – 6 თვეს.

ცხრილში 4 შეჯამებულია PA.3 კვლევის შედეგები.

ცხრილი 4: კვლევა PA.3 ეფექტურობის მონაცემები

	100მგ ტარცევა და გემციტაბინის ჯგუფი (N = 261)	პლაცებოსა და გემციტაბინის ჯგუფი (N=260)	p-value
გადარჩენის მაჩვენებლის მედიანა	6.4 თვე	6 თვე	
რისკების თანაფარდობა, სიკვდილობა (ერლოტინიბი:პლაცებო) (95 % CI)	0.82 (0.69 - 0.98)		p = 0.028
გადარჩენილი პაციენტების % 12 თვის შემდეგ	23.8	19.4	

პროგრესირების გარეშე სიცოცხლის მედიანური ხანგრძლივობა ტარცევას ჯგუფში შეადგენდა 3.81 თვეს (16.5 კვირას), (95 % CI, 3.58 -დან 4.93 თვემდე) პლაცებოს ჯგუფში - 3.55 თვეს (16 კვირას) (95 % CI, 3.29 -დან 3.75თვემდე) (p = 0.006).

მოპასუხეობის მედიანური ხანგრძლივობა შეადგენდა 23.9 კვირას (3.71-56+ კვირამდე დიაპაზონში). ობიექტური მოპასუხეობის მაჩვენებელი (სრული და ნაწილობრივი მოპასუხეობა) ტარცევას ჯგუფში იყო 8.6%, პლაცებოს ჯგუფში - 7.9%. პაციენტთა თანაფარდობა სრული ან ნაწილობრივი პასუხის ან დაავადების სტაბილიზაციის მიხედვით ტარცევას და პლაცებოს ჯგუფებისათვის შეადგენდა შესაბამისად 59%-ს და 49.4%-ს (p = 0.036).

3.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები

ექსპოზიცია:

150მგ ტარცევას პერორალური მიღებისას პლატოს ფაზის დროს მაქსიმალური პლაზმური კონცენტრაციის მიღწევის მედიანური დრო შეადგენს 4სთ-ს, ხოლო მაქსიმალური პლაზმური კონცენტრაციის მედიანური მაჩვენებელი შეადგენს 1.995ნგ/მლ-ს. შემდეგი დოზის მიღებამდე 24სთ-ში ტარცევას მინიმალური კონცენტრაციის მედიანური მაჩვენებელი შეადგენს 1.238ნგ/მლ-ს. მედიანური AUC, რომელიც მიიღწევა დოზირების ინტერვალისას სტაბილურ მდგომარეობაში, შეადგენს 41.300მკგ*სთ/მლ.

3.2.1. აბსორბცია

პერორულად მიღებული ერლოტინიბი კარგად შეიწოვება და აქვს აბსორბციის გაფართოებული ფაზა, როდესაც პლაზმაში საშუალო პიკური კონცენტრაცია მიიღწევა პერორული დოზის მიღებიდან 4 საათში. ჯანმრთელ მოხალისეებში ჩატარებული კვლევის მიხედვით, ბიოშედწევადობა შეადგენს 59%-ს. პერორული მიღების შემდეგ ექსპოზიციის გაზრდა შესაძლებელია საკვებით.

ერლოტინიბს მაღალი შეკავშირებადობა ახასიათებს, აბსორბციის შემდეგ 95% უკავშირდება სისხლის კომპონენტებს, ძირითადად პლაზმის ცილებს (მაგ., ალბუმინს და ალფა-1 მჟავა გლიკოპროტეინი [AAG]), თავისუფალი ფრაქცია დაახლოებით 5%-ს შეადგენს.

