

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tarceva 25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tarceva 25 mg

Jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg erlotinibum (ve formě erlotinib hydrochloridu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Okrouhlé bikonvexní tablety bílé až nažloutlé barvy s vytištěným nápisem 'Tarceva 25' a logem hnědožluté barvy na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC):

Přípravek Tarceva je indikován v monoterapii k udržovací léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic se stabilizací nemoci po 4 cyklech standardní chemoterapie první linie s platinou.

Přípravek Tarceva je indikován rovněž k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic v případě, že alespoň jednou došlo k selhání předchozí chemoterapeutické léčby.

Při předepisování přípravku Tarceva by měly být brány v úvahu faktory spojené s prodloužením doby přežití.

U pacientů s nádory negativními na EGFR nebyl prokázán pozitivní efekt léčby na dobu přežití ani jiný klinicky významný účinek léčby (viz bod 5.1).

Zhoubný nádor pankreatu:

Přípravek Tarceva v kombinaci s gemcitabinem je indikován u pacientů s metastázujícím nádorem pankreatu.

Při předepisování přípravku Tarceva je nutno vzít v úvahu faktory související s delším přežitím (viz bod 4.2 a 5.1).

Výhoda delšího přežití nebyla prokázána u nemocných s lokálně pokročilým onemocněním.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Tarceva by měla probíhat pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s používáním protinádorových terapií.

Nemalobuněčný karcinom plic:

Doporučená denní dávka přípravku Tarceva je 150 mg užitá nejméně jednu hodinu před nebo dvě hodiny po jídle.

Zhoubný nádor pankreatu:

Doporučená denní dávka přípravku Tarceva je 100 mg užitá nejméně jednu hodinu před nebo dvě hodiny po jídle, v kombinaci s gemcitabinem (viz Souhrn údajů o přípravku gemcitabin v indikaci u nádorů pankreatu).

U nemocných, u kterých se během prvních 4 – 8 týdnů léčby neobjeví kožní vyrážka, je nutno znovu zvážit další léčbu přípravkem Tarceva (viz bod 5.1).

Pokud je nutné snížit dávkování, snižuje se dávka postupně po 50 mg (viz bod 4.4).

Přípravek Tarceva se dodává v silách 25 mg, 100 mg a 150 mg.

Při současném užívání substrátů a modulátorů CYP3A4 může být zapotřebí upravit dávkování (viz bod 4.5).

Porucha funkce jater: Erlotinib je metabolicky eliminován v játrech a vylučován do žluči. Přestože expozice erlotinibu byla u nemocných se střední poruchou funkce jater (skóre Child-Pugh 7-9) podobná jako u nemocných s přiměřenou funkcí jater, je nutná při podávání Tarcevy nemocným s poruchou jater zvýšená opatrnost. V případě výskytu těžkých nežádoucích účinků je nutno zvážit snížení dávky nebo přerušeni léčby Tarcevou. Bezpečnost a účinnost erlotinibu nebyla u pacientů s těžkou jaterní dysfunkcí (AST/SGOT a ALT/SGPT > 5 x ULN) dosud studována. Podávání přípravku Tarceva pacientům s těžkou jaterní dysfunkcí se nedoporučuje (viz bod 5.2).

Poruchy ledvin: Bezpečnost a účinnost erlotinibu u pacientů s poruchou funkce ledvin (koncentrace kreatininu v séru > 1,5násobek horní hranice normálních hodnot) nebyla dosud studována. Na základě údajů o farmakokinetice přípravku není u pacientů s lehkými nebo středně těžkými poruchami funkce ledvin nutné upravovat dávkování (viz bod 5.2). Užití přípravku Tarceva se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Použití v pediatrii: Bezpečnost a účinnost erlotinibu u pacientů mladších 18 let nebyla dosud studována. Přípravek Tarceva se nedoporučuje podávat pediatrickým pacientům.

Kuřáci: Ukázalo se, že kouření cigaret snižuje expozici erlotinibu o 50-60 %. Maximální tolerovaná dávka Tarcevy u nemocných s nemalobuněčným plicním karcinomem (NSCLC), kteří v současné době kouří cigarety, byla 300 mg. Účinnost a dlouhodobá bezpečnost dávky vyšší než je doporučená úvodní dávka dosud nebyla u nemocných, kteří nadále kouří cigarety, stanovena (viz bod 4.5 a 5.2). Stávajícím kuřákům by proto mělo být doporučeno, aby přestali kouřit, protože plasmatické koncentrace erlotinibu jsou u kuřáků ve srovnání s nekuřáky redukovány.

4.3 Kontraindikace

Vážná přecitlivělost na erlotinib nebo na kteroukoliv z pomocných látek.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Silné induktory CYP3A4 mohou snižovat účinnost erlotinibu, zatímco silné inhibitory CYP3A4 mohou navodit jeho zvýšenou toxicitu. Je třeba se vyvarovat současné léčby látkami tohoto typu (viz bod 4.5).

Kuřákům je třeba doporučit přerušit kouření, protože u kuřáků jsou plasmatické koncentrace erlotinibu nižší než u nekuřáků. Toto snížení je pravděpodobně klinicky významné (viz bod 4.5).

Případy intersticiální plicní nemoci, včetně fatálních případů, byly ojedinelé popsány u pacientů užívajících přípravek Tarceva k léčbě nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC), zhoubných nádorů pankreatu nebo u jiných solidních nádorů. V prvotní studii BR.21 u NSCLC byla incidence intersticiální plicní nemoci (0,8 %) u skupiny léčené přípravkem Tarceva stejná jako u skupiny, jíž bylo podáváno placebo. Ve studii zhoubných nádorů pankreatu, kdy byl podáván gemcitabin, byla u skupiny léčené přípravkem Tarceva a gemcitabinem incidence příhod podobných intersticiální plicní nemoci 2,5 %, ve srovnání s 0,4 % u skupiny, které bylo podáváno placebo a gemcitabin. Celkově byla incidence u pacientů léčených přípravkem Tarceva ve všech studiích (včetně nekontrolovaných

studii a studií se současně probíhající chemoterapií) rovna přibližně 0,6 % v porovnání s 0,2 % u pacientů dostávajících placebo. U pacientů s podezřením na příhody podobné intersticiální plicní nemoci byly hlášeny diagnózy zahrnující pneumonitidu, radiační pneumonitidu, hypersenzitivní pneumonitidu intersticiální pneumonii, intersticiální plicní nemoc, obliterující bronchiolitidu, plicní fibrózu, syndrom akutní respirační tísně (ARDS), alveolitis a infiltraci plic. Příznaky se objevily po několika dnech až měsících po zahájení léčby přípravkem Tarceva. Časté byly doprovodné faktory přispívající ke zhoršení stavu onemocnění, jako současná nebo v předchozí době probíhající chemoterapie, předchozí radioterapie, parenchymální onemocnění plic existující v dřívější době, metastazující onemocnění plic nebo plicní infekce.

Pacienti, u nichž došlo k akutnímu výskytu nových a/nebo progresivních nevysvětlených plicních symptomů jako např. dyspnoe, kašel a horečka, by měla být terapie přípravkem Tarceva přerušena až do vyhodnocení diagnózy. Pacienti léčení současně erlotinibem a gemcitabinem by měli být pečlivě sledováni z důvodu možnosti rozvoje toxicity připomínající intersticiální plicní onemocnění. Pokud je diagnostikována intersticiální plicní nemoc, je třeba podávání přípravku Tarceva přerušit a zahájit potřebnou léčbu (viz bod 4.8).

Přibližně u 50 % pacientů užívajících přípravek Tarceva se vyskytl průjem, který by ve středně těžké až těžké formě měl být léčen např. loperamidem. V některých případech může být nutné snížit dávkování. V klinických studiích se dávky snižovaly postupně v krocích po 50 mg. Snižování dávek v krocích po 25 mg nebylo zkoumáno. V případě těžkého nebo přetrvávajícího průjmu, nevolnosti, anorexie nebo zvracení spojeného s dehydratací, měla by být terapie přípravkem Tarceva přerušena a k léčbě dehydratace je třeba provést odpovídající měření (viz bod 4.8). Byly zaznamenány vzácné případy výskytu hypokalémie a renálního selhání (včetně fatálního). V některých případech se jednalo o následek těžké dehydratace při průjmu, zvracení a/nebo anorexii, jiné souvisely se souběžnou chemoterapií. V těžších nebo přetrvávajících případech průjmu, nebo v případech vedoucích k dehydrataci, zejména u pacientů s vyšším počtem rizikových faktorů (konkomitanti medikace, symptomy nebo onemocnění, nebo jiné predispozice včetně pokročilého věku), by mělo být podávání přípravku Tarceva přerušeno, a měla by být přijata odpovídající opatření k intravenózní rehydrataci pacientů. Kromě toho by měly být u nemocných s rizikem dehydratace sledovány funkce ledvin a sérové elektrolyty včetně koncentrací draslíku.

Vzácně byly během podávání Tarcevy hlášeny případy jaterního selhání (včetně fatálního). Přitěžujícími faktory byly preexistující jaterní onemocnění nebo souběžná hepatotoxická léčba. U takových nemocných je proto nutné zvažovat pravidelné vyšetření jaterních testů. Při těžkých změnách jaterních funkcí je nutno přerušit podávání Tarcevy (viz bod 4.8). Podávání přípravku Tarceva pacientům s těžkou jaterní dysfunkcí se nedoporučuje.

U pacientů, kterým je podávána Tarceva, je zvýšené riziko vzniku perforace gastrointestinálního traktu, která byla pozorována méně často. Zvýšené riziko je u pacientů, kteří současně dostávají anti-angiogenní léčivé přípravky, kortikosteroidy, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky a/nebo chemoterapii s taxany, nebo kteří mají anamnézu peptického vředu nebo divertikulózy. U pacientů, u kterých dojde k perforaci gastrointestinálního traktu, by podávání Tarcevy mělo být trvale ukončeno (viz bod 4.8).

Byly hlášeny bulosní, puchýřnaté nebo exfoliativní kožní změny, včetně vzácných případů podezření na Stevens-Johnsonův syndrom / toxickou epidermální nekrolýzu, které v některých případech byly fatální (viz bod 4.8). U pacientů, u kterých se rozvinou těžké bulosní, puchýřnaté nebo exfoliativní změny, by léčba Tarcevou měla být přerušena nebo ukončena.

Při podávání Tarcevy byly hlášeny velmi vzácné případy perforace nebo ulcerace rohovky. Při podávání Tarcevy byly pozorovány rovněž další oční poruchy včetně abnormálního růstu řas, suché keratokonjunktivitidy nebo keratitidy, které jsou rizikovými faktory pro vznik perforace/ulcerace rohovky. U pacientů s akutními/zhoršujícími se očními poruchami, jako je bolest oka, by léčba Tarcevou měla být přerušena nebo ukončena (viz bod 4.8).

