

Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Фармация комитеті Төрағасының  
2017 жылғы 27 шілде  
№ N009601, N009604  
бұйрықтарымен  
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану  
жөніндегі нұсқаулық**

**Тарцева**

**Саудалық атауы**  
Тарцева

**Халықаралық патенттелмеген атауы**  
Эрлотиниб

**Дәрілік түрі**  
Үлбірлі қабықпен қапталған 100 мг, 150 мг таблеткалар

**Құрамы**

Бір таблетканың құрамында

*белсенді зат* – 109,29 мг немесе 163,93 мг эрлотиниб гидрохлориді

*қосымша заттар*: микрокристалды целлюлоза, лактоза моногидраты, натрий крахмалы гликоляты, магний стеараты, натрий лаурилсульфаты.

*қабығы\**: гипромеллоза, гидроксипропилцеллюлоза, титанның қостотығы Е 171, макрогол 400.

*\* үлбірлі жабын үшін дайын қоспа да пайдаланылуы мүмкін (мысалы, гидроксипропилметилцеллюлозаны 40 % (ЕФ\*), гидроксипропилцеллюлозаны 30 % (ЕФ\*) қамтитын Opadry White Y-5-7068, макрогол 400 10 % (ЕФ\*), титанның қостотығы 10 % (ЕФ\*)). Қоспа үшін еріткіш ретінде тазартылған су (ЕФ\*) пайдаланылады, ол үдеріс барысында толық буланады.*

**Сипаттамасы**

Дөңгелек пішінді, екі жақ беті дөңес, ақтан сарғыш түске дейінгі үлбірлі қабықпен қапталған, бір жағында «Т 100» өрнегі бар таблеткалар (100 мг доза үшін).

Дөңгелек пішінді, екі жақ беті дөңес, ақтан сарғыш түске дейінгі үлбірлі қабықпен қапталған, бір жағында «Т 150» өрнегі бар таблеткалар (150 мг доза үшін).

## **Фармакотерапиялық тобы**

Ісікке қарсы басқа да препараттар. Протеинкиназа тежегіштері.

Эрлотиниб.

АТХ коды L01XE03

## **Фармакологиялық қасиеттері**

### **Фармакокинетикасы**

#### *Сіңірілуі*

Таблетканы ішке қабылдағаннан кейін эрлотиниб қан плазмасындағы ең жоғары концентрациясына (C<sub>max</sub>) шамамен 4 сағаттан кейін жетеді. Зерттеу деректері бойынша, дені сау еріктілерде эрлотинибтің биожетімділігі 59 % құрайды. Тамақ ішу эрлотинибтің биожетімділігін жоғарылатуы мүмкін.

#### *Таралуы*

Таралу көлемі 232 л құрайды. Эрлотиниб ісік тінінде жинақталады. Тарцева препаратын 150 мг дозада қабылдаған 4 пациентті (ұсақ жасушалы емес өкпе обыры (ҰЖЕӨО) бар 3 пациент және көмей обыры бар 1 пациент) емдеудің 9-шы күнінде ісік тінінің үлгілеріндегі эрлотинибтің орташа концентрациясы 1185 нг/г тінге теңесті. Бұл тепе-теңдік күйде қан плазмасындағы ең жоғары концентрацияның 63 %-ын құрайды (диапазоны 5-161 %). Ісік тініндегі негізгі белсенді метаболиттерінің концентрациясы – орта есеппен, 160 нг/г құрайды, бұл тепе-теңдік күйде қан плазмасындағы 113 % ең жоғары концентрацияға сай келеді (диапазоны 88-130 %). Эрлотинибтің қан плазмасы ақуыздарымен – альбуминмен және альфа-1 қышқыл гликопротеинмен байланысуы – 95 % құрайды.

#### *Метаболизмi*

Эрлотиниб бауырда P450 цитохромы жүйесінің, ең алдымен, CYP3A4 ферментінің және аз дәрежеде CYP1A2 ферментінің қатысуымен метаболизденеді. Ішекте CYP3A4, өкпеде CYP1A1 және ісік тіндерінде CYP1B1 арқылы болатын бауырдан тыс метаболизмнің де эрлотинибтің метаболизмдік клиренсінде маңызы бар. Метаболизмi үш жолмен жүреді: 1) карбон қышқылына дейін тотығуға ұласатын бүйір тізбектерінің бір немесе екеуінің O-диметилденуі; 2) молекуласының ацетиленді бөлігінің тотығып, кейін арилкарбон қышқылына дейін гидролизденуі; және 3) молекуласының фенилацетилен бөлігінің хош иісті гидроксилденуі. Эрлотинибтің алғашқы метаболиттері, OSI-420 және OSI-413, бүйір тізбектерінің біреуінің O-диметилденуі нәтижесінде түзіледі және эрлотинибке ұқсас белсенділікке ие. Олар плазмада эрлотиниб концентрациясының < 10 % құрайтын концентрацияда қатысады; олардың фармакокинетикасы эрлотинибтің фармакокинетикасына ұқсас.

#### *Шығарылуы*

Эрлотинибтің метаболиттері және қалдық мөлшері көбінесе нәжіспен бірге (> 90 %) шығарылады, енгізілген дозаның аздаған мөлшері (9 %-дан азы) бүйрек арқылы шығарылады. Ішілген дозаның 2 %-дан азы бастапқы зат түрінде организмнен шығарылады. Клиренсінің орташа мәні – сағатына 4,47

л. Орташа жартылай шығарылу кезеңі  $T_{1/2}$  – 36,2 сағат. Сондықтан тепе-тең концентрацияға жету үшін 7-8 күн қажет болады. Науқастың клиренсі, жасы, дене салмағы, жынысы және нәсілі арасында байланыс байқалған жоқ. Эрлотиниб клиренсінің төмендеуі жалпы билирубиннің және альфа-1 қышқыл гликопротеиннің концентрациясын арттырған кезде білінді, ал темекі тартушыларда ол жоғарылайды.

Белсенді шылымқорларға Тарцева препаратын қабылдау кезінде шылым шегуді тастауға кеңес беру керек, әйтпесе препараттың плазмадағы концентрациясы төмендеуі мүмкін.

Гемцитабинді бірге енгізу эрлотинибтің плазмалық клиренсіне ықпал етпейді.

### ***Емделушілердің ерекше топтарындағы фармакокинетикасы***

Балаларға және егде пациенттерге арнайы зерттеулер жүргізілген жоқ.

***Бауыр функциясының бұзылуы.*** Орташа ауырлықтағы бауыр жеткіліксіздігі (Чайлд-Пью шкаласы бойынша 7-9 балл) бар пациенттер мен бауыр функциясы қалыпты пациенттерде, бауырдың алғашқы обыры бар және бауыр метастазасы бар пациенттерді қоса, эрлотинибтің экспозициясы бірдей. Бауырдың ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде эрлотинибтің фармакокинетикасы зерттелген жоқ.

***Бүйрек функциясының бұзылуы.*** Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде клиникалық зерттеулер жүргізілмеді.