3.2.2. განაწილება

ერლოტინიბის საშუალო ხილული განაწილების მოცულობაა 232ლ, რომელიც ნაწილდება ადამიანის სიმსივნურ ქსოვილში. 4 პაციენტისგან შემდგარ კვლევაში (3 ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბო და 1 ხორხის კიბო), რომლებიც პერორალურად ღებულობდნენ 150მგ ტარცევას ყოველდღიურად, მკურნალობის მე-9 დღეზე ამოკვეთილ ქირურგიულ მასალაში ტარცევას კონცენტრაციამ სიმსივნეში შეადგინა 1.185ნგ/გ. ეს შეესაბამებოდა სტაბილურ მდგომარეობაში დაფიქსირებულ პლაზმაში პიკური კონცენტრაციის საერთო საშუალო 63%-იან მაჩვენებელს. ძირითადი აქტიური მეტაბოლიტების კონცენტრაცია სიმსივნურ ქსოვილში აღწევდა 160ნგ/გ, რაც შეესაბამებოდა სტაბილურ მდგომარეობაში დაფიქსირებულ პლაზმაში პიკური კონცენტრაციის საერთო საშუალო 113%-იან მაჩვენებელს. ქსოვილებში განაწილების შემსწავლელ კვლევებში გამოყენებული იყო მთლიანი სხეულის აუტირადიოგრაფიის მეთოდი HN5 სიმსივნის ქსენოგრაფტის მქონე უთიმუსო თაგვებში [¹⁴C] მონიშნული ერლოტინიბის პერორალური გამოყენების შემდეგ. ნაჩვენები იყოს სწრაფი და სრულყოფილი განაწილება ქსოვილებში, როდესაც მონიშნული პრეპარატის მაქსიმალური კონცენტრაცია (პლაზმური კონცენტრაციის დაახლოებით 73%) აღინიშნა 1 საათში.

3.2.3. მეტაბოლიზმი

ადამიანის სხეულში ერლოტინიბი მეტაბოლიზდება ღვიძლში ღვიძლის P450 ციტოქრომული ფერმენტების, ძირითადად CYP3A4 -ის და ნაკლები მოცულობით - CYP1A2-ის მიერ. ექსტრაჰეპატური მეტაბოლიზმი ხორციელდება ნაწლავური CYP3A4-ის, ფილტვის CYP1A1-ის და სიმსივნური ქსოვილის CYP1B1-ის მეშვეობით, რაც პოტენციურად აგრეთვე მონაწილეობს ერლოტინიბის მეტაბოლურ კლირენსში. *In vitro* კვლევებში ნაჩვენები იყო, რომ ერლოტინიბის 80-95% მეტაბოლიზდება CYP3A4 ფერმენტით. გამოვლენილია მეტაბოლიზმის სამი ძირითადი გზა: 1) O-დემეთილირება ჯაჭვის რომელიმე ან ორივე მხარის, რასაც მოჰყვება

დაჯანგვა კარბოქსილის მუავებით; 2) აცეტილენის ნაწილის დაჯანგვას მოჰყვება ჰიდროლიზი არილ კარბოქსილის მუავამდე; 3) ფენილ აცეტილენის ნაწილის არომატული ჰიდროქსილირება. ჯაჭვის რომელიმე მხარის O-დემეთილირებით მიღებულ პირველად მეტაბოლიტებს ერლოტინიბის მსგავსი პოტენციური გაანჩია, როგორც ეს ნაჩვენებია იყო პრეკლინიკურ *In vitro* ექსპერიმენტებში და სიმსივნის *in vivo* მოდელზე. პლაზმაში მათი კონცენტრაცია ერლოტინიბის <10% შეადგენს და ერლოტინიბის მსგავსი ფარმაკოკინეტიკით ხასიათდება.

3.2.4. გამოყოფა:

მეტაბოლიტები და ერლოტინიბის უმნიშვნელო რაოდენობა ძირითადად გამოიყოფა ფეკალიებით (>90%), პერორალური დოზის მხოლოდ მცირე ნაწილი გამოიყოფა თირკმლებით.