Tablety obsahují laktózu a neměly by být podávány pacientům s dědičnými problémy s nesnášenlivostí galaktózy, Lapp-laktázovou deficiencí nebo glukózo-galaktózovou malabsorpcí.

Pro erlotinib je charakteristická snížená rozpustnost při pH vyšším než 5. Léky, které ovlivňují pH v horní části trávicího traktu, jako jsou inhibitory protonové pumpy, H₂ antagonisté a antacida, mohou ovlivnit rozpustnost erlotinibu a tím jeho biologickou dostupnost (viz bod 4.5). Není pravděpodobné, že by zvýšení dávky Tarcevy při současném podávání takových léků mohlo kompenzovat ztrátu expozice. Kombinace erlotinibu s inhibitory protonové pumpy by se neměla užívat. Dopady současného podávání erlotinibu s H₂ antagonisty a antacidy nejsou známy, snížení biologické dostupnosti je však pravděpodobné. Tyto kombinace by se proto neměly používat (viz bod 4.5). Pokud je použití antacid během léčby Tarcevou považováno za nezbytné, antacida by se měla podávat nejméně 4 hodiny před nebo 2 hodiny po podání denní dávky Tarcevy.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Erlotinib je silným inhibitorem CYP1A1, středně silným inhibitorem CYP3A4 a CYP2C8 a současně silným inhibitorem glukuronidace účinkem UGT1A *in vitro*. Fyziologický dopad silné inhibice CYP1A1 je z důvodu velmi omezené exprese CYP1A1 v lidských tkáních nejasný.

Pokud byl erlotinib podáván současně s ciprofloxacinem, středně účinným inhibitorem CYP1A2, významně vrostla expozice [AUC] erlotinibem o 39 %, nebyly však zjištěny významné změny C_{max}. Podobně expozice aktivním metabolitem (AUC) vzrostla asi o 60 % a C_{max} o 48 %. Klinická významnost tohoto zvýšení nebyla stanovena. Při kombinaci erlotinibu s ciprofloxacinem nebo silným inhibitorem CYP1A2 (např. fluvoxamin) je třeba postupovat se zvýšenou opatrností. Pokud se vyskytnou nežádoucí účinky erlotinibu, jeho dávka může být snížena.

Předchozí nebo současné podávání Tarcevy nevedlo ke změnám clearance prototypických substrátů CYP3A4 midazolamu a erythromycinu, ale vedlo ke snížení perorální biologické dostupnosti midazolamu až o 24 %. V další klinické studii bylo prokázáno, že při současném podávání neovlivňuje erlotinib farmakokinetiku paklitaxelu, který je substrátem CYP3A4/2C87. Významné interakce s clearancí jiných substrátů CYP3A4 jsou proto nepravděpodobné.

Inhibice glukuronidace může vyvolat interakce látek, které jsou substráty UGT1A1 a jsou metabolizovány výhradně touto cestou. U pacientů s nízkou expresí UGT1A1 nebo s geneticky podmíněnými poruchami glukuronidace (např. Gilbertova nemoc) může dojít ke zvýšení koncentrace bilirubinu v séru a musí být léčeni se zvýšenou opatrností.

U lidí je erlotinib metabolizován v játrech jaterními cytochromy, zejména CYP3A4 a v menší míře CYP1A2. Mimosjaterní metabolismus CYP3A4 ve střevě, CYP1A1 v plicích a CYP1B1 v nádorové tkáni rovněž teoreticky přispívá k metabolické clearance erlotinibu. Teoreticky může dojít k interakcím s účinnými látkami, které jsou metabolizovány pomocí těchto enzymů, eventuálně které jsou jejich inhibitory nebo induktory.

Silné inhibitory aktivity CYP3A4 snižují metabolismus erlotinibu a zvyšují jeho koncentrace v plazmě. V klinické studii, kdy byl podáván erlotinib společně s ketokonazolem (200 mg perorálně dvakrát denně po dobu 5 dní), který je silným inhibitorem CYP3A4, vedly ke zvýšení expozice erlotinibu (86 % AUC a 69 % C_{max}). Proto je třeba postupovat se zvýšenou opatrností při kombinování erlotinibu a silných CYP3A4 inhibitorů, např. azolových antifungálních látek (např. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol), proteázových inhibitorů, erytromycinu nebo klaritromycinu. V případě nutnosti je možné dávku erlotinibu snížit, zejména pokud dochází k projevům toxicity.

Silné induktory aktivity CYP3A4 zvyšují metabolismus erlotinibu a významně snižují koncentraci erlotinibu v plazmě. V klinické studii, kdy byl podáván erlotinib společně se silným induktorem CYP3A4 rifampicinem (600 mg perorálně jedenkrát denně po dobu 7 dnů), bylo zjištěno 69% snížení

mediánu AUC erlotinibu. Po současném podání rifampicinu a jednorázové dávky 450 mg Tarcevy činila průměrná expozice (AUC) vůči erlotinibu 57,5 % hodnoty naměřené po jednorázovém podání 150 mg Tarcevy bez současného podání rifampicinu. Je proto nutné se vyvarovat současného podání Tarcevy a induktorů CYP3A4. U nemocných, u kterých je nutná souběžná léčba Tarcevou a silnými induktory CYP3A4, jako je například rifampicin, je nutno zvážit zvýšení dávky Tarcevy na 300 mg při současném pečlivém sledování bezpečnosti (včetně sledování ledvinných a jaterních funkcí a elektrolytů v séru) V případě dobré tolerance po dobu delší než 2 týdny, může být zváženo zvýšení dávky na 450 mg při současném pečlivém sledování bezpečnosti. Ke snížení expozice erlotinibu může rovněž dojít s jinými induktory, např. s fenytoinem, karbamazepinem, s barbituráty nebo s přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*). Při kombinování těchto účinných látek s erlotinibem je třeba postupovat se zvýšenou opatrností. Měla by být zvážena alternativní léčba bez použití silných induktorů aktivity CYP3A4.

V klinických studiích bylo pozorováno zvýšení hodnot INR ("International Normalized Ratio") a krvácivé stavy včetně krvácení do gastrointestinálního traktu, které bylo v některých případech spojeno se současným podáváním warfarinu (viz bod 4.8) a s podáváním některých nesteroidních antirevmatik. U pacientů užívajících warfarin nebo jiné kumarinové deriváty by měly být pravidelně kontrolovány změny protrombinového času nebo INR.

Výsledky farmakokinetické interakční studie naznačují, že po podání Tarcevy dochází u kuřáků ve srovnání s nekuřáky k signifikantnímu snížení AUC_{inf} , 2,8x, C_{max} 1,5x a plazmatické koncentrace erlotinibu za 24 hodin 9x (viz bod 5.2). Proto je třeba pacientům, kteří nadále kouří, doporučit přestat s kouřením co možná nejdříve před zahájením léčby přípravkem Tarceva, jinak dojde k poklesu plazmatické koncentrace. Klinický efekt snížené expozice dosud nebyl formálně zhodnocen, ale je pravděpodobné, že je klinicky významný.

Erlotinib je substrátem pro P-glykoprotein, transportní protein přenášející účinné látky. Průnik účinných látek do mozku může být zvýšen při kombinaci s inhibitory P-glykoproteinu, např. s cyklosporinem nebo verapamilem. Význam této interakce na bezpečnost léku pro CNS nebyl dosud potvrzen. V těchto situacích je třeba postupovat se zvýšenou opatrností.

Pro erlotinib je charakteristická snížená rozpustnost při pH vyšším než 5. Přípravky, které ovlivňují pH v horní části trávicího traktu, tedy mohou ovlivnit rozpustnost erlotinibu a tím jeho biologickou dostupnost. Současné podání erlotinibu s inhibitory protonové pumpy omeprazolem vedlo ke snížení expozice [AUC] erlotinibu o 46 % a maximální koncentrace [C_{max}] o 61 %. Nedošlo ke změně T_{max} nebo poločasu. Souběžné podávání Tarcevy s 300 mg ranitidinu, antagonisty H₂-receptorů, snížilo expozici erlotinibu [AUC] o 33 % a maximální koncentraci [C_{max}] o 54 %. Toto snížení expozice při současném podávání s takovými látkami pravděpodobně nelze kompenzovat zvýšením dávky Tarcevy. Pokud však byla Tarceva podávána střídavě 2 hodiny před nebo 10 hodin po ranitidinu v dávce 150 mg 2x denně, klesly expozice erlotinibu [AUC] jen o 15 % a maximální koncentrace [C_{max}] jen o 17 %. Účinek antacid na absorpci erlotinibu není znám, může však dojít ke zhoršení absorpce a tím ke snížení plazmatických hladin. V souhrnu, neměla by se užívat kombinace erlotinibu s inhibitory protonové pumpy. Pokud je použití antacid během léčby Tarcevou považováno za nezbytné, antacida by se měla podávat nejméně 4 hodiny před nebo 2 hodiny po podání denní dávky Tarcevy. Pokud je uvažováno použití ranitidinu, měl by být podáván střídavě, tedy Tarcevu je nutno podat nejméně 2 hodiny před nebo 10 hodin po podání ranitidinu.

Ve studii fáze Ib nebyl pozorován žádný signifikantní vliv gemcitabinu na farmakokinetiku erlotinibu ani signifikantní vliv erlotinibu na farmakokinetiku gemcitabinu.

Erlotinib zvyšuje koncentraci platiny. V klinické studii vedlo současné podávání erlotinibu, karboplatiny a paklitaxelu ke zvýšení celkové AUC_{0-48} platiny o 10,6 %. Ačkoli je rozdíl statisticky významný, jeho velikost není považována za klinicky významnou. V klinické praxi se však mohou vyskytovat další faktory, které by mohly vést ke zvýšené expozici karboplatině, jako je například poškození ledvin. Nebyly pozorovány významné účinky karboplatiny a paklitaxelu na farmakokinetiku erlotinibu.

Kapecitabin může zvýšit koncentraci erlotinibu. Pokud byl erlotinib podáván současně s kapecitabinem, došlo ke statisticky významnému zvýšení AUC erlotinibu a hraničnímu zvýšení C_{max} při porovnání s hodnotami zjištěnými v jiné studii při podávání samotného erlotinibu. Nebyly zaznamenány významné účinky erlotinibu na farmakokinetiku kapecitabinu.

4.6 Těhotenství a kojení

U těhotných žen nebyly prováděny žádné studie s erlotinibem. Studie u zvířat prokázaly určitou reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Pravděpodobná míra rizika u člověka není známa. Ženy v plodném věku musí být upozorněny, že při užívání přípravku nesmí dojít k otěhotnění. Během terapie a nejméně dva týdny po jejím ukončení je zapotřebí používat vhodné antikoncepční metody. V léčbě těhotných žen by mělo být pokračováno jen tehdy, jestliže možný prospěch z léčby pro matku převáží riziko pro plod.