### ***Фармакодинамикасы***

Эрлотиниб HER1/EGFR эпидермальді өсу факторы рецепторлары тирозинкиназасының күшті тежегіші болып табылады. HER1/EGFR экспрессиясы қалыпты жасушаның да, обыр жасушаларының да бетінде байқалады. HER1/EGFR-дің жасушаішілік фосфорлану үдерісінің тежелуі ісік жасушалары тізбегінің өсуін тоқтатады және/немесе олардың қырылуына әкеледі. Тарцева препаратын өкпе мен ұйқы безінің обырында қолдану науқастың жалпы жауап көрсеткіштерін және науқастардың қайталанусыз тіршілік ету қабілетін жақсартады.

### ***Қолданылуы***

- EGFR белсенді мутациясы бар өкпенің жергілікті таралған немесе метастаздалатын ұсақ жасушалы емес обырын емдеуде бірінші желідегі химиялық ем ретінде
- өкпенің жергілікті таралған немесе метастаздалатын ұсақ жасушалы емес обырын бірінші желілі химиялық емнен кейін ауруы үдемеген пациенттерде демеуші ем жүргізу үшін монотерапия ретінде
- өкпенің жергілікті таралған немесе метастаздалатын ұсақ жасушалы емес обырын ең кемінде химиялық емдеудің тиімді емес бір курсынан кейін. Тарцева препаратын тағайындаған кезде ұзақ тіршілік етуімен байланысты факторларға көңіл бөлу қажет. Ісіктің EGFR-теріс статусы (иммунды-гистохимиялық зерттеу деректері бойынша) бар пациенттерде

тіршілік ету көрсеткіштері немесе басқа да клиникалық тұрғыдан маңызды әсерлері бойынша артықшылықтар байқалмады.

- ұйқы безінің метастаздалатын обырында гемцитабинмен біріктіріп. Тарцева препаратын тағайындаған кезде ұзақ уақыттық тіршілік ету қабілетімен байланысты факторларға көңіл бөлу қажет. Аурудың жергілікті таралған түрі бар пациенттерде тіршілік ету көрсеткіштерінде артықшылықтар байқалған жоқ.

### **Қолдану тәсілі және дозалары**

Тарцева препаратымен емдеу ісікке қарсы препараттарды қолдану тәжірибесі бар дәрігердің бақылауымен жүргізілуі тиіс.

Тарцева препаратын ішке, тәулігіне бір рет, тамақтан кемінде бір сағат бұрын немесе екі сағаттан кейін, көп мөлшердегі сумен ішу арқылы қабылдайды.

*Өкпенің ұсақ жасушалы емес обыры*

Өкпенің жергілікті таралған немесе метастаздалатын ұсақ жасушалы емес обыры бар, бұрын химиялық ем қабылдамаған пациенттерде Тарцевамен емдеуді бастар алдында EGFR генінің мутациясы бар-жоғына зерттеулер жүргізу керек.

Ұсынылатын доза – күн сайын 150 мг, ұзақ уақыт.

*Ұйқы безінің обыры*

Ұсынылатын доза – күн сайын 100 мг, ұзақ уақыт гемцитабинмен біріктіріп (сондай-ақ гемцитабиннің нұсқаулығын қараңыз). Егер пациенттерде емнің алғашқы 4-8 аптасы ішінде тері бөртпесі пайда болмаса, препаратпен әрі қарай емдеуді қайта қарастырған жөн.

Препарат дозасын түзету қажет болғанда оны біртіндеп 50 мг-ден төмендету керек. Тарцева препаратын CYP3A4 субстраттарымен және модуляторларымен бір мезгілде қолданғанда дозаны түзету қажеттілігі туындауы мүмкін.

### **Дозалануы жөнінде айрықша нұсқаулар**

*Бауыр функциясының бұзылуы.* Ауырлығы орташа бауыр жеткіліксіздігі (Чайлд-Пью бойынша 7-9 балл) бар пациенттерде және бауыр функциясы қалыпты пациенттерде эрлотинибтің экспозициясы бірдей болса да, препаратты бауыр функциясы бұзылған науқастарға сақтықпен тағайындайды. Ауыр жағымсыз әсерлер дамыған кезде дозасын азайту немесе емдеуді тоқтатқан жөн. Бауыр функциясының ауыр бұзылулары бар (АсАТ және АлАТ көрсеткіштері қалыптың жоғарғы шегінен 5 есе асады) пациенттерде эрлотинибтің тиімділігі мен қауіпсіздігі анықталған жоқ, сондықтан мұндай пациенттерге препаратты тағайындау ұсынылмайды.

*Бүйрек функциясының бұзылуы.* Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерде (қан плазмасындағы креатинин концентрациясы қалыптың жоғарғы шегінен  $> 1,5$ ) эрлотинибтің тиімділігі мен қауіпсіздігі зерттелген жоқ. Ауырлығы жеңіл және орташа дәрежедегі бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде эрлотинибтің дозасын түзету ұсынылмайды. Тарцева

препаратын ауыр бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде қолдану ұсынылмайды.

*Балалар.* 18 жасқа толмаған пациенттерде препараттың қауіпсіздігі мен тиімділігі зерттелген жоқ.

*Шылым шегу* эрлотинибтің экспозициясын 50–60 % төмендетеді. ӨҰЖЕО бар шылым шегетін пациенттерде Тарцева препаратының ең жоғары көтерімді дозасы 300 мг құрайды. Шылым шегуді жалғастырушы пациенттерде ұсынылған бастапқы дозадан асатын дозаны қабылдаудың тиімділігі мен ұзаққа созылатын қауіпсіздігі анықталған жоқ. Осылайша, шылым шегуді жалғастырушы тұлғаларға шылым шегуден тартына тұру ұсынылады, өйткені шылым шегушілерде эрлотинибтің қан плазмасындағы концентрациясы шылым шекпейтіндердегі осындаймен салыстырғанда төмен болады.

### **Жағымсыз әсерлері**

#### **ӨҰЖЕО (Тарцева монотерапияда):**

Рандомизацияланған қосарлы жасырын зерттеуде (BR.21; Тарцева препараты емнің екінші желісінде тағайындалды) жиі жағымсыз әсерлер бөртпе (75 %) және диарея (54 %) болды. Жағымсыз әсерлердің көпшілігінің ауырлық дәрежесі 1/2 болды және араласуды қажет еткен жоқ. 3/4 дәрежесіндегі бөртпе мен диарея Тарцева препаратын қабылдаған 9 % және 6 % пациенттерде байқалды, емді тоқтату 1 %-да, дозаны түзету – сәйкесінше 6 % және 1 % пациенттерде қажет болды. BR.21 зерттеуінде бөртпе пайда болғанға дейінгі орташа уақыт 8 күн, диарея басталғанға дейін – 12 күн болды.

Тері тарапынан жағымсыз құбылыстар ауырлық дәрежесі жеңіл және орташа эритематоздық және папулопустулездік бөртпе түрінде білінді, олар күн сәулесінің әсері тиген тері аймақтарында пайда болды немесе нашарлады. Күннен қорғау үшін қорғаныш киімін кию және/немесе күннен қорғайтын дәрілерді (мысалы, құрамында минералдар бар) пайдалану ұсынылады.