კლირენსი

პოპულაციური ფარმაკოკინეტიკული კვლევის ანალიზით, რომელშიც 591 პაციენტმა მიიღო ტარცევას ერთჯერადი დოზა, ნაჩვენებია იყო საშუალო ხილული კლირენსის მაჩვენებელი 4.47ლ/სთ და ნახევრად გამოყოფის საშუალო მაჩვენებელი 36.2სთ. აქედან გამომდინარე, პლაზმაში მდგრადი კონცენტრაციის მისაღწევად საჭირო დრო სავარაუდოდ შეადგენს 7-8 დღეს. მნიშვნელოვანი კავშირი კლირენსის პროგნოზირებად მაჩვენებელსა და პაციენტის ასაკს, სხეულის წონას, სქესს და ეთნიკურ წრმომავლობას შორის არ აღნიშნულა.

პაციენტზე დამოკიდებული ფაქტორებს, რომლებიც კორექციაშია ელოტინიბის ფარმაკოკინეტიკასთან, მიეკუთვნება შრატის საერთო ბილირუბინი, AAG კონცენტრაციები და თამბაქოს მიმდინარე მოხმარება. საერთო ბილირუბინის და AAG კონცენტრაციის მომატება ასოცირებულია ერლოტინიბის კლირენსის სიჩქარის დაქვეითებასთან. მწვევლებში ელოტინიბის კლირენსის მაჩვენებელი უფრო მაღალია (იხ. სექცია 2.4.3 სხვა მედიკამენტებთან ურთიერთქმედება და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები).

მეორე ფარმაკოკინეტიკური პოპულაციური კვლევის ანალიზი ჩატარდა 204 პანკრეასის კიბოს მქონე პაციენტში, რომელთაც უტარდებოდა კომბინაციური თერაპია ერლოტინიბითა და გემციტაბინით. გამოვლინდა, რომ ერლოტინიბის და გემციტაბინთან ერთად მიღებისას ერლოტინიბის კლირენსზე მოქმედებს ანალოგური ფაქტორები, რომლებიც გამოვლინდა ერლოტინიბის მონოთერაპიის ფარმაკოკინეტიკური ანალიზით. ერლოტინიბის მიღება გემციტაბინთან ერთად არავითარ გავლენას არ ახდენს ერლოტინიბის პლაზმურ კლირენსზე.

3.2.5. ფარმაკოკინეტიკა სპეციალურ პოპულაციაში

სპეციალური კვლევები პედიატრიულ ან ხანდაზმულ კონტინენტზე არ ჩატარებულა.

ღვიძლის ფუნქციის დარღვევები: ერლოტინიბის გამოყოფა ძირითადად ხორციელდება ღვიძლის მიერ. ერლოტინიბის ექსპოზიცია ღვიძლის ზომიერი ხარისხის უკმარისობის დროს (Child-Pugh 7-9 ქულა) არ განსხვავდებოდა ღვიძლის ადექვატური ფუნქციების მქონე პაციენტებისაგან, ღვიძლის პირველდი კიბოს ან მეტასტაზური დაზიანების შემთხვევების ჩათვლით.

თირკმლის ფუნქციის დარღვევები: ერლოტინიბის და მისი მეტაბოლიტების გამოყოფა თირკმლებით უმნიშვნელოა, დოზის მხოლოდ 9% გამოიყოფა შარდით. თირკმლის ფუნქციის დარღვევების მქონე პაციენტებში კლინიკური კვლევები არ ჩატარებულა.

მწვევლები: მწვევლ და არამწვევლ ჯანმრთელ ინდივიდებში ჩატარებულმა ფარმაკოკინეტიკურმა კვლევამ აჩვენა, რომ მწვევლებში აღინიშნება ერლოტინიბის კლირენსის ზრდა და ექსპოზიციის შემცირება. $AUC_{0-\infty}$ მწვევლებში არამწვევლების (არასდროს/ყოფილი მწვევლების) მაჩვენებლის 1/3-ს შეადგენდა (პაციენტების $n=16$ თითოეულ საკვლევე ჯგუფში). მწვევლებში აღნიშნული ექსპოზიციის შემცირება სავაუდოდ განპირობებულია ღვიძლის CYP1A1-ის და ფილტვის CYP1A2-ის ინდუქციით.

ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი (NSCLC) კიბოს III ფაზის საბაზისო კვლევაში მწვევლებისთვის ერლოტინიბის სტაბილური პლაზმური კონცენტრაცია შეადგენდა $0.65 \mu\text{g}/\text{მლ}$ ($n=16$), რაც დაახლოებით 2-ჯერ ნაკლები იყო ყოფილ მწვევლებთან და ანამნეზში მწვევლობის არმქონე პაციენტებთან შედარებით ($1.28 \mu\text{g}/\text{მლ}$, $n=108$). აღნიშნული ეფექტი იყო თანხლებული პლაზმური კლირენსის 24%-იანი გაძლიერებით.

ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი (NSCLC) კიბოს I ფაზის დოზის ესკალაციის კვლევაში მწვევლებისთვის ტარცევას დოზის 150მგ-დან მაქსიმალურად ასატან 300მგ-მდე გაზრდისას სტაბილური მდგომარეობის ფარმაკოკინეტიკური ანალიზებით გამოვლინდა ერლოტინიბის დოზა-პროპორციული ექსპოზიციის ზრდა. 300მგ ტარცევას მიღებისას სტაბილური მდგომარეობის ნარჩენი პლაზმური კონცენტრაცია შეადგენდა $1.22 \mu\text{g}/\text{მლ}$ -ს ($n=17$) (იხ. სექცია 2.2.1 სპეციალური დოზირების ინსტრუქციები და სექცია სხვა მედიკამენტებთან ურთიერთქმედება და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები).

3.3 პრეკლინიკური უსაფრთხოება

3.3.1. კანცეროგენობა

პრეკლინიკური კვლევებით ტარცევას კანცეროგენული პოტენციალის მტკიცებულება არ გამოვლენილა. დაწვებულია კანცეროგენულობის გრძელვადიანი კვლევები ვირთაგვებსა და თაგვებში; თუმცა პრე-მალიგნანტური პროლიფერაციული დაზიანების კერები 6 თვის განმავლობაში მიმდინარე ქრონიკული ტოქსიურობის კვლევებში ჯერ ნანახი არ ყოფილა.

3.3.2. მუტაგენობა

ერლოტინიბი აღმოჩნდა ნეგატიური გენოტოქსიურობის ტესტირების სტანდარტული ბატარეის გამოყენებისას.

3.3.3. ფერტილობის დარღვევა

მდედრ და მამრ ვირთაგვებზე ჩატარებული კვლევებით ფერტილობის დაღვევა არ გამოვლენილა დოზების MTD-სთან მიახლოებულ დონეებზეც.

3.3.4. ტერატოგენობა

ვირთაგვებსა და ბოცვრებში ჩატარებული რეპროდუქციული ტოქსიურობის ექსპერიმენტებში ერლოტინიბის დოზების MTD-სთან მიახლოებულ დონეებზე და/ან მატერნალურად ტოქსიური დოზების გამოყენების შემდეგ დაფიქსირდა ემბრიოტოქსიურობა, მაგრამ ტერატოგენობის ან პრე- და პოსტნატალური ფიზიკური და ქცევითი განვითარების დარღვევის ნიშნები არ აღნიშნულა. მოცემულ კვლევებში მატერნალური ტოქსიურობა ვირთაგვებსა და ბოცვრებში აღინიშნა პლაზმური ექსპოზიციის ისეთ დონეებზე, რომელიც მსგავსია ადამიანებში ერლოტინიბის 150მგ გამოყენების შემდეგ მიღებული კონცენტრაციისა.