Není známo, zda se erlotinib vylučuje do mateřského mléka. Kvůli možnému riziku pro kojence by ženám užívajícím přípravek Tarceva mělo být doporučeno během terapie nekojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící vliv přípravku na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly dosud provedeny; užívání erlotinibu však není spojeno se zhoršením mentálních schopností.

4.8 Nežádoucí účinky

Nemalobuněčný karcinom plic (přípravek Tarceva podáván samostatně):

V randomizované dvojité zaslepené studii (BR.21; přípravek Tarceva podáván jako léčba druhé linie) byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky vyrážka (75 %) a průjem (54 %). Většina těchto nežádoucích účinků byla stupně závažnosti 1/2 bez nutnosti lékařské intervence. Vyrážka a průjem stupně 3/4 se vyskytly u 9 % resp. 6 % pacientů léčených přípravkem Tarceva a každý z těchto nežádoucích účinků byl příčinou přerušení léčby u 1 % nemocných. Snížení dávky kvůli vyrážce a průjmu bylo třeba provést u 6 % resp. 1 % pacientů. Ve studii BR.21 byla zjištěn medián časového období do výskytu vyrážky 8 dní a medián časového období do výskytu průjmu 12 dní.

Obecně se kožní změny projevují jako mírná až středně těžká erytematózní nebo papulopustulární vyrážka, která se může objevit nebo zhoršit v oblastech vystavených slunci. U pacientů vystavených slunci je možno doporučit ochranný oděv nebo použití krémů chránících před sluncem (např. s minerálními filtry).

Nežádoucí příhody, které se u pacientů léčených v klíčové studii BR.21 přípravkem Tarceva vyskytly častěji ($\geq 3\%$) než ve skupině, jíž bylo podáváno placebo a jejichž výskyt byl zaznamenán nejméně u 10 % pacientů ve skupině léčené tímto přípravkem, jsou podle NCI-CTC ("National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria") shrnuty v Tabulce 1.

Tabulka 1: Velmi časté nežádoucí účinky zaznamenané ve studii BR.21

Stupeň dle NCI-CTC	Jakýkoli stupeň	Erlotinib N = 485		Placebo N = 242		
		3	4	Jakýkoli stupeň	3	4
Termín preferovaný MedDRA	%	%	%	%	%	%
Celkový počet pacientů s jakoukoli nežádoucí příhodou	99	40	22	96	36	22
<i>Infekce a infestace</i>						
Infekce*	24	4	0	15	2	0

Stupeň dle NCI-CTC	Erlotinib N = 485			Placebo N = 242		
	Jakýkoli stupeň	3	4	Jakýkoli stupeň	3	4
Termín preferovaný MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>						
Anorexie	52	8	1	38	5	<1
<i>Poruchy oka</i>						
Konjunktivitida	12	<1	0	2	<1	0
Keratokonjunktivitida sicca	12	0	0	3	0	0
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>						
Dyspnoe	41	17	11	35	15	11
Kašel	33	4	0	29	2	0
<i>Gastrointestinální poruchy</i>						
Průjem**	54	6	<1	18	<1	0
Nausea	33	3	0	24	2	0
Zvracení	23	2	<1	19	2	0
Stomatitida	17	<1	0	3	0	0
Bolest břicha	11	2	<1	7	1	<1
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>						
Vyrážka***	75	8	<1	17	0	0
Svědění	13	<1	0	5	0	0
Suchost kůže	12	0	0	4	0	0
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>						
Únava	52	14	4	45	16	4

* Závažné infekce (s neutropenií nebo bez neutropenie) zahrnovaly pneumonii, sepsi a celulitidu.

**Může vést k dehydrataci, hypokalémii a ledvinnému selhání.

***Vyrážka zahrnovala akneformní dermatitidu.

V další dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii fáze III BO18192 (SATURN) byl přípravek Tarceva podáván jako udržovací léčba po chemoterapii první linie. Do studie SATURN bylo zařazeno 889 pacientů s pokročilým rekurentním nebo metastazujícím nemalobuněčným plicním karcinomem následně po standardní chemoterapii první linie s platinou, přičemž v této studii nebyly zjištěny žádné nové signály týkající se bezpečnosti.

Nejčastějšími nežádoucími účinky pozorovanými u pacientů léčených ve studii BO18192 přípravkem Tarceva byly vyrážka (jakýkoli stupeň 49 %) a průjem (20 %). Tyto nežádoucí účinky většinou dosahovaly stupně 1/2 a byly zvládnutelné bez intervence. Vyrážka stupně 3 se vyskytla u 6 % pacientů, průjem stupně 3 u 2 % pacientů. Nebyly pozorovány vyrážka a průjem stupně 4. Vyrážka vedla k ukončení léčby přípravkem Tarceva u 1 % pacientů, průjem u <1 %. Modifikace dávky (přerušování léčby nebo snížení dávky) byly nutné u 8,3 % pacientů pro vyrážku a u 3 % pro průjem.

Zhoubný nádor pankreatu (přípravek Tarceva podáván současně s gemcitabinem):

Nejčastější nežádoucí účinky zjištěné v klíčové studii PA.3 u pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním pankreatu léčených přípravkem Tarceva 100 mg a gemcitabinem byly únava, vyrážka a průjem. V léčebné skupině, již byl podáván přípravek Tarceva a gemcitabin byly jak vyrážka, tak průjem stupně 3/4 hlášena u 5 % pacientů. Medián časového období do výskytu vyrážky a průjmu byl 10 resp. 15 dní. Výskyt vyrážky nebo průjmu vedl ke snížení dávky přípravku u 2 % pacientů a k přerušování léčby až u 1 % pacientů dostávajících přípravek Tarceva a gemcitabin.

Nežádoucí příhody, které se v rámci klíčové studie PA.3 vyskytly u pacientů léčených 100 mg přípravku Tarceva a gemcitabinem častěji ($\geq 3\%$) než ve skupině, již bylo podáváno placebo a gemcitabin, a jejichž výskyt byl zaznamenán nejméně u 10 % pacientů ve skupině léčené 100 mg přípravku Tarceva a gemcitabinem, jsou s využitím kritérií NCI-CTC ("National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria") shrnuty v Tabulce 2.

Tabulka 2: Velmi časté nežádoucí účinky zaznamenané ve studii PA.3 (kohorta pacientů léčených dávkou 100 mg)

Stupeň dle NCI-CTC Termín preferovaný MedDRA	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
	Jakýkoli stupeň	3	4	Jakýkoli stupeň	3	4
Celkový počet pacientů udávajících jakoukoli nežádoucí příhodu	99	48	22	97	48	16
<i>Infekce a infestace</i>						
Infekce*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>						
Úbytek hmotnosti	39	2	0	29	<1	0
<i>Psychiatrické poruchy</i>						
Deprese	19	2	0	14	<1	0
<i>Poruchy nervového systému</i>						
Bolest hlavy	15	<1	0	10	0	0
Neuropatie	13	1	<1	10	<1	0
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>						
Kašel	16	0	0	11	0	0
<i>Gastrointestinální poruchy</i>						
Průjem**	48	5	<1	36	2	0
Stomatitida	22	<1	0	12	0	0
Dyspepsie	17	<1	0	13	<1	0
Flatulence	13	0	0	9	<1	0
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>						
Vyrážka***	69	5	0	30	1	0
Alopecie	14	0	0	11	0	0
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>						
Pyrexie	36	3	0	30	4	0
Únava	73	14	2	70	13	2
Třesavka	12	0	0	9	0	0

* Závažné infekce (s neutropenií nebo bez neutropenie) zahrnovaly pneumonii, sepsi a celulitidu.

**Může vést k dehydrataci, hypokalémii a ledvinnému selhání.

***Vyrážka zahrnovala akneformní dermatitidu.

Další pozorování:

Vyhodnocení bezpečnosti přípravku Tarceva je založeno na datech od více než 1200 pacientů léčených nejméně jednou dávkou 150 mg přípravku Tarceva v monoterapii a více než 300 pacientů léčených přípravkem Tarceva v dávce 100 mg nebo 150 mg v kombinaci s gemcitabinem.

Následující termíny vyjadřují frekvenci výskytu nežádoucích účinků: velmi časté (>1/10); časté (>1/100, <1/10); méně časté (>1/1,000, <1/100); vzácné (>1/10,000, <1/1000); velmi vzácné (<1/10,000) včetně ojedinělých hlášených případů.

Následující nežádoucí účinky byly popsány jak u pacientů léčených přípravkem Tarceva podávaným samostatně, tak u pacientů, kterým byl podáván přípravek Tarceva současně s chemoterapií. Velmi časté nežádoucí účinky jsou shrnuty v Tabulkách 1 a 2, nežádoucí účinky léčiva spadající do dalších kategorií četnosti jsou shrnuty níže.

Gastrointestinální poruchy:

Časté: Krvácení do zažívacího traktu. V klinických studiích byly případy krvácení do zažívacího traktu někdy spojeny se současným podáváním warfarinu (viz bod 4.5) nebo se současným podáváním nesteroidních antirevmatik (NSAID).

Méně časté Gastrointestinální perforace

Poruchy kůže a podkoží:

Časté: Alopecie

Časté (PA.3): Suchost kůže.

Časté: Paronychie.

Méně časté Hirsutismus, změny obočí a lámavost a ztráta nehtů.

Méně časté Mírné kožní změny, jako hyperpigmentace

Velmi vzácné Případy podezření na Stevens-Johnsonův syndrom / toxickou epidermální nekrolýzu, které v některých případech byly fatální.

Poruchy jater a žlučových cest:

Velmi časté (PA.3)

Časté (BR.21): Abnormální funkční jaterní testy (zvýšení alanin aminotransferázy [ALT], aspartát aminotransferázy [AST], bilirubinu). Tyto poruchy byly obvykle mírné až středně závažné a vyskytovaly se přechodně nebo v souvislosti s metastázami do jater.

Vzácné: Vzácně byly během podávání Tarcevy hlášeny případy jaterního selhání (včetně fatálního). Přítěžujícími faktory byly preexistující jaterní onemocnění nebo souběžná hepatotoxická léčba (viz bod 4.4).

Oční poruchy:

Časté: Keratitida.

Časté: Konjunktivitida ve studii PA.3.

Méně časté: Změny řas (včetně vrůstání řas, nadměrného růstu a zesílení řas).

Velmi vzácné: Ulcerace a perforace rohovky.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Časté: Epistaxe.

Méně časté: Intersticiální nemoc plic s vážným až fatálním průběhem u pacientů léčených přípravkem Tarceva z důvodu nemalobuněčného karcinomu plic nebo jiných pokročilých solidních nádorů (viz bod 4.4).