BR.21 базалық зерттеуінде жағымсыз реакциялар плацебо алған пациенттерге қарағанда Тарцева препаратын қабылдаған пациенттерде жиі пайда болды ( $\geq 3\%$ ), және Тарцева препаратының тобында  $< 10\%$  пациенттерде. Байқалған жағымсыз реакциялар туралы мәліметтер Обырды зерттеу ұлттық институтының уыттылықтың жалпы критерийлерін Бағалау шкаласы бойынша 1-кестеде жинақталды.

Жағымсыз реакциялардың жиілігін сипаттау үшін мынадай санаттар пайдаланылды: өте жиі ( $\geq 1/10$ ), жиі ( $\geq 1/100$  және  $< 1/10$ ), жиі емес ( $\geq 1/1000$  және  $< 1/100$ ), сирек ( $\geq 1/10\ 000$  және  $< 1/1000$ ), өте сирек ( $< 1/10\ 000$ ), жағымсыз реакциялар туралы жекелеген хабарламаларды қоса.

Әрбір топта жағымсыз реакциялар маңыздылығының кему ретімен берілген.

### **1-кесте: BR.21 зерттеуіндегі жиі жағымсыз құбылыстар**

	Эрлотиниб N = 485			Плацебо N = 242		
	Кез келген дәреже	3	4	Кез келген дәреже	3	4
<b>Обырды зерттеу ұлттық институтының уыттылықтың жалпы критерийлерін Бағалау шкаласы</b>						
<b>MedDRA бойынша лайықты термин</b>	%	%	%	%	%	%
Қандай да бір ЖӘ бар барлық пациенттер	99	40	22	96	36	22
<i>Инфекциялар және инвазиялар</i> Инфекция *	24	4	0	15	2	0
<i>Метаболизмнің және тамақтанудың бұзылуы</i> Анопексия	52	8	1	38	5	< 1
<i>Көру ағзасы тарапынан бұзылыстар</i> Құрғақ кератоконъюнктивит Конъюнктивит	12 12	0 < 1	0 0	3 2	0 < 1	0 0
<i>Тыныс алу, кеуде және көкірек ортасы ағзалары тарапынан бұзылыстар</i> Ентігу Жөтел	41 33	17 4	11 0	35 29	15 2	11 0
<i>Асқазан-ішек бұзылыстары</i> Диарея ** Жүрек айну Құсу Стоматит Іштің ауыруы	54 33 23 17 11	6 3 2 < 1 2	< 1 0 < 1 0 < 1	18 24 19 3 7	< 1 2 2 0 1	0 0 0 0 < 1
<i>Тері және теріасты шелдерінің аурулары</i> Бөртпе *** Қышыну Құрғақ тері	75 13 12	8 < 1 0	< 1 0 0	17 5 4	0 0 0	0 0 0
<i>Жалпы бұзылыстар және препаратты енгізген жердегі жай-күй</i> Шаршау	52	14	4	45	16	4

\* Ауыр инфекциялар, нейтропениямен және онсыз, пневмонияны, сепсисті және целлюлитті қамтиды.

\*\* Сусыздануға, гипокалиемияға және бүйрек жеткіліксіздігіне әкелуі мүмкін.

\*\*\* Бөртпе безеу тәрізді дерматитті қамтыды.

Бұдан басқа қосарлы жасырын рандомизацияланған плацебо-бақыланатын III фазадағы екі BO18192 (SATURN) және BO25460 (IUNO) зерттеулерде Тарцева препараты бірінші желідегі стандартты химиялық емнен кейін демеуші емде тағайындалды. Зерттеуге платина препарттарымен бірінші желідегі стандартты химиялық емнен кейін таралған қайталанатын немесе метастаздық ұсақ жасушалы емес өкпе обыры бар 1532 пациент қатыстырылды, қауіпсіздікке қатысты жаңа мәлімдемелер анықталған жоқ. BO18192 және BO25460 зерттеулеріндегі ең жиі жағымсыз реакциялар бөртпе және диарея болды (2-кестені қараңыз). Ауырлығы IV дәрежедегі бөртпе және диарея зерттеулерде байқалған жоқ. Бөртпе және диарея BO18192 зерттеуінде сәйкесінше 1 % және < 1 %-да емді тоқтатуға әкелді, ал BO25460 зерттеуінде емді тоқтату қажет болған жоқ. Бөртпе мен диареяға байланысты дозаны түзету (емді тоқтату немесе дозаны төмендету) BO18192 зерттеуінде сәйкесінше 8,3 % және 3 % пациенттерде, BO25460 зерттеуінде 5,6 % және 2,8 % пациенттерде қажет етілді.

## 2-кесте: BR.21 зерттеуіндегі жиі жағымсыз құбылыстар

	BO18192 (SATURN)*		BO25460 (IUNO)*	
	Тарцева N=433	Плацебо N=445	Тарцева N=322	Плацебо N=319
	%	%	%	%
<i>Бөртпе</i> , барлық ауырлық дәрежелері	49.2	5.8	39.4	10.0
Ауырлық дәрежесі III	6.0	0	5,0	1.6
<i>Диарея</i> , барлық ауырлық дәрежелері	20.3	4.5	24.2	4.4
Ауырлық дәрежесі III	1.8	0	2.5	0.3

\* Препараттың қауіпсіздігі бағаланған популяцияда

154 пациент қатысқан ашық рандомизацияланған III фазадағы ML20650 зерттеуінде, EGFR генінде белсенділенген мутацияларымен ӨҰЖЕО бар 75 пациентті емдеудің бірінші желісі үшін Тарцева препаратының қауіпсіздігіне баға берілді; бақыланған пациенттерде препараттың қауіпсіздігінің жаңа белгілері анықталған жоқ.

ML20650 зерттеуінде ең жиі жағымсыз реакциялар бөртпе және диарея болды (ауырлық дәрежесі әртүрлі, сәйкесінше 80 % және 57 %), олардың көпшілігі – араласуды қажет етпейтін 1/2 ауырлық дәрежесінде. 3 ауырлық дәрежесіндегі бөртпе және диарея сәйкесінше 9 % және 4 % пациенттерде байқалды. 4 дәрежедегі бөртпе және диарея анықталған жоқ. Бөртпе және диарея 1 % науқастарда емді тоқтатуға әкелді. Бөртпе мен диареяға

байланысты дозаны түзету (емді тоқтату немесе дозаны төмендету) сәйкесінше 11 % және 7 % пациенттерде қажет етілді.

Ұйқы безінің обыры (Тарцева + гемцитабин)

РА.3 базалық зерттеуінде 100 мг дозада Тарцева препаратын гемцитабинмен біріктіріп қабылдаған ұйқы безінің обыры бар пациенттерде ең жиі жағымсыз реакциялар әлсіздік, бөртпе және диарея болды. Тарцева препараты + гемцитабинді қабылдаған пациенттер тобында 3/4 ауырлық дәрежесіндегі бөртпе және диарея 5 % пациенттерде байқалды. Бөртпе пайда болғанға дейінгі орташа уақыт 10 күн, диарея басталғанға дейін – 15 күн болды. Дозаны төмендету 2 % пациенттерде, емді тоқтату 1 % дейінгі пациенттерде қажет болды.