3.3.5. სხვა

ქრონიკული დოზირების ეფექტები, რომელიც აღინიშნა მინიმუმ ცხოველების ერთ ჯიშში ან კვლევაში, მოიცავდა ეფექტებს რქოვანაზე (ატროფია, დაწყლულება), კანზე (ფლოკულური დეგენერაცია და ანთეზა, სიწითლე და ალოპეცია), საკვერცხეზე (ატროფია), ღვიძლზე (ღვიძლის ნეკროზი), თირკმლებზე (თირკმლის პაპილარული ნეკროზი და ტუბულარული დილატაცია), და გასტროინტესტინურ ტრაქტზე (კუჭის დაგვიანებული დაცლა და ფაღარათი). ადგილი ჰქონდა ერითროციტების (RBC) რაოდენობის, ჰემატოკრიტის და ჰემოგლობინის დონის შემცირებას და რეტიკულოციტების ზრდას. ლეიკოციტების (WBC), განსაკუთრებით

ნეიტროფილების რაოდენობა იზრდებოდა. აღინიშნა ალანინის ამინოტრანსფერაზას (ALT), ასპარტატ ამინოტრანსფერაზას (ALT) და ბილირუბინის დონეების მკურნალობასთან დაკავშირებული მომატება.

ერლოტინიბის *in vitro* კვლევებში ნანახია hERG არხების ინჰიბიტორული მოქმედება კონცენტრაციებით, რომლებიც მინიმუმ 20-ჯერ აღემატა თავისუფალი მედიკამენტის კონცენტრაციას ადამიანის თერაპიული დოზების მიღებისას. ძაღლებზე ჩატარებულ კვლევებში QT-ინტერვალის გახანგრძლივება ნანახი არ იყო. 152 ინდივიდზე ჩატარებული ჯანმრთელი მოხალისეების შვიდი კვლევის ECG მონაცემების სისტემატიზებული ცენტრალიზებული რევიზიით QT-ინტერვალის გახანგრძლივების არანაირი მტკიცებულება ნანახი არ იყო, ხოლო კლინიკური კვლევებით არ იყო ნანახი QT-ინტერვალის გახანგრძლივებასთან ასოცირებული არითმიების განვითარების მტკიცებულება.

4. ფარმაცევტული მახასიათებლები

4.1. შენახვის პირობები

სტაბილურობა

შეფუთვაზე მითითებული შენახვის ვადის (EXP) გასვლის შემდეგ ტარცევას გამოყენება არ შეიძლება. პირველად შეფუთვაში ტაბლეტები ინარჩუნებს სტაბილურობას 4 წლის განმავლობაში.

შენახვის განსაკუთრებული პირობები:

ნუ შეინახავთ 30°C-ზე მეტი ტემპერატურის პირობებში.

4.2. ექსპლუატაციის, მოხმარების და გაუნებელყოფის სპეციალური ინსტრუქციები

გამოყენებელი/ვადაგასული მედიკამენტების გაუნებელყოფა

ფარმაცევტული პროდუქტების გარემოში მოხვედრა მინიმალიზებული უნდა იყოს. დაუშვებელია მედიკამენტების მოხვედრა ჩამონარეცხ წყლებში და გადაყრა საყოფაცხოვრებო ნარჩენებთან ერთად. თუ შესაძლებელია, გამოიყენეთ სპეციალური “კოლექტორული სისტემები”.

4.3. შეფუთვა

25მგ ტაბლეტები	30
100მგ ტაბლეტები	30
150მგ ტაბლეტები	30

მედიკამენტი: არ შეინახოთ ბავშვებისათვის ხელმისაწვდომ ადგილზე.

ვერსია 2013 წლის თებერვალი
დამზადებულია “F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland”-სთვის
“Kremers Urban Pharmaceuticals Inc Seymour, Indiana, USA”-ის მიერ