4.9 Předávkování

Přípravek Tarceva je snášen při podávání v jednotlivých dávkách perorálně až do 1000 mg erlotinibu u zdravých jedinců a až do 1600 mg u pacientů s nádorovým onemocněním. Opakované podávání jednotlivých dávek 200 mg přípravku dvakrát denně bylo u zdravých jedinců po několika dnech tolerováno hůře. Podle údajů z těchto klinických studií se při dávkování vyšším než je doporučená dávka mohou vyskytnout vážné nežádoucí účinky, např. průjem, vyrážka a pravděpodobně též může dojít ke zvýšení aktivity jaterních aminotransferáz. V případě podezření na předávkování je třeba přestat s podáváním přípravku Tarceva a zahájit symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: protinádorová látka, ATC kód: L01XE03

Erlotinib je inhibitor tyrozinkinázy receptoru pro epidermální růstový faktor / receptoru pro lidský epidermální růstový faktor typu 1 (EGFR, rovněž známý jako HER1). Erlotinib silně inhibuje intracelulární fosforylaci EGFR, který je exprimován na povrchu normálních i nádorových buněk. V neklinických modelech navozuje inhibice fosfotyrozinu EGFR zastavení vývoje buněk a/nebo jejich smrt.

Nemalobuněčný karcinom plic (přípravek Tarceva podáván samostatně):

Udržovací léčba po chemoterapii první linie:

Účinnost a bezpečnost přípravku Tarceva v udržovací léčbě po chemoterapii první linie u pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem byly prokázány v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (BO18192, SATURN). Do této studie bylo zařazeno 889 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným plicním karcinomem, který neprogredoval po 4 cyklech chemoterapie s platinovým dubletem. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě přípravkem Tarceva 150 mg nebo k podávání placeba perorálně jednou denně až do progresu nemoci. Primárním cílovým parametrem studie bylo přežití bez progresu (PFS) u všech pacientů a u pacientů s nádory s imunohistochemickou (IHC) pozitivitou EGFR. Vstupní demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění byly mezi oběma léčebnými rameny dobře vyváženy. Do studie nebyli zařazeni pacienti se stavem výkonnosti (PS) >1 dle ECOG nebo s významnou jaterní či ledvinnou komorbiditou.

- *Výsledky – populace všech zařazených pacientů (intent-to-treat, „ITT“):*

Primární analýza doby přežití bez progresu u všech pacientů (n=889) ukázala, že poměr rizik (HR) přežití bez progresu byl při srovnání skupiny s přípravkem Tarceva oproti skupině s placebem 0,71 (95% interval spolehlivosti, 0,62 až 0,82; p<0,0001). Průměrná doba přežití bez progresu byla 22,4 týdne ve skupině s přípravkem Tarceva oproti 16,0 týdne ve skupině s placebem. Výsledky přežití bez progresu byly potvrzeny při nezávislém hodnocení snímků. Data o kvalitě života neukazují na negativní vliv erlotinibu ve srovnání s placebem.

U koprímárně hodnocené populace pacientů s nádory IHC pozitivitou EGFR (n=621) byl poměr rizik přežití bez progresu 0,69 (95% interval spolehlivosti, 0,58 až 0,82; p<0,0001). Střední doba přežití bez progresu byla 22,8 týdne ve skupině s přípravkem Tarceva (rozmezí 0,1 až 78,9 týdne) ve srovnání se 16,2 týdne ve skupině s placebem (rozmezí 0,1 až 88,1 týdne). Procento pacientů bez progresu po 6 měsících bylo v rameni s Tarcevou 27 % a v rameni s placebem 16 %.

Druhotným cílovým parametrem bylo celkové přežití. Poměr rizik byl 0,81 (95% interval spolehlivosti, 0,70 až 0,95; p=0,0088). Medián doby celkového přežití byl 12,0 měsíců v rameni s Tarcevou oproti 11,0 měsícům v rameni s placebem.

Největší přínos byl zaznamenán u pacientů s aktivujícími mutacemi EGFR (n=49, poměr rizik přežití bez progresu 0,10, 95% interval spolehlivosti, 0,04 až 0,25; p<0,0001). U pacientů s nádory s „divokým“ typem EGFR (n=388) byl poměr rizik přežití bez progresu 0,78 (95% interval spolehlivosti, 0,63 až 0,96; p=0,0185) a poměr rizik celkového přežití byl 0,77 (95% interval spolehlivosti, 0,61 až 0,94; p=0,0243).

- *Pacienti se stabilizací onemocnění po chemoterapii:*

U pacientů se stabilizací onemocnění po chemoterapii (n=487) byl poměr rizik přežití bez progresu 0,68 (95% interval spolehlivosti, 0,56 až 0,83; p<0,0001, medián 12,1 týdne ve skupině s přípravkem Tarceva a 11,3 týdne ve skupině s placebem) a poměr rizik celkového přežití 0,72 (95% interval spolehlivosti, 0,59 až 0,89; p=0,0019, medián 11,9 měsíce ve skupině s přípravkem Tarceva a 9,6 měsíce ve skupině s placebem).

Vliv na celkové přežití byl hodnocen v různých podskupinách pacientů se stabilizací onemocnění léčených přípravkem Tarceva. Nebyl pozorován kvalitativní rozdíl mezi pacienty s dlaždicobuněčným karcinomem (poměr rizik 0,67, 95% interval spolehlivosti, 0,48 až 0,92) a nedlaždicobuněčným karcinomem (poměr rizik 0,76, 95% interval spolehlivosti, 0,59 až 1,00) a mezi pacienty s aktivujícími mutacemi EGFR (poměr rizik 0,48, 95% interval spolehlivosti, 0,14 až 1,62) a pacienty bez aktivujících mutací EGFR (poměr rizik 0,65, 95% interval spolehlivosti, 0,48 až 0,87).

Léčba po selhání nejméně jednoho předchozího režimu chemoterapie:

Účinnost a bezpečnost přípravku Tarceva jako léčby druhé/třetí linie byla stanovena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii (BR.21) u 731 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic po selhání alespoň jednoho režimu chemoterapie. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 do skupiny, jíž byl perorálně podáván přípravek Tarceva v dávce 150 mg jednou denně a do skupiny, jíž bylo podáváno placebo. Výstupy studie zahrnovaly: celkovou dobu přežití, dobu bez známek progresu onemocnění (PFS), celkovou četnost odpovědí, délku trvání odpovědi, čas do zhoršení příznaků spojených s nádorem plic (kašel, dyspnoe a bolest) a bezpečnost. Primárním koncovým výstupem studie byla doba přežití.

Demografické charakteristiky mezi oběma léčebnými skupinami byly dobře vyvážené. Přibližně dvě třetiny pacientů byli muži, přibližně jedna třetina pacientů měla výchozí status stupně 2 dle ECOG a 9 % mělo výchozí status stupně 3. Ve skupinách léčených přípravkem Tarceva a placebem bylo 93 % resp. 92 % všech pacientů v předchozí době léčeno platinou a 36 % resp. 37 % všech pacientů prodělalo předchozí terapii taxanem.

Dosažený poměr rizika (HR) úmrtí ve skupině léčené přípravkem Tarceva ve vztahu ke skupině, jíž bylo podáváno placebo, byl 0,73 (95% CI, 0,60 až 0,87) ($p=0,001$). Procentuální zastoupení pacientů s dobou přežití 12 měsíců bylo 31,2 % ve skupině léčené přípravkem Tarceva resp. 21,5 % ve skupině, jíž bylo podáváno placebo. Medián celkové doby přežití ve skupině léčené přípravkem Tarceva byl 6,7 měsíce (95 % CI, 5,5 až 7,8 měsíce) při srovnání se 4,7 měsíce (95 % CI, 4,1 až 6,3 měsíce) ve skupině, jíž bylo podáváno placebo.

U různých podskupin pacientů byl zkoumán účinek přípravku na celkové přežití. Účinek přípravku Tarceva na celkové přežití byl obdobný u pacientů, kteří měli výchozí status stupně 2-3 (dle ECOG) (HR 0,77, CI 0,6-1,0) nebo 0-1 (HR = 0,73, 0,6-0,9), u mužů (HR = 0,76, CI 0,6-0,9) i žen (HR = 0,80, CI 0,6-1,1), u pacientů mladších 65 let (HR = 0,75, CI 0,6-0,9) nebo starších pacientů (HR = 0,79, CI 0,6-1,0), u pacientů s jedním předchozím léčebným režimem (HR = 0,76, CI 0,6-1,0) nebo více než jedním předchozím léčebným režimem (HR = 0,75, CI 0,6-1,0), u populace kavkazského typu (HR = 0,79, CI 0,6-1,0) nebo asijského typu (HR = 0,61, 0,4-1,0), u pacientů s adenokarcinomem (HR = 0,71, CI 0,6-0,9) nebo spinocelulárním karcinomem (HR = 0,67, CI 0,5-0,9), ne však u pacientů s jinými histologickými nálezy (HR 1,04, CI 0,7-1,5), pacientů ve stádiu choroby IV při stanovení diagnózy (HR = 0,92, CI 0,7-1,2) nebo ve stádiu nižším než stádium IV (HR = 0,65, 0,5-0,8). U pacientů, kteří nikdy nekouřili, byla léčba erlotinibem mnohem přínosnější (přežití HR = 0,42, CI 0,28-0,64) v porovnání s kuřáky nebo s pacienty, kteří již kouřit přestali (HR = 0,87, CI 0,71-1,05).

Ze 45 % pacientů se známou expresí EGFR byly hodnoty poměru rizik 0,68 (CI 0,49-0,94) u pacientů s nádory s EGFR-pozitivitou a 0,93 (CI 0,63-1,36) u pacientů s nádory s EGFR-negativitou (určeno imunohistochemicky použitím soupravy pharmDx ke stanovení EGFR, přičemž vzorek byl považován za EGFR negativní při označení méně než 10 % nádorových buněk). U zbývajících 55 % pacientů, u kterých nebyla exprese EGFR známa, byla hodnota poměru rizik 0,77 (CI 0,61-0,98).

Medián doby bez známek progresu onemocnění (PFS) ve skupině léčené přípravkem Tarceva byl 9,7 týdne (95 % CI, 9,4 až 12,4 týdne) ve srovnání s 8 týdny ve skupině, jíž bylo podáváno placebo (95% CI, 7,9 až 8,1 týdne).

Objektivní odpověď na léčbu podle kritérií RECIST byla ve skupině léčené přípravkem Tarceva 8,9 % (95 % CI, 6,4 až 12,0).

Prvních 330 pacientů bylo hodnoceno centrálně (léčebná odpověď 6,2 %), 401 pacientů bylo hodnoceno zkoušejícími (léčebná odpověď 11,2 %).

Medián doby trvání odpovědi byl 34,3 týdne, v rozmezí hodnot od 9,7 týdne do 57,6 týdne a vyšších. Podíl pacientů, u nichž byla nastolena kompletní léčebná odpověď, částečná léčebná odpověď nebo stabilizace choroby, byl ve skupině léčené přípravkem Tarceva 44,0 % resp. 27,5 % ve skupině s placebem (p=0,004).