РА.3 базалық зерттеуінде жағымсыз реакциялар гемцитабинмен біріктіріп плацебо қабылдаған пациенттерге қарағанда 100 мг Тарцева препаратын гемцитабинмен біріктіріп ем қабылдаған пациенттерде жиірек (> 3 %) пайда болды, және, ең аз дегенде, 100 мг Тарцева препараты плюс гемцитабин қолдану тобындағы 10 % пациенттерде. Жағымсыз реакциялар туралы мәліметтер Обырды зерттеу ұлттық институтының уыттылықтың жалпы критерийлерін Бағалау шкаласы бойынша 3-кестеде жинақталды.

Жағымсыз реакциялардың жиілігін сипаттау үшін мынадай санаттар пайдаланылды: өте жиі ( $\geq 1/10$ ), жиі ( $\geq 1/100$  және  $< 1/10$ ), жиі емес ( $\geq 1/1000$  және  $< 1/100$ ), сирек ( $\geq 1/10\ 000$  және  $< 1/1000$ ), өте сирек ( $< 1/10\ 000$ ), жағымсыз реакциялар туралы жекелеген хабарламаларды қоса.

Әрбір топта жағымсыз реакциялар маңыздылығының кему ретімен берілген.

**3-кесте: РА.3 зерттеуінде байқалған өте жиі жағымсыз реакциялар (когорта 100 мг)**

	Эрлотиниб N = 259			Плацебо N = 256		
	Кез келген дәреже	3	4	Кез келген дәреже	3	4
Обырды зерттеу ұлттық институтының уыттылықтың жалпы критерийлерін Бағалау шкаласы						
<b>MedDRA бойынша лайықты термин</b>	%	%	%	%	%	%
Қандай да бір ЖӘ бар барлық пациенттер	99	48	22	97	48	16
<i>Инфекциялар және инвазиялар</i>						
Инфекция *	31	3	< 1	24	6	< 1
<i>Метаболизмнің және тамақтанудың бұзылуы</i>						
Салмақтың азаюы	39	2	0	29	< 1	0
<i>Психикалық бұзылыстар</i>						
Депрессия	19	2	0	14	< 1	0
<i>Жүйке жүйесінің бұзылыстары</i>						
Нейропатия	13	1	< 1	10	< 1	0
Бас ауыруы	15	< 1	0	10	0	0



<i>Тыныс алу, кеуде және көкірек қуысы ағзалары тарапынан бұзылыстар</i>						
Жөтел	16	0	0	11	0	0
<i>Асқазан-ішек бұзылыстары</i>						
Диарея **	48	5	< 1	36	2	0
Стоматит	22	< 1	0	12	0	0
Диспепсия	17	< 1	0	13	< 1	0
Метеоризм	13	0	0	9	< 1	0
<i>Тері және теріасты шелдерінің аурулары</i>						
Бөртпе ***	69	5	0	30	1	0
Алопеция	14	0	0	11	0	0
<i>Жалпы бұзылыстар және препаратты енгізген жердегі жай-</i>						
Қажу	73	14	2	70	13	2
Қызба	36	3	0	30	4	0
Діріл	12	0	0	9	0	0

\*Ауыр инфекциялар, нейтропениямен және онсыз, пневмонияны, сепсисти және целлюлитті қамтиды.

\*\* Сусыздануға, гипокалиемияға және бүйрек жеткіліксіздігіне әкелуі мүмкін.

\*\*\* Бөртпе безеу тәрізді дерматитті қамтыды.

#### *Басқа бақылаулар:*

Тарцева препаратының қауіпсіздігіне монотерапия режимінде 150 мг Тарцева препаратының кем дегенде 1 дозасын қабылдаған 1500-ден астам пациенттерді және гемцитабинмен біріктіріп 100 немесе 150 мг Тарцева препаратын қабылдаған 300-ден астам пациентті бақылаған кезде алынған деректер негізінде баға берілді.

Төменде келтірілген жағымсыз реакциялар Тарцева препаратын монотерапияда қабылдаған және Тарцева препаратын химиялық еммен бір мезгілде алған пациенттерде байқалды.

BR 21 және RA 3 зерттеулерін жүргізу аясында байқалған ең көп таралған жағымсыз реакциялар 1 және 3 кестелерде берілген, басқа жағымсыз реакциялар, оның ішінде басқа зерттеулерден алынғандар 4-кестеде топтастырылған.

Әрбір топта жағымсыз реакциялар маңыздылығының кему ретімен берілген.

#### **4-кесте: Пайда болуының жиілік топтары бойынша бөлінген, жағымсыз әсерлер жөніндегі жиынтық ақпарат**

Ағзалар жүйесі	Өте жиі (>1/10)	Жиі (>1/100 - < 1/10)	Жиі емес (> 1/1,000 - < 1/100)	Сирек (> 1/10,000 - <1/1,000)	Өте сирек (< 1/10,000)
Көру ағзалары тарапынан бұзылыстар		Кератит Конъюнктивит <sup>1</sup>	Кірпіктердің өзгеруі <sup>2</sup>		Мөлдір қабықтың тесілуі Мөлдір қабықтың ойық жаралануы Увеит
Тыныс алу, кеуде және көкірек қуысы ағзалары тарапынан бұзылыстар		Мұрыннан қан кету	Өкпенің ауыр интерстициалды ауруы (ӨИА) <sup>3</sup>		
Асқазан-ішек бұзылыстары	Диарея <sup>7</sup>	Асқазан-ішек жолынан қан кету <sup>4, 7</sup>	Асқазан-ішектің тесілуі <sup>7</sup>		
Гепатобилиарлы жүйенің бұзылыстары	Бүйрек сынамасының аномальді нәтижелері <sup>5</sup>			Бауыр жеткіліксіздігі <sup>6</sup>	
Тері және теріасты шелдерінің аурулары		Алопеция Терінің құрғақтығы Паронихия Фолликулит Акне / бебезулі дерматит Терінің жарылуы	Гирсутизм Қастардың өзгеруі Сынғыш әрі қыртыстанған тынақтар Орташа тері реакциялары, мысалы, гиперпигментация	Алақан-табан синдромы эритродизестезиялар	Стивенс-Джонсон синдромы/Уытты эпидермалық некролиз
Бүйрек функциясының және несеп шығару жүйесінің бұзылыстары		Бүйрек жеткіліксіздігі <sup>1</sup>	Нефрит <sup>1</sup> Протеинурия <sup>1</sup>		

<sup>1</sup> РА.3 клиникалық зерттеуін жүргізу аясында.

<sup>2</sup> Оның ішінде ішке қарай өскен кірпіктер, кірпіктердің шамадан тыс өсуі және жуандауы.

<sup>3</sup> ӨҰЖЕО немесе басқа ауқымды ісіктерді емдеу үшін Тарцева препаратын қабылдаған пациенттерде, өліммен аяқталу жағдайларын қоса. Пайда болуының жоғары жиілігі Жапониялық пациенттерде байқалды.

<sup>4</sup> Клиникалық зерттеулерді жүргізу аясында, кейбір жағдайлар варфаринді қатар енгізумен, ал кейбіреуі ҚҚСД бір мезгілде тағайындаумен байланысты болды.

<sup>5</sup> Аланинаминотрансферазаның [АЛТ], аспаратаминотрансферазаның [АСТ] және билирубиннің мөлшері жоғарылауын қоса: РА.3 клиникалық зерттеуін жүргізу барысында өте жиі және ВР.21 клиникалық зерттеуін жүргізу барысында жиі байқалды. Жағдайлар, негізінен жеңіл және орташа ауырлық дәрежесінде болды, өткінші сипатта болды немесе бауырға метастаза таралуымен байланысты болды.

<sup>6</sup> Өліммен аяқталу жағдайларын қосқанда. Нашарлатушы факторлар бұрыннан бар бауыр ауруларын немесе гепатоуытты препараттарды қатар енгізуді қамтыды.

<sup>7</sup> Өліммен аяқталу жағдайларын қосқанда.

## Қолдануға болмайтын жағдайлар

- эрлотинибке немесе препараттың кез келген басқа компонентіне аса жоғары сезімталдық
- бауырдың ауыр жеткіліксіздігі
- бүйрек функциясының ауыр бұзылулары
- жүктілік және емшек емізу
- 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдер

## Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Өзара әрекеттесулерін зерттеулер ересек пациенттердің қатысуымен ғана жүргізілді.

Тарцева препаратын басқа дәрілік заттармен бір мезгілде қабылдағанда, егер олар Р450 цитохромы жүйесінің изоферменттерінің белсенділігін төмендетсе немесе арттырса, немесе олардың метаболизмі осы ферменттер арқылы жүрсе, фармакокинетикалық өзара әрекеттесудің мүмкін болатындығын ескеру қажет.

Эрлотиниб СYP 1A1 күшті тежегіші және СYP 3A4 және СYP 2C8 орташа тежегіші, сондай-ақ UGT 1A1 глюкуронизациясының *in vitro* күшті тежегіші болып табылады. Адам тіндерінде СYP 1A1 экспрессиясының өте шектеулі болуына байланысты, СYP 1A1 күшті тежелуінің физиологиялық маңызы белгісіз.

Тарцева препаратын ципрофлоксацинмен, СYP1A2 ферментінің орташа тежегішімен бірге қолданғанда, эрлотинибтің  $C_{max}$  39 %-ға артады, ал орташа ең жоғары концентрациясы статистикалық тұрғыдан анық өзгерген жоқ. Осылайша белсенді метаболиттердің AUC 60 %-ға, ал орташа ең жоғары концентрациясы 48 %-ға артады.  $C_{max}$  осылайша артуының клиникалық маңызы анықталған жоқ. Сондықтан Тарцева препаратын ципрофлоксацинмен немесе СYP 1A2 күшті тежегіштерімен (мысалы, флувоксаминмен) бірге тағайындағанда сақ болу қажет. Мұндай жағдайда эрлотинибтің уыттылығы дамығанда Тарцева препаратының дозасын төмендету қажет.

Алдын ала емдеу немесе Тарцева препаратын бір мезгілде қолдану СYP 3A4 прототиптік субстраттарының — мидазоламның және эритромициннің клиренсінің өзгеруіне әкеліп соққан жоқ. Алайда мидазоламды ішу арқылы қабылдаған кезде биожетімділігінің 24 %-ға төмендегені байқалды. Басқа клиникалық зерттеу барысында бір мезгілде қолданғанда эрлотинибтің СYP 3A4/2C8 субстраты паклитаксел фармакокинетикасына ықпалын тигізбейтіндігі анықталды. Осыған байланысты басқа СYP3A4 субстраттарының клиренсімен маңызды өзара әрекеттесу ықтималдығы аз.

Глюкуронизацияның тежелуі UGT1A1 субстраттары болып табылатын және олар үшін глюкурон қышқылымен конъюгация реакциясы метаболизмнің негізгі жолы болып табылатын препараттармен өзара әрекеттесуді тудыруы мүмкін. Қан плазмасында билирубин концентрациясы жоғарылауы мүмкін

болғандықтан, Тарцева препаратын UGT1A1 экспрессияның деңгейі төмен немесе глюкуронизация реакциясының жылдамдығын азайтатын генетикалық бұзылулары (мысалы, Жильбер синдромы) бар пациенттерге тағайындағанда сақ болу қажет.

Эрлотиниб бауыр цитохромдарының, негізінен CYP3A4 ферменттерінің, аз дәрежеде CYP1A2 ферменттерінің қатысуымен бауырда метаболизденеді. Ішекте CYP3A4, өкпеде CYP1A1 және ісік тіндерінде CYP1B1 көмегімен болатын бауырдан тыс метаболизм сондай-ақ эрлотинибтің метаболизмдік клиренсіне әлеуетті түрде мүмкіндік береді. Эрлотинибті ферменттердің тежегіштерімен немесе индукторларымен, сондай-ақ осы ферменттердің жәрдемімен метаболизденетін препараттармен біріктіріп қолданғанда өзара әрекеттесу болуы мүмкін.

CYP3A4 белсенділігінің күшті тежегіштері эрлотинибтің метаболизмін төмендетеді және оның қан плазмасындағы концентрациясын арттырады. Кетоконазолдың (ішке 5 күн бойы тәулігіне 2 рет 200 мг) әсерімен CYP3A4 метаболизмінің тежелуі эрлотинибтің  $C_{max}$  86 %-ға және орташа ең жоғары концентрациясының 69 %-ға артуына әкеледі. Тарцева препаратын CYP3A4 күшті тежегіштерімен, атап айтқанда зенге қарсы азоль қатарының дәрілерімен (кетоконазол, итраконазол, вориконазол), протеаза тежегіштерімен, эритромицинмен, кларитромицинмен бірге тағайындағанда сақтық таныту қажет. Уыттылық дамыған жағдайда эрлотиниб препаратының дозасын төмендету қажет.

CYP3A4 белсенділігінің күшті индукторлары эрлотинибтің метаболизмін арттырады және оның қан плазмасындағы концентрациясын едәуір төмендетеді. CYP3A4 қатысуымен болатын метаболизм индукциясы рифампицинді (ішке 7 күн бойы тәулігіне бір рет 600 мг) бір мезгілде қабылдағанда эрлотинибтің  $C_{max}$  медианасының 69 %-ға төмендеуіне әкеледі. Рифампицинді бір реттік 450 мг доза Тарцева препаратымен бір мезгілде қабылдау рифампицинмен емдеу болмаған кезде 150 мг доза Тарцева препаратын бір реттік қабылдаудан кейінгі осындайдың 57,5 %-ын құрайтын эрлотинибтің орташа  $C_{max}$  алынуына әкеледі. Тарцева препаратын және CYP3A4 индукторларын бір мезгілде қолданбаған жөн. Тарцева препаратымен және CYP3A4 күшті индукторымен (мысалы, рифампицин) қатар емдеуді қажет ететін пациенттер үшін, қауіпсіздігін (соның ішінде бүйрек, бауыр функцияларын және қан плазмасындағы электролиттерді) тиянақты қадағалай отырып, Тарцева препаратының дозасын 300 мг дейін арттыру мүмкіндігін қарастырған жөн. Жағымдылығы жақсы болғанда 2 аптадан астам уақыт ішінде Тарцева препаратының дозасын, қауіпсіздігін тиянақты қадағалай отырып, 450 мг-ге дейін арттыруға болады. Жоғарырақ дозаларда қолдану осы көрсетілімдерде зерттелген жоқ. Эрлотиниб экспозициясының төмендеуі басқа CYP3A4 индукторларымен (фенитоин, карбамазепин, барбитураттар, құрамында шайқурай бар препараттар) бірге қолданғанда білінуі мүмкін. Тарцева препаратын көрсетілген CYP3A4 индукторларымен бірге тағайындағанда сақ болу қажет. Мүмкіндігінше CYP3A4 күшті

индукторлары болып табылмайтын баламалы дәрілік заттарды тағайындаған жөн.