Prospěšný vliv léčby přípravkem Tarceva na dobu přežití byl rovněž pozorován u pacientů, u nichž nebylo dosaženo objektivní odpovědi na nádor (dle kritérií RECIST). Tuto skutečnost dokládá poměr rizik úmrtí 0,82 (95% CI, 0,68 až 0,99) dosažený u pacientů, kde nejlepší odpovědí byla stabilní fáze choroby nebo progresse onemocnění.

Podávání přípravku Tarceva vedlo ke zlepšení příznaků ve smyslu signifikantně prodloužené doby do zhoršení kašle, dyspnoe a bolesti oproti placebu.

Zhoubný nádor pankreatu (ve studii PA.3 byl přípravek Tarceva podáván současně s gemcitabinem):

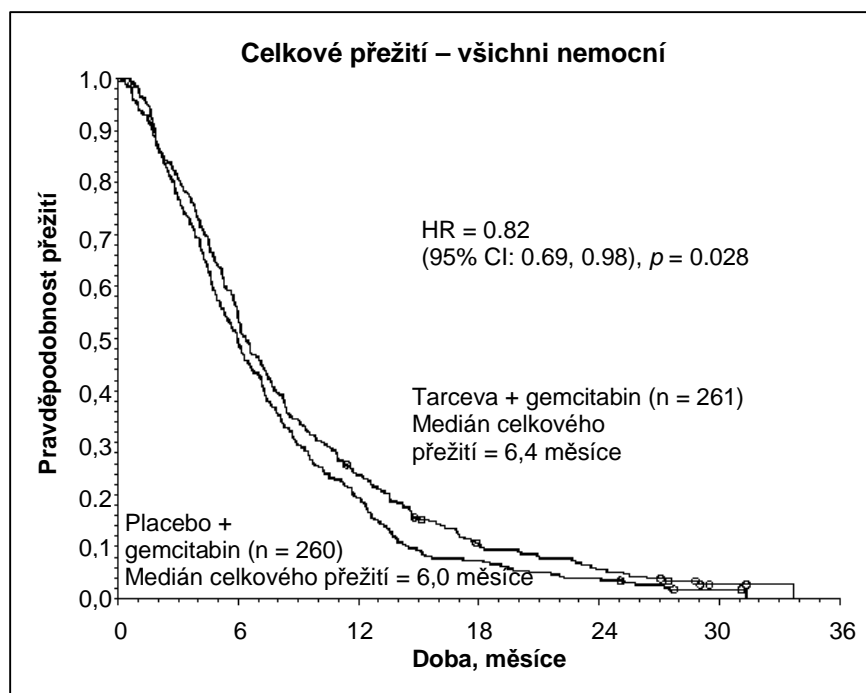
Účinnost a bezpečnost přípravku Tarceva v kombinaci s gemcitabinem jako léčby první linie byla stanovena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii u pacientů s lokálně pokročilým, neresekovatelným nebo metastazujícím nádorem pankreatu. Pacienti byli randomizováni k podávání přípravku Tarceva nebo placeba v kontinuálním režimu se souběžným intravenózním podáváním gemcitabinu (1000 mg/m², cyklus 1 – v den 1, 8, 15, 22, 29, 36 a 43 osmitýdenního cyklu; cyklus 2 a následující cykly – ve dnech 1, 8 a 15 čtyřtýdenního cyklu [schválené dávkování a harmonogram pro zhoubný nádor pankreatu viz SPC pro gemcitabin]). Přípravek Tarceva nebo placebo byly podávány perorálně jednou denně, dokud nedošlo k progresi onemocnění nebo k nepříjemným projevům toxicity. Primárním cílovým parametrem studie byla doba přežití.

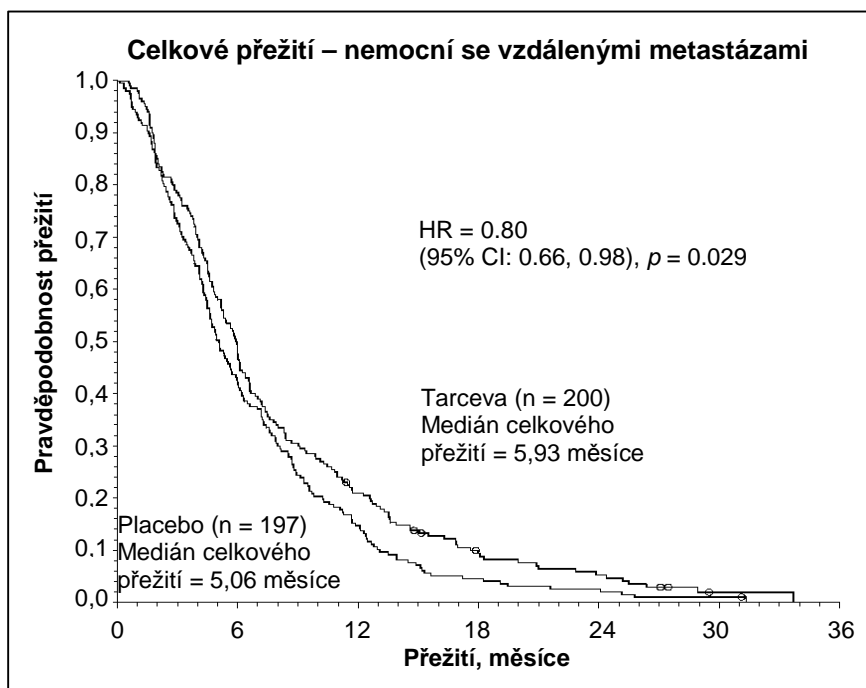
Pacienti dvou srovnávaných skupin, dostávající 100 mg přípravku Tarceva a gemcitabin nebo placebo a gemcitabin, vykazovali obdobné výchozí demografické vlastnosti a charakteristiku onemocnění, s výjimkou mírně vyššího zastoupení žen ve skupině léčené přípravkem Tarceva a gemcitabinem oproti skupině, jíž bylo podáváno placebo a gemcitabin:

Vstupní charakteristiky	Tarceva	Placebo
Ženy	51 %	44 %
Stav tělesné výkonnosti (ECOG PS) = 0	31 %	32 %
Stav tělesné výkonnosti (ECOG PS) = 1	51 %	51 %
Stav tělesné výkonnosti (ECOG PS) = 2	17 %	17 %
Metastatické onemocnění	77 %	76 %

Přežití bylo hodnoceno u všech registrovaných nemocných („intent-to-treat“ analýza) na základě údajů získaných během následného sledování. Výsledky jsou uvedeny v tabulce (výsledky skupiny s metastatickým onemocněním a s lokálně pokročilým onemocněním jsou odvozeny z analýzy podskupin).

Proměnná	Tarceva (měsíce)	Placebo (měsíce)	rozdíl (měsíce)	CI rozdílu	HR	CI HR	P
Celková populace							
Sřední doba celkového přežití	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Průměrná doba celkového přežití	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Nemocní s metastatickým onemocněním							
Sřední doba celkového přežití	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Průměrná doba celkového přežití	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Nemocní s lokálně pokročilým onemocněním							
Sřední doba celkového přežití	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Průměrná doba celkového přežití	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			





Retrospektivní analýza ukazuje, že nemocným s příznivým klinickým stavem při vstupu do studie (nízká intenzita bolesti, dobrá kvalita života a dobrá tělesná kondice) může být léčba přípravkem Tarceva více prospěšná. Pro prospěšnost léčby je většinou určujícím faktorem nízké skóre intenzity bolesti.

Retrospektivní analýza ukazuje, že pacienti, kterým je podávána Tarceva a u kterých se objevila vyrážka, měli delší dobu celkového přežití než nemocní bez projevů kožní vyrážky (střední doba celkového přežití 7,2 měsíce versus 5 měsíců, poměr rizik úmrtí 0,61). U 90 % pacientů došlo k výskytu vyrážky během prvních 44 dnů léčby přípravkem Tarceva, střední doba do výskytu vyrážky byla 10 dní.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce: Po perorálním podání jsou maximální hladiny erlotinibu v plazmě dosahovány přibližně po 4 hodinách od užití. Ve studii prováděné u zdravých dobrovolníků byl získán odhad absolutní biologické dostupnosti 59 %. Po perorálním podání dávky může být expozice zvýšena požitím jídla.

Distribuce: Erlotinib má zdánlivý průměrný distribuční objem 232 l a je distribuován do lidských nádorových tkání. Ve studii u 4 pacientů (3 pacienti s diagnózou nemalobuněčného karcinomu plic [NSCLC] a jeden pacient s nádorem hrtanu), kterým bylo perorálně podáváno 150 mg přípravku Tarceva jednou denně, byla ve vzorcích nádorové tkáně chirurgicky vyjmuté 9. den léčby nalezena koncentrace erlotinibu v průměru 1185 ng/g tkáně. Tento údaj odpovídá celkovému průměru 63 % (rozmezí 5-161 %) maximální koncentrace v plazmě pozorované ve stabilním stavu. Primární aktivní metabolity se v nádoru vyskytovaly v průměrných koncentracích 160 ng/g tkáně, což odpovídá celkovému průměru 113 % (rozmezí 88-130 %) maximální koncentrace v plazmě pozorované ve stabilním stavu. Vazba na plazmatické proteiny je přibližně 95 %. Erlotinib se váže na sérový albumin a alfa-1 kyselý glykoprotein (AAG).

Metabolismus: Erlotinib je u lidí metabolizován v játrech pomocí jaterních cytochromů, zejména CYP3A4 a v menší míře také CYP1A2. Mimosjaterní metabolismus CYP3A4 ve střevu, CYP1A1 v plicích a 1B1 v nádorové tkáni se potenciálně podílí na metabolické clearance erlotinibu.

Byly identifikovány tři hlavní metabolické dráhy: 1) O-demetylace postranního řetězce nebo obou řetězců následovaná oxidací na karboxylové kyseliny; 2) oxidace acetylenové části molekuly následovaná hydrolýzou na aryl karboxylové kyseliny a 3) aromatická hydroxylace na fenylu a

acetylenové části molekuly. V neklinických stanoveních *in vitro* a na modelech nádorů *in vivo* bylo prokázáno, že primární metabolity erlotinibu OSI-420 a OSI-413 vznikající O-demetylací na postranních řetězcích mají potenci srovnatelnou s erlotinibem. Jsou přítomné v plazmě v koncentraci odpovídající <10 % erlotinibu a mají podobnou farmakokinetiku jako erlotinib.

Eliminace: Erlotinib je vylučován ve formě metabolitů ve stolici (>90 %), přičemž v ledvinách se z perorálně podané dávky eliminuje pouze malé množství (přibližně 9 %). Méně než 2 % perorálně podané dávky je vyloučeno ve formě původní látky. Farmakokinetické populační analýzy, které byly prováděny u 591 pacientů léčených přípravkem Tarceva, ukázaly průměrnou zdánlivou clearance 4,47 l/hod a medián poločasu eliminace 36,2 hodiny. Proto je možno očekávat dosažení stabilní plazmatické koncentrace přibližně po 7 až 8 dnech.