*Варфарин, кумариннің басқа туындылары.* ХҚҚ (халықаралық қалыптастырылған қатынас) жоғарылауы және асқазан-ішектік қан кету білінеді, олардың кейбіреулері варфаринді бір мезгілде қабылдаумен байланысты болды. Варфаринді немесе кумариннің басқа туындыларын қабылдап жүрген науқастарда протромбин уақытын немесе ХҚҚ жүйелі бақылап отыру қажет.

*Статиндер.* Тарцева препаратын және статиндерді бір мезгілде тағайындау статин арқылы болатын миопатияның рабдомиолизге дейін даму мүмкіндігін арттыруы мүмкін.

*Темекі тарту.* Темекі тартпайтын пациенттердің және осы кезеңде темекі тартып жүрген шылымқорлардың қатысуымен жүргізілген фармакокинетикалық зерттеулердің нәтижелері темекі тартудың қан плазмасында эрлотинибтің қан плазмасындағы  $AUC_{inf}$ ,  $C_{max}$  және концентрациясын 24 сағаттан соң, сәйкесінше, 2,8; 1,5 және 9 есе азайтатынын айғақтады. Сондықтан шылымқорларға, темекі тартуды жалғастырғанда қан плазмасындағы эрлотиниб концентрациясы төмендейтін болғандықтан, темекі тартуды Тарцева препаратымен емдеуді бастаудан мүмкіндігінше ертерек тастауға кеңес берген жөн. Эрлотиниб экспозициясының төмендеуінің клиникалық әсері формальді түрде зерттелген жоқ, бірақ олар сенімді түрде клиникалық маңызды болып табылады.

*P-гликопротеин тежегіштері.* Эрлотиниб – P-гликопротеиннің ақуызтасымалдаушысы үшін субстрат. Тарцева препаратын және P-гликопротеин тежегіштерін (мысалы, циклоспорин және верапамил) бір мезгілде қолдану эрлотинибтың таралуының және/немесе шығарылуының бұзылуымен қатар жүруі мүмкін. Мұндай өзара әрекеттесудің, атап айтқанда ОЖЖ үшін, зардаптары анықталған жоқ. Тарцева препаратын P-гликопротеин тежегіштерімен бірге тағайындағанда сақ болу қажет.

*Асқазан сөлінің рН-на ықпал ететін препараттар.* Эрлотинибке рН >5 деңгейінде ерігіштігінің төмендеу сипаты тән. АІЖ жоғары бөлімдерінде рН өзгертетін препараттар эрлотинибтің ерігіштігіне және оның биожетімділігіне ықпалын тигізуі мүмкін. Тарцева препаратын омепразолмен, протонды помпа тежегішімен бір мезгілде қолданғанда, эрлотинибтің  $AUC$  және  $C_{max}$ , сәйкесінше, 46 және 61 %-ға азайды. Мұндайда препараттың жартылай шығарылу кезеңі ( $T_{1/2}$ ) өзгерген жоқ. Тарцева препаратын ранитидинмен (300 мг), H<sub>2</sub>-рецепторлардың антагонистерімен бір мезгілде қолданғанда, эрлотинибтің  $AUC$  және  $C_{max}$ , сәйкесінше, 33 және 54 %-ға азайды. Басқа препараттармен бірге қабылдағанда Тарцева препаратының дозасын арттыру оның  $AUC$  мәнінің төмендеуін компенсациялауы екіталай. Алайда Тарцева препаратын әртүрлі уақытта, яғни ранитидинді (тәулігіне 2 рет 150 мг) қабылдаудан 2 сағат бұрын немесе қабылдағаннан кейін 10 сағаттан соң тағайындаған жағдайларда,

эрлотинибтің AUC және  $C_{\max}$ , сәйкесінше, 15 және 17 %-ға ғана азайды. Антацидті дәрілердің эрлотинибтің сіңуіне ықпалы зерттелген жоқ, алайда эрлотинибтің сіңуі бұзылуы мүмкін, бұл қан плазмасында эрлотиниб деңгейінің төмендеуіне әкеп соғуы мүмкін. Тарцева препаратын протондық помпа тежегіштерін бір мезгілде қабылдаудан аулақ болу керек. Тарцева препаратын қолданған кезде антацидтік дәрілермен емдеу қажет болған жағдайда, бұл дәрілік заттарды Тарцеваның тәуліктік дозасын қабылдаудан кем дегенде 4 сағат бұрын немесе қабылдаудан кейін 2 сағаттан соң қабылдаған жөн. Ранитидинмен бір мезгілде қолданғанда Тарцева препаратын ранитидинді қабылдаудан кем дегенде 2 сағат бұрын немесе қабылдаудан кейін 10 сағаттан соң қабылдаған жөн.

*Гемцитабин.* Іb фазаны зерттеу барысында гемцитабиннің эрлотиниб фармакокинетикасына және эрлотинибтің гемцитабин фармакокинетикасына елеулі ықпалы анықталған жоқ.

*Карбоплатин/паклитаксел.* Эрлотиниб қан плазмасында платинаның концентрациясын арттырады. Эрлотинибті карбоплатинмен және паклитакселмен бір мезгілде қабылдау жалпы платина экспозициясының ( $AUC_{0-48}$ ) статистикалық тұрғыдан маңызды емес, бірақ клиникалық тұрғыдан маңызды 10,6%-ға жоғарылауына әкеледі. Карбоплатин экспозициясының жоғарылауы басқа факторлармен, мысалы, бүйрек функциясының бұзылуымен байланысты болуы мүмкін. Карбоплатиннің немесе паклитакселдің эрлотинибтің фармакокинетикасына елеулі ықпалы байқалған жоқ.

*Капецитабин* эрлотинибтің концентрациясын арттырады. Эрлотинибті капецитабинмен біріктіріп қолдану эрлотинибпен монотерапиямен салыстырғанда эрлотинибтің AUC және орташа ең жоғары концентрациясының елеусіз жоғарылауына әкеледі. Эрлотинибтің капецитабин фармакокинетикасына елеулі ықпалы байқалған жоқ.

*Протеасом тежегіштері.* Бортезомибті қоса, протеасом тежегіштерінің әсер ету принципінің ерекшелігін ескерсек, эрлотинибті қоса, EGFR тежегіштерінің әсеріне ықпалын тигізуі мүмкін. Мұндай ықпалды шектеулі клиникалық деректер және протеасомның әсерінен EGFR бұзылуын көрсететін клиникаға дейінгі зерттеулердің деректері айғақтайды.