Farmakokinetika ve vybraných populacích:

Na základě populačních farmakokinetických analýz nebyl zaznamenán žádný klinický statisticky významný vztah mezi předpokládanou zdánlivou clearance a věkem, hmotností, pohlavím a etnickou příslušností pacienta. Faktory, které korelovaly s farmakokinetikou erlotinibu, byly: celková koncentrace bilirubinu v séru pacienta, AAG a kouření v současné době. Zvýšené koncentrace bilirubinu v séru a koncentrace AAG byly spojeny s nižší rychlostí clearance erlotinibu. Klinický význam těchto rozdílů je nejasný. U kuřáků však byla vyšší clearance erlotinibu. Tato skutečnost byla potvrzena ve farmakokinetické studii srovnávající zdravé nekuřáky a zdravé kuřáky cigaret, kterým byla perorálně podána jednorázová dávka 150 mg erlotinibu. Hodnota geometrického průměru C_{max} byla 1056 ng/ml u nekuřáků a 689 ng/ml u kuřáků, což je u kuřáků průměrně 65,2 % hodnoty nalezené u nekuřáků (95 % CI: 44,3 až 95,9, $p = 0,031$). Geometrický průměr AUC_{0-inf} byl 18726 ng•h/ml u nekuřáků a 6718 ng•h/ml u kuřáků, tedy průměrně 35,9 % hodnoty u nekuřáků (95 % CI: 23,7 až 54,3, $p < 0,0001$). Geometrický průměr C_{24h} byl 288 ng/ml u nekuřáků a 34,8 ng/ml u kuřáků, což je 12,1 %, hodnoty u nekuřáků (95 % CI: 4,82 až 30,2, $p = 0,0001$).

V klíčové studii fáze III byla minimální plazmatická koncentrace erlotinibu v ustáleném stavu, které bylo dosaženo u stávajících kuřáků, 0,65 $\mu\text{g/ml}$ ($n=16$), což bylo přibližně 2x méně než u bývalých kuřáků či nemocných, kteří nikdy nekouřili (1,28 $\mu\text{g/ml}$, $n=108$). Tento účinek byl doprovázen 24% zvýšením zjevné plazmatické clearance erlotinibu. Ve studii fáze I s eskalací dávky u nemocných s nemalobuněčným plicním karcinomem (NSCLC), kteří byli stávajícími kuřáky, ukázaly farmakokinetické analýzy v ustáleném stavu proporcionální vzestup expozice erlotinibu, pokud byla dávka Tarcevy zvýšena ze 150 mg na maximální tolerovanou dávku 300 mg. Minimální plazmatická koncentrace v ustáleném stavu dosáhla u kuřáků při dávce 300 mg hodnoty 1,22 $\mu\text{g/ml}$ ($n=17$).

Na základě výsledků těchto farmakokinetických studií je třeba doporučit kuřákům přestat s kouřením v době léčby přípravkem Tarceva, jinak může dojít ke snížení plazmatických hladin přípravku.

Na základě populačních farmakokinetických analýz se zdá, že v přítomnosti opioidů se expozice erlotinibu zvyšuje přibližně o 11 %.

Druhá studie populační farmakokinetiky byla provedena s využitím údajů o léčbě erlotinibem u 204 pacientů se zhoubným nádorem pankreatu, kterým byl podáván erlotinib a gemcitabin. Tato analýza ukázala, že proměnné ovlivňující clearance erlotinibu ve studii u pacientů se zhoubným nádorem pankreatu byly velmi podobné proměnným v předchozí farmakokinetické analýze jednotlivého léčiva. Nebyly identifikovány žádné nové účinky těchto proměnných. Současné podávání gemcitabinu nemělo na plazmatickou clearance erlotinibu žádný vliv.

U pediatrických nebo starších pacientů nebyly dosud provedeny žádné specifické studie.

Porucha funkce jater: Erlotinib je primárně zpracováván v játrech. U nemocných se solidními nádory a střední poruchou funkce jater (skóre Child-Pugh 7-9) dosáhly geometrický průměr AUC_{0-t} erlotinibu 27 000 ng•h/ml a C_{max} 805 ng/ml ve srovnání s 29 300 ng•h/ml a 1 090 ng/ml u nemocných s přiměřenou funkcí jater, včetně nemocných s primárním jaterním nádorem nebo jaterními metastázami. Ačkoli hodnota C_{max} byla u nemocných se střední poruchou funkce jater statisticky

významně nižší, není tento rozdíl považován za klinicky významný. Nejsou k dispozici údaje týkající se vlivu těžké jaterní dysfunkce na farmakokinetiku erlotinibu. Farmakokinetické populační analýzy prokázaly spojitost mezi zvýšenou koncentrací celkového bilirubinu v séru a nižší rychlostí clearance erlotinibu.

Porucha funkce ledvin: Erlotinib a jeho metabolity nejsou signifikantně vylučovány ledvinami, do moči se vyloučí méně než 9 % jednotlivé dávky. Ve farmakokinetických populačních analýzách nebyl pozorován žádný statisticky významný vztah mezi clearance erlotinibu a clearance kreatininu, ale nejsou dostupná data pro pacienty s clearance kreatininu menší než 15 ml/min.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky chronického podávání pozorované u nejméně jednoho živočišného druhu nebo alespoň v jedné studii zahrnovaly: poškození rohovky (atrofie, ulcerace), kůže (degenerace a zánět folikulů, zčervenání a alopecie), vaječnicků (atrofie), jater (jaterní nekróza), ledvin (papilární nekróza a tubulární dilatace) a gastrointestinálního traktu (prodloužená doba vyprázdnění žaludku a průjem). Parametry červených krvinek byly sníženy a počet bílých krvinek, především neutrofilů, se zvýšil. V souvislosti s léčbou se projevilo zvýšení ALT, AST a bilirubinu. Tyto nálezy byly zaznamenány při nižších než klinicky významných expozicích.

Vzhledem k mechanismu účinku má erlotinib teratogenní potenciál. Údaje získané v reprodukčních toxikologických testech prováděných u potkanů a králíků při podávání dávek blízcích se maximu tolerovaných dávek a/nebo dávce toxické pro matku potvrdily jeho reprodukční (embryotoxicita u potkanů, resorpce embrya a toxicita pro plod u králíků) a vývojovou (omezení růstu potomstva a přežívání u potkanů) toxicitu, avšak bez teratogenních účinků a bez ovlivnění fertility. Tyto nálezy byly zaznamenány při klinicky relevantních expozicích.

Erlotinib byl konvenčními testy ve studiích genotoxicity vyhodnocen jako negativní. Studie kancerogenity nebyly prováděny.

U potkanů byla po UV iradiaci pozorována mírná fototoxická kožní reakce.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy

Mikrokrytalická celulóza (E460)

Sodná sůl karboxymetylškrobu typu A

Natrium-lauryl-sulfát

Magnesium-stearát (E470 b)

Potah tablety:

Hydroxypropylcelulóza (E463)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol

Hypromelosa (E464)

Žlutý tiskařský inkoust:

Šelak (E904)

Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Blistr z PVC potažený hliníkovou fólií, který obsahuje 30 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/05/311/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

19. září 2005

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tarceva 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tarceva 100 mg

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg erlotinibum (ve formě erlotinib hydrochloridu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Okrouhlé bikonvexní tablety bílé až nažloutlé barvy s vytištěným nápisem 'Tarceva 100' a logem šedé barvy na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC):

Přípravek Tarceva je indikován v monoterapii k udržovací léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic se stabilizací nemoci po 4 cyklech standardní chemoterapie první linie s platinou.

Přípravek Tarceva je indikován rovněž k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic v případě, že alespoň jednou došlo k selhání předchozí chemoterapeutické léčby.

Při předepisování přípravku Tarceva by měly být brány v úvahu faktory spojené s prodloužením doby přežití.

U pacientů s nádory negativními na EGFR nebyl prokázán pozitivní efekt léčby na dobu přežití ani jiný klinicky významný účinek léčby (viz bod 5.1).

Zhoubný nádor pankreatu:

Přípravek Tarceva v kombinaci s gemcitabinem je indikován u pacientů s metastázujícím nádorem pankreatu.

Při předepisování přípravku Tarceva je nutno vzít v úvahu faktory související s delším přežitím (viz bod 4.2 a 5.1).

Výhoda delšího přežití nebyla prokázána u nemocných s lokálně pokročilým onemocněním.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Tarceva by měla probíhat pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s používáním protinádorových terapií.

Nemalobuněčný karcinom plic:

Doporučená denní dávka přípravku Tarceva je 150 mg užitá nejméně jednu hodinu před nebo dvě hodiny po jídle.

Zhoubný nádor pankreatu:

Doporučená denní dávka přípravku Tarceva je 100 mg užitá nejméně jednu hodinu před nebo dvě hodiny po jídle, v kombinaci s gemcitabinem (viz Souhrn údajů o přípravku gemcitabin v indikaci u nádorů pankreatu).

U nemocných, u kterých se během prvních 4 – 8 týdnů léčby neobjeví kožní vyrážka, je nutno znovu zvážit další léčbu přípravkem Tarceva (viz bod 5.1).

Pokud je nutné snížit dávkování, snižuje se dávka postupně po 50 mg (viz bod 4.4).

Přípravek Tarceva se dodává v silách 25 mg, 100 mg a 150 mg.

Při současném užívání substrátů a modulátorů CYP3A4 může být zapotřebí upravit dávkování (viz bod 4.5).

Porucha funkce jater: Erlotinib je metabolicky eliminován v játrech a vylučován do žluči. Přestože expozice erlotinibu byla u nemocných se střední poruchou funkce jater (skóre Child-Pugh 7-9) podobná jako u nemocných s přiměřenou funkcí jater, je nutná při podávání Tarcevy nemocným s poruchou jater zvýšená opatrnost. V případě výskytu těžkých nežádoucích účinků je nutno zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby Tarcevou. Bezpečnost a účinnost erlotinibu nebyla u pacientů s těžkou jaterní dysfunkcí (AST/SGOT a ALT/SGPT > 5 x ULN) dosud studována. Podávání přípravku Tarceva pacientům s těžkou jaterní dysfunkcí se nedoporučuje (viz bod 5.2).

Poruchy ledvin: Bezpečnost a účinnost erlotinibu u pacientů s poruchou funkce ledvin (koncentrace kreatininu v séru >1,5-násobek horní hranice normálních hodnot) nebyla dosud studována. Na základě údajů o farmakokinetice přípravku není u pacientů s lehkými nebo středně těžkými poruchami funkce ledvin nutné upravovat dávkování (viz bod 5.2). Užití přípravku Tarceva se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Použití v pediatrii: Bezpečnost a účinnost erlotinibu u pacientů mladších 18 let nebyla dosud studována. Přípravek Tarceva se nedoporučuje podávat pediatrickým pacientům.

Kuřáci: Ukázalo se, že kouření cigaret snižuje expozici erlotinibu o 50-60 %. Maximální tolerovaná dávka Tarcevy u nemocných s nemalobuněčným plicním karcinomem (NSCLC), kteří v současné době kouří cigarety, byla 300 mg. Účinnost a dlouhodobá bezpečnost dávky vyšší než je doporučená úvodní dávka dosud nebyla u nemocných, kteří nadále kouří cigarety, stanovena (viz bod 4.5 a 5.2). Stávajícím kuřákům by proto mělo být doporučeno, aby přestali kouřit, protože plasmatické koncentrace erlotinibu jsou u kuřáků ve srovnání s nekuřáky redukovány.

4.3 Kontraindikace

Vážná přecitlivělost na erlotinib nebo na kteroukoliv z pomocných látek.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Silné induktory CYP3A4 mohou snižovat účinnost erlotinibu, zatímco silné inhibitory CYP3A4 mohou navodit jeho zvýšenou toxicitu. Je třeba se vyvarovat současné léčby látkami tohoto typu (viz bod 4.5).

Kuřákům je třeba doporučit přerušit kouření, protože u kuřáků jsou plasmatické koncentrace erlotinibu nižší než u nekuřáků. Toto snížení je pravděpodobně klinicky významné (viz bod 4.5).

Případy intersticiální plicní nemoci, včetně fatálních případů, byly ojediněle popsány u pacientů užívajících přípravek Tarceva k léčbě nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC), zhoubných nádorů pankreatu nebo u jiných solidních nádorů. V prvotní studii BR.21 u NSCLC byla incidence intersticiální plicní nemoci (0,8 %) u skupiny léčené přípravkem Tarceva stejná jako u skupiny, jíž bylo podáváno placebo. Ve studii zhoubných nádorů pankreatu, kdy byl podáván gemcitabin, byla u skupiny léčené přípravkem Tarceva a gemcitabinem incidence příhod podobných intersticiální plicní nemoci 2,5 %, ve srovnání s 0,4 % u skupiny, které bylo podáváno placebo a gemcitabin. Celkově byla incidence u pacientů léčených přípravkem Tarceva ve všech studiích (včetně nekontrolovaných studií a studií se současně probíhající chemoterapií) rovna přibližně 0,6 % v porovnání s 0,2 % u

pacientů dostávajících placebo. U pacientů s podezřením na příhody podobné intersticiální plicní nemoci byly hlášeny diagnózy zahrnující pneumonitidu, radiační pneumonitidu, hypersenzitivní pneumonitidu intersticiální pneumonii, intersticiální plicní nemoc, obliterující bronchiolitidu, plicní fibrózu, syndrom akutní respirační tísně (ARDS), alveolitis a infiltraci plic. Příznaky se objevily po několika dnech až měsících po zahájení léčby přípravkem Tarceva. Časté byly doprovodné faktory přispívající ke zhoršení stavu onemocnění, jako současná nebo v předchozí době probíhající chemoterapie, předchozí radioterapie, parenchymální onemocnění plic existující v dřívější době, metastazující onemocnění plic nebo plicní infekce.

Pacienti, u nichž došlo k akutnímu výskytu nových a/nebo progresivních nevysvětlených plicních symptomů jako např. dyspnoe, kašel a horečka, by měla být terapie přípravkem Tarceva přerušena až do vyhodnocení diagnózy. Pacienti léčení současně erlotinibem a gemcitabinem by měli být pečlivě sledováni z důvodu možnosti rozvoje toxicity připomínající intersticiální plicní onemocnění. Pokud je diagnostikována intersticiální plicní nemoc, je třeba podávání přípravku Tarceva přerušit a zahájit potřebnou léčbu (viz bod 4.8).

Přibližně u 50 % pacientů užívajících přípravek Tarceva se vyskytl průjem, který by ve středně těžké až těžké formě měl být léčen např. loperamidem. V některých případech může být nutné snížit dávkování. V klinických studiích se dávky snižovaly postupně v krocích po 50 mg. Snižování dávek v krocích po 25 mg nebylo zkoumáno. V případě těžkého nebo přetrvávajícího průjmu, nevolnosti, anorexie nebo zvracení spojeného s dehydratací, měla by být terapie přípravkem Tarceva přerušena a k léčbě dehydratace je třeba provést odpovídající měření (viz bod 4.8). Byly zaznamenány vzácné případy výskytu hypokalémie a renálního selhání (včetně fatálního). V některých případech se jednalo o následek těžké dehydratace při průjmu, zvracení a/nebo anorexii, jiné souvisely se souběžnou chemoterapií. V těžších nebo přetrvávajících případech průjmu, nebo v případech vedoucích k dehydrataci, zejména u pacientů s vyšším počtem rizikových faktorů (konkomitanti medikace, symptomy nebo onemocnění, nebo jiné predispozice včetně pokročilého věku), by mělo být podávání přípravku Tarceva přerušeno, a měla by být přijata odpovídající opatření k intravenózní rehydrataci pacientů. Kromě toho by měly být u nemocných s rizikem dehydratace sledovány funkce ledvin a sérové elektrolyty včetně koncentrací draslíku.

Vzácně byly během podávání Tarcevy hlášeny případy jaterního selhání (včetně fatálního). Přitěžujícími faktory byly preexistující jaterní onemocnění nebo souběžná hepatotoxická léčba. U takových nemocných je proto nutné zvažovat pravidelné vyšetření jaterních testů. Při těžkých změnách jaterních funkcí je nutno přerušit podávání Tarcevy (viz bod 4.8). Podávání přípravku Tarceva pacientům s těžkou jaterní dysfunkcí se nedoporučuje.

U pacientů, kterým je podávána Tarceva, je zvýšené riziko vzniku perforace gastrointestinálního traktu, která byla pozorována méně často. Zvýšené riziko je u pacientů, kteří současně dostávají anti-angiogenní léčivé přípravky, kortikosteroidy, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky a/nebo chemoterapii s taxany, nebo kteří mají anamnézu peptického vředu nebo divertikulózy. U pacientů, u kterých dojde k perforaci gastrointestinálního traktu, by podávání Tarcevy mělo být trvale ukončeno (viz bod 4.8).

Byly hlášeny bulosní, puchýřnaté nebo exfoliativní kožní změny, včetně vzácných případů podezření na Stevens-Johnsonův syndrom / toxickou epidermální nekrolýzu, které v některých případech byly fatální (viz bod 4.8). U pacientů, u kterých se rozvinou těžké bulosní, puchýřnaté nebo exfoliativní změny, by léčba Tarcevou měla být přerušena nebo ukončena.

Při podávání Tarcevy byly hlášeny velmi vzácné případy perforace nebo ulcerace rohovky. Při podávání Tarcevy byly pozorovány rovněž další oční poruchy včetně abnormálního růstu řas, suché keratokonjunktivitidy nebo keratitidy, které jsou rizikovými faktory pro vznik perforace/ulcerace rohovky. U pacientů s akutními/zhoršujícími se očními poruchami, jako je bolest oka, by léčba Tarcevou měla být přerušena nebo ukončena (viz bod 4.8).

Tablety obsahují laktózu a neměly by být podávány pacientům s dědičnými problémy s nesnášenlivostí galaktózy, Lapp-laktázovou deficiencí nebo glukózo-galaktózovou malabsorpcí.

Pro erlotinib je charakteristická snížená rozpustnost při pH vyšším než 5. Léky, které ovlivňují pH v horní části trávicího traktu, jako jsou inhibitory protonové pumpy, H₂ antagonisté a antacida, mohou ovlivnit rozpustnost erlotinibu a tím jeho biologickou dostupnost (viz oddíl 4.5). Není pravděpodobné, že by zvýšení dávky tarcevy při současném podávání takových léků mohlo kompenzovat ztrátu expozice. Kombinace erlotinibu s inhibitory protonové pumpy by se neměla užívat. Dopady současného podávání erlotinibu s H₂ antagonisty a antacidy nejsou známy, snížení biologické dostupnosti je však pravděpodobné. Tyto kombinace by se proto neměly používat (viz bod 4.5). Pokud je použití antacid během léčby Tarcevou považováno za nezbytné, antacida by se měla podávat nejméně 4 hodiny před nebo 2 hodiny po podání denní dávky Tarcevy.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Erlotinib je silným inhibitorem CYP1A1, středně silným inhibitorem CYP3A4 a CYP2C8 a současně silným inhibitorem glukuronidace účinkem UGT1A *in vitro*.

Fyziologický dopad silné inhibice CYP1A1 je z důvodu velmi omezené exprese CYP1A1 v lidských tkáních nejasný.

Pokud byl erlotinib podáván současně s ciprofloxacinem, středně účinným inhibitorem CYP1A2 inhibitorem, významně vrostla expozice [AUC] erlotinibem o 39 %, nebyly však zjištěny významné změny C_{max}. Podobně expozice aktivním metabolitem vzrostla asi o 60 % a C_{max} o 48 %. Klinická významnost tohoto zvýšení nebyla stanovena. Při kombinaci erlotinibu s ciprofloxacinem nebo silným inhibitorem CYP1A2 (např. fluvoxamin) je třeba postupovat se zvýšenou opatrností. Pokud se vyskytnou nežádoucí účinky erlotinibu, jeho dávka může být snížena.

Předchozí nebo současné podávání Tarcevy nevedlo ke změnám clearance prototypických substrátů CYP3A4 midazolamu a erythromycinu, ale vedlo ke snížení perorální biologické dostupnosti midazolamu až o 24 %. V další klinické studii bylo prokázáno, že při současném podávání neovlivňuje erlotinib farmakokinetiku paklitaxelu, který je substrátem CYP3A4/2C87. Významné interakce s clearancí jiných substrátů CYP3A4 jsou proto nepravděpodobné.

Inhibice glukuronidace může vyvolat interakce látek, které jsou substráty UGT1A1 a jsou metabolizovány výhradně touto cestou. U pacientů s nízkou expresí UGT1A1 nebo s geneticky podmíněnými poruchami glukuronidace (např. Gilbertova nemoc) může dojít ke zvýšení koncentrace bilirubinu v séru a musí být léčení se zvýšenou opatrností.

U lidí je erlotinib metabolizován v játrech jaterními cytochromy, zejména CYP3A4 a v menší míře CYP1A2. Mimojaterní metabolismus CYP3A4 ve střevě, CYP1A1 v plicích a CYP1B1 v nádorové tkáni rovněž teoreticky přispívá k metabolické clearance erlotinibu. Teoreticky může dojít k interakcím s účinnými látkami, které jsou metabolizovány pomocí těchto enzymů, eventuálně které jsou jejich inhibitory nebo induktory.