## **Айрықша нұсқаулар**

### *EGFR-мутация статусын бағалау*

Емді бастар алдында валидацияланған диагностикалау әдісімен EGFR генінің 21 экзонда L858R мутациясының немесе 19 экзонда делецияның бар-жоғына талдау жүргізу қажет.

### *Шылым шегушілерде қолдану*

Шылымқорларға шылым шегуді тастауға кеңес беру керек, өйткені эрлотинибтің қан плазмасындағы концентрациясы шылымқорларда шылым шекпейтін пациенттердегі осындаймен салыстырғанда төмен болады.

Эрлотинибтің қан плазмасындағы концентрациясының төмендеу дәрежесінің клиникалық маңызы бар.

*Өкпенің интерстициальді аурулары.* Өкпенің интерстициальді ауруларының (ӨИА) дамуы туралы, өліммен аяқталған ӨИА қоса, Тарцева препаратын қабылдаған ӨҰЖЕО, ұйқы безінің обыры немесе басқа ауқымды ісіктері бар пациенттерді емдеу кезінде хабарланды. BR.21 базалық зерттеуінде плацебо немесе Тарцева препаратын қабылдаған ӨҰЖЕО бар пациенттерде, ӨИА жиілігі әр топта 0,8 % құрады. Рандомизацияланған бақыланатын клиникалық зерттеулердің метаталдауы (I фазаның зерттеулерін және II фазадағы салыстырылмайтын зерттеулерді қоспағанда (бақылау тобы болмағандықтан)), Тарцева препаратын қабылдаған пациенттерде ӨИА тәрізді жағдайлардың жиілігі бақылау тобындағы 0,4 %-бен салыстырғанда 0,9 % құрайтынын көрсетті. Тарцева препаратын және гемцитабинді қабылдаған, ұйқы безінің обыры бар пациенттердегі ӨИА тәрізді жағдайлардың жиілігі гемцитабин және плацебо қабылдаған пациенттер тобындағы 0,4 %-бен салыстырғанда 2,5 % құрады. ӨИА тәрізді құбылыстар пульмонитті, сәулелік пульмонитті, аса жоғары сезімталдық пульмонитін, интерстициальді пневмонияны, ӨИА, облитерациялаушы бронхиолитті, өкпе фиброзын, жедел респираторлық дистресс-синдромды (ЖРДС), альвеолитті және өкпе инфильтрациясын қамтыды. Симптомдар Тарцева препаратымен емді бастағаннан кейін бірнеше күннен бірнеше айға дейінгі кезең ішінде туындады. Симптомдар көбінесе қатар жүретін немесе алдын ала химиялық-, сәулелік ем жүргізуге, анамнездегі өкпенің паренхиматозды ауруларына, өкпенің метастаздық зақымдануына немесе инфекциясына байланысты болды. ӨИА дамуының ең жоғары жиілігі (1,5 % өлім деңгейімен 5 % шамасында) Жапонияда жүргізілген зерттеуге қатысқан пациенттер арасында байқалды.

Анықталмаған өкпе симптомдары (ентігу, жөтел және қызба) жанадан дамығанда және/немесе үдеген кезде себебі анықталғанға дейін Тарцева препаратын қабылдауды уақытша тоқтату қажет. Эрлотинибпен және гемцитабинмен бір мезгілде ем қабылдайтын пациенттерде ӨИА тәрізді уыттылықтың дамуына мұқият мониторинг қажет. ӨИА диагнозы қойылған жағдайда препаратты тоқтату және тиісті ем жүргізу қажет.

*Диарея, дегидратация, электролиттік теңгерімсіздік және бүйрек жеткіліксіздігі.*

Диарея (өліммен аяқталған өте сирек жағдайларды қоса) Тарцева препаратымен емделген шамамен 50 % пациенттерде байқалды. Ауыр немесе орташа диарея пайда болғанда тиісті ем тағайындау керек (мысалы, лоперамид). Кейбір жағдайларда эрлотиниб дозасын төмендету қажет болады. Клиникалық зерттеу барысында эрлотиниб дозасын сатылап 50 мг-ге төмендетті.

Дозаны сатылап 25 мг-ге төмендету зерттелген жоқ. Ауыр немесе тұрақты диареяда, жүрек айнауда, анорексияда немесе сусызданумен қатар құсуда Тарцева препаратын тоқтату және регидратация жүргізу қажет.

Гипокалиемияның және бүйрек жеткіліксіздігінің (оның ішінде өліммен аяқталғандары) жекелеген жағдайлары тіркелген. Бүйрек жеткіліксіздігінің кейбір жағдайлары диареяның, құсудың және/немесе анорексияның нәтижесінде ауыр дегидратацияға себеп болды, ал басқа жағдайлар қатар жүретін химиялық емнің аясында туындады. Диареяның бұдан ауырырақ немесе персистирленген жағдайларында немесе дегидратацияға әкеліп соққан жағдайларда, әсіресе ауырлататын қауіп факторлары бар пациенттерде (басқа дәрілік заттарды бір мезгілде қолдану, симптомдардың немесе аурулардың, немесе басқа да бейімділік факторларының болуы, оның ішінде егде жас), Тарцева препаратымен емдеуді ұзу және қарқынды инфузиялық регидратация жүргізу керек. Дегидратацияның даму қаупі бар пациенттерде сонымен қатар бүйрек функциясын және қан плазмасындағы электролиттер деңгейін, калийді қоса, тексеру қажет.

*Гепатит, бауыр жеткіліксіздігі.* Тарцева препаратын қолдану аясында бауыр жеткіліксіздігінің (оның ішінде өліммен аяқталған) жекелеген жағдайлары тіркелді. Қосымша жағымсыз факторларға анамнездегі бауырдың қатар жүретін аурулары және гепатоуытты препараттарды бір мезгілде қолдану жатады. Сондықтан пациенттердің бұл санатында бауыр функциясына мезгіл-мезгіл бақылау жүргізу қажет. Бауыр функциясының ауыр өзгерістерінде Тарцева препаратымен емдеуді тоқтату керек. Препаратты бауыр функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттерге тағайындау ұсынылмайды.

*Асқазан-ішек жолының тесілуі.* Тарцева препаратын қолдану аясында АІЖ тесілу жағдайлары (оның ішінде өліммен аяқталған жеке жағдайлар) сирек байқалды. Асқазан-ішектің тесілу қаупінің жоғарылығы антиангиогенді дәрілермен, кортикостероидтармен, ҚҚСП және/немесе таксандар негізіндегі химиялық еммен қатар ем алған, анамнезде асқазанның пептикалық ойық жарасы немесе дивертикулезі бар пациенттерде байқалады. Тесілу пайда болғанда Тарцева препаратымен емдеуді тоқтатады.