Silné inhibitory aktivity CYP3A4 snižují metabolismus erlotinibu a zvyšují jeho koncentrace v plazmě. V klinické studii, kdy byl podáván erlotinib společně s ketokonazolem (200 mg perorálně dvakrát denně po dobu 5 dní), který je silným inhibitorem CYP3A4, vedly ke zvýšení expozice erlotinibu (86 % AUC a 69 % C_{max}).

Proto je třeba postupovat se zvýšenou opatrností při kombinování erlotinibu a silných CYP3A4 inhibitorů, např. azolových antifungálních látek (např. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol), proteázových inhibitorů, erytromycinu nebo klaritromycinu. V případě nutnosti je možné dávku erlotinibu snížit, zejména pokud dochází k projevům toxicity.

Silné induktory aktivity CYP3A4 zvyšují metabolismus erlotinibu a signifikantně snižují koncentraci erlotinibu v plazmě. V klinické studii, kdy byl podáván erlotinib společně se silným induktorem CYP3A4 rifampicinem (600 mg perorálně jedenkrát denně po dobu 7 dnů), bylo zjištěno 69 % snížení mediánu AUC erlotinibu. Po současném podání rifampicinu a jednorázové dávky 450 mg Tarcevy

činila průměrná expozice (AUC) vůči erlotinibu 57,5 % hodnoty naměřené po jednorázovém podání 150 mg Tarcevy bez současného podání rifampicinu. Je proto nutné se vyvarovat současného podání Tarcevy a induktorů CYP3A4. U nemocných, u kterých je nutná souběžná léčba Tarcevou a silnými induktory CYP3A4, jako je například rifampicin, je nutno zvážit zvýšení dávky Tarcevy na 300 mg při současném pečlivém sledování bezpečnosti (včetně sledování ledvinných a jaterních funkcí a elektrolytů v séru). V případě dobré tolerance po dobu delší než 2 týdny, může být zváženo zvýšení dávky na 450 mg při současném pečlivém sledování bezpečnosti. Ke snížení expozice erlotinibu může rovněž dojít s jinými induktory, např. s fenytoinem, karbamazepinem, s barbituráty nebo s přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*hypericum perforatum*). Při kombinování těchto účinných látek s erlotinibem je třeba postupovat se zvýšenou opatrností. Měla by být zvážena alternativní léčba bez použití silných induktorů aktivity CYP3A4.

V klinických studiích bylo pozorováno zvýšení hodnot INR ("International Normalized Ratio") a krvácivé stavy včetně krvácení do gastrointestinálního traktu, které bylo v některých případech spojeno se současným podáváním warfarinu (viz bod 4.8) a s podáváním některých nesteroidních antirevmatik. U pacientů užívajících warfarin nebo jiné kumarinové deriváty by měly být pravidelně kontrolovány změny protrombinového času nebo INR.

Výsledky farmakokinetické interakční studie naznačují, že po podání Tarcevy dochází u kuřáků ve srovnání s nekuřáky k signifikantnímu snížení AUC_{inf} , 2,8x, C_{max} 1,5x a plazmatické koncentrace erlotinibu za 24 hodin 9x (viz bod 5.2). Proto je třeba pacientům, kteří nadále kouří, doporučit přestat s kouřením co možná nejdříve před zahájením léčby přípravkem Tarceva, jinak dojde k poklesu plazmatické koncentrace. Klinický efekt snížené expozice dosud nebyl formálně zhodnocen, ale je pravděpodobné, že je klinicky významný.

Erlotinib je substrátem pro P-glykoprotein, transportní protein přenášející účinné látky. Průnik účinných látek do mozku může být zvýšen při kombinaci s inhibitory P-glykoproteinu, např. s cyklosporinem nebo verapamilem. Význam této interakce na bezpečnost léku pro CNS nebyl dosud potvrzen. V těchto situacích je třeba postupovat se zvýšenou opatrností.

Pro erlotinib je charakteristická snížená rozpustnost při pH vyšším než 5. Přípravky, které ovlivňují pH v horní části trávicího traktu, tedy mohou ovlivnit rozpustnost erlotinibu a tím jeho biologickou dostupnost. Současné podání erlotinibu s inhibitory protonové pumpy omeprazolem vedlo ke snížení expozice [AUC] erlotinibu o 46 % a maximální koncentrace [C_{max}] o 61 %. Nedošlo ke změně T_{max} nebo poločasu. Souběžné podávání Tarcevy s 300 mg ranitidinu, antagonisty H₂-receptorů, snížilo expozici erlotinibu [AUC] o 33 % a maximální koncentraci [C_{max}] o 54 %. Toto snížení expozice při současném podávání s takovými látkami pravděpodobně nelze kompenzovat zvýšením dávky Tarcevy. Pokud však byla Tarceva podávána střídavě 2 hodiny před nebo 10 hodin po ranitidinu v dávce 150 mg 2x denně, klesly expozice erlotinibu [AUC] jen o 15 % a maximální koncentrace [C_{max}] jen o 17 %. Účinek antacid na absorpci erlotinibu není znám, může však dojít ke zhoršení absorpce a tím ke snížení plazmatických hladin. V souhrnu, neměla by se užívat kombinace erlotinibu s inhibitory protonové pumpy. Pokud je použití antacid během léčby Tarcevou považováno za nezbytné, antacida by se měla podávat nejméně 4 hodiny před nebo 2 hodiny po podání denní dávky Tarcevy. Pokud je uvažováno použití ranitidinu, měl by být podáván střídavě, tedy Tarcevu je nutno podat nejméně 2 hodiny před nebo 10 hodin po podání ranitidinu.

Ve studii fáze Ib nebyl pozorován žádný signifikantní vliv gemcitabinu na farmakokinetiku erlotinibu ani signifikantní vliv erlotinibu na farmakokinetiku gemcitabinu.

Erlotinib zvyšuje koncentraci platiny. V klinické studii vedlo současné podávání erlotinibu, karboplatiny a paklitaxelu ke zvýšení celkové AUC_{0-48} platiny o 10,6 %. Ačkoli je rozdíl statisticky významný, jeho velikost není považována za klinicky významnou. V klinické praxi se však mohou vyskytovat další faktory, které by mohly vést ke zvýšené expozici karboplatině, jako je například poškození ledvin. Nebyly pozorovány významné účinky karboplatiny a paklitaxelu na farmakokinetiku erlotinibu.

Kapecitabin může zvýšit koncentraci erlotinibu. Pokud byl erlotinib podáván současně s kapecitabinem, došlo ke statisticky významnému zvýšení AUC erlotinibu a hraničnímu zvýšení C_{max} při porovnání s hodnotami zjištěnými v jiné studii při podávání samotného erlotinibu. Nebyly zaznamenány významné účinky erlotinibu na farmakokinetiku kapecitabinu.

4.6 Těhotenství a kojení

U těhotných žen nebyly prováděny žádné studie s erlotinibem. Studie u zvířat prokázaly určitou reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Pravděpodobná míra rizika u člověka není známa. Ženy v plodném věku musí být upozorněny, že při užívání přípravku nesmí dojít k otěhotnění. Během terapie a nejméně dva týdny po jejím ukončení je zapotřebí používat vhodné antikoncepční metody. V léčbě těhotných žen by mělo být pokračováno jen tehdy, jestliže možný prospěch z léčby pro matku převáží riziko pro plod.

Není známo, zda se erlotinib vylučuje do mateřského mléka. Kvůli možnému riziku pro kojence by ženám užívajícím přípravek Tarceva mělo být doporučeno během terapie nekojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící vliv přípravku na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly dosud provedeny; užívání erlotinibu však není spojeno se zhoršením mentálních schopností.

4.8 Nežádoucí účinky

Nemalobuněčný karcinom plic (přípravek Tarceva podáván samostatně):

V randomizované dvojité zaslepené studii (BR.21; přípravek Tarceva podáván jako léčba druhé linie) byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (ADR) vyrážka (75 %) a průjem (54 %). Většina těchto nežádoucích účinků byla stupně závažnosti 1/2 bez nutnosti lékařské intervence. Vyrážka a průjem stupně 3/4 se vyskytly u 9 % resp. 6 % pacientů léčených přípravkem Tarceva a každý z těchto nežádoucích účinků byl příčinou přerušení léčby u 1 % nemocných. Snížení dávky kvůli vyrážce a průjmu bylo třeba provést u 6 % resp. 1 % pacientů. Ve studii BR.21 byla zjištěn medián časového období do výskytu vyrážky 8 dní a medián časového období do výskytu průjmu 12 dní.

Obecně se kožní změny projevují jako mírná až středně těžká erytematózní nebo papulopustulární vyrážka, která se může objevit nebo zhoršit v oblastech vystavených slunci. U pacientů vystavených slunci je možno doporučit ochranný oděv nebo použití krémů chránících před sluncem (např s minerálními filtry).

Nežádoucí příhody, které se u pacientů léčených v klíčové studii BR.21 přípravkem Tarceva vyskytly častěji (≥ 3 %) než ve skupině, jíž bylo podáváno placebo a jejichž výskyt byl zaznamenán nejméně u 10 % pacientů ve skupině léčené tímto přípravkem, jsou podle NCI-CTC ("National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria") shrnuty v Tabulce 1.

Tabulka 1: Velmi časté nežádoucí účinky zaznamenané ve studii BR.21

Stupeň dle NCI-CTC	Jakýkoli stupeň	Erlotinib N = 485		Placebo N = 242		
		3	4	Jakýkoli stupeň	3	4
Termín preferovaný MedDRA	%	%	%	%	%	%
Celkový počet pacientů s jakoukoli nežádoucí příhodou	99	40	22	96	36	22
<i>Infekce a infestace</i>						
Infekce*	24	4	0	15	2	0

Stupeň dle NCI-CTC	Erlotinib N = 485			Placebo N = 242		
	Jakýkoli stupeň	3	4	Jakýkoli stupeň	3	4
Termín preferovaný MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>						
Anorexie	52	8	1	38	5	<1
<i>Poruchy oka</i>						
Konjunktivitida	12	<1	0	2	<1	0
Keratokonjunktivitida sicca	12	0	0	3	0	0
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>						
Dyspnoe	41	17	11	35	15	11
Kašel	33	4	0	29	2	0
<i>Gastrointestinální poruchy</i>						
Průjem**	54	6	<1	18	<1	0
Nausea	33	3	0	24	2	0
Zvracení	23	2	<1	19	2	0
Stomatitida	17	<1	0	3	0	0
Bolest břicha	11	2	<1	7	1	<1
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>						
Vyrážka***	75	8	<1	17	0	0
Svědění	13	<1	0	5	0	0
Suchost kůže	12	0	0	4	0	0
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>						
Únava	52	14	4	45	16	4

* Závažné infekce (s neutropenií nebo bez neutropenie) zahrnovaly pneumonii, sepsi a celulitidu

**Může vést k dehydrataci, hypokalémii a ledvinnému selhání.

***Vyrážka zahrnovala akneformní dermatitidu