*Буллездік және эксфолиативтік тері зақымданулары.* Тарцева препаратын қолдану аясында буллездік, эксфолиативтік және күлдіреуіктердің түзілуімен қатар жүретін тері зақымданулары дамыды, оның ішінде кейде өліммен аяқталған Стивенс-Джонсон синдромының/уытты эпидермалық некролиздің дамуына күдік тудырған жағдайлар өте сирек байқалды. Осыған ұқсас реакциялар пайда болғанда Тарцева препаратымен емдеуді уақытша немесе біржола тоқтатады. Сондай-ақ терінің инфекцияланбағанын анықтап, жергілікті хаттамаларға сәйкес ем жүргізу керек.

*Көру ағзаларының зақымдануы.* Көру ағзалары тарапынан кератиттің дамуын айғақтайтын (қабыну, жас ағу, жарықа сезімталдық, анық көрмеу, көздің ауыруы және/немесе қызаруы) жедел/үдемелі бұзылыстар пайда болғанда, пациенттерді дереу офтальмологке кеңес алуға жіберу керек. Ойық жаралы кератит диагнозы расталса Тарцева препаратымен емдеуді уақытша немесе біржола тоқтатады. Кератит диагнозы анықталған жағдайда Тарцева препаратымен емдеуді жалғастырудың пайдасы мен қаупін мұқият таразылау



керек. Анамнезінде кератиті, ойық жаралы кератиті немесе көздің ауыр құрғақтығы бар пациенттерге Тарцева препаратын сақтықпен қолдану керек. Жанаспалы линзалар да кератиттің және ойық жараланудың дамуының қауіп факторы болып табылады. Тарцева препаратын қолдану аясында мөлдір қабықтың тесілуі немесе ойық жаралану жағдайлары өте сирек байқалды.

Басқа дәрілік заттармен өзара әрекеттесуі.

*Басқа дәрілік заттармен өзара әрекеттесуі.* CYP3A4 ферменттерінің күшті индукторлары эрлотинибтің тиімділігін төмендетуі, ал CYP3A4 күшті тежегіштері – эрлотинибтің уыттылығының жоғарылауына әкелуі мүмкін. Тарцева препаратын CYP3A4 күшті индукторлары немесе тежегіштері болып табылатын дәрілік заттармен бір мезгілде қолданудан аулақ болу керек.

*Өзара әрекеттесудің басқа түрлері*

Эрлотинибке рН >5 деңгейінде ерігіштігінің төмендігі тән. АІЖ жоғары бөлімдеріндегі рН өзгертетін препараттар (протонды помпа тежегіштері, H<sub>2</sub>-рецепторлардың блокаторлары, антацидті дәрілер) эрлотинибтің ерігіштігіне және оны биожетімділігіне ықпал етуі мүмкін. Басқа препараттармен бір мезгілде қабылдағанда Тарцева препаратының дозасын арттыру оның төмендеген экспозициясын компенсациялауы екіталай.

Тарцева препаратын және протонды помпа тежегіштерін бір мезгілде қабылдамаған жөн. Эрлотинибті H<sub>2</sub>-гистаминдік рецепторлардың блокаторларымен және антацидтік дәрілермен бір мезгілде қолданудың зардаптары белгісіз, алайда биожетімділігі төмендеуі мүмкін. Сондықтан Тарцева препаратын H<sub>2</sub>-гистаминдік рецепторлардың блокаторларымен және антацидтік дәрілермен бір мезгілде қолданбаған жөн. Антацидтік дәрілермен емдеу қажет болған жағдайда Тарцева препаратын қолданғанда бұл дәрілік заттарды Тарцеваның тәуліктік дозасын қабылдаудан кемінде 4 сағат бұрын немесе қабылдағаннан кейін 2 сағаттан соң қабылдаған жөн.

Препарат құрамында лактоза бар, сондықтан оны тұқым қуалаған галактоза жақпаушылығы, Лапп лактаза тапшылығы немесе глюкоза-галактоза мальабсорбциясы бар науқастарға қолданбаған жөн.

*Жүктілік және емшек емізу*

Эрлотинибті жүкті әйелдерде қолданудың қауіпсіздігі жеткілікті зерттелмеген. Жануарлардағы зерттеулер тератогенді әсерінің немесе босану үдерісіне ықпалының жоқ екенін көрсетті. Алайда жүктілікке теріс ықпал ету ықтималдығын жоққа шығаруға болмайды, өйткені жануарлардағы зерттеу кезінде эмбрионның/шарананың өлімінің артқаны байқалды. Адам үшін әлеуетті қаупі белгісіз.

Ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдерге Тарцева препаратымен емделу кезінде жүктіліктің пайда болуының алдын алу мақсатында контрацепция әдістерін қолдану ұсынылады. Емделу кезінде және емделу аяқталғаннан кейін 2 апта бойы контрацепцияның сенімді әдістерін пайдалану керек. Жүктілік кезеңінде анасы үшін пайдасы шарана үшін әлеуетті қаупінен асатын болса ғана емдеуді жалғастыруға болады.

Препараттың емшек сүтіне өтетіндігі белгісіз. Балаға әлеуетті зиян тигізу қаупі болғандықтан, препаратты емшек емізу кезеңінде қолданған кезде емшек емізуден бас тарту ұсынылады.

*Дәрілік заттың көлік құралын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне ықпал ету ерекшеліктері*

Зейін қою қабілетін бұзатын жағымсыз реакциялардың дамуы мүмкін екенін ескерген жөн.

### **Артық дозалануы**

Препараттың 1000 мг дейінгі және 1600 мг дейінгі бір реттік дозаларын қабылдауды, сәйкесінше, дені сау адамдар және онкологиялық пациенттер қанағаттанарлық түрде көтереді. Препаратты тәулігіне екі рет 200 мг мөлшерінде қайталап қабылдаудың дені сау сыналушыларға жағымсыз әсер етуі препаратты бірнеше күн қабылдағаннан кейін ғана байқалады. Эрлотинибті ұсынылғаннан асатын дозада қабылдаған кезде ауыр жағымсыз әсерлер байқалуы мүмкін: диарея, бөртпе және бауыр аминотрансферазаларының белсенділігі жоғарылауы да ықтимал.

Артық дозалануына күдік туған жағдайда, препаратты қабылдауды тоқтату және симптоматикалық ем тағайындау қажет.

### **Шығарылу түрі және қаптамасы**

Поливинилхлоридті үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға 10 таблеткадан салынған.

Пішінді 3 қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

### **Сақтау мерзімі**

4 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін пайдалануға болмайды.

### **Сақтау шарттары**

30°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

### **Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

### **Өндіруші**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Базель, Швейцария

### **Қаптаушы**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Кайзераугст, Швейцария

### **Тіркеу куәлігі иесінің атауы және елі**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария  
Grenzacherstrasse 124, CH-4070, Basel, Switzerland

**Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдарды қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның мекенжайы:**

«Рош Қазақстан» ЖШС  
050000, Алматы қ., Қонаев к-сі, 77  
Бизнес-орталық «Park View Office Tower», 15-қабат  
Тел.: +7 (727) 321 24 24  
Факс: + 7 (727) 321 24 25  
e-mail: [kz.safety@roche.com](mailto:kz.safety@roche.com), [kz.quality@roche.com](mailto:kz.quality@roche.com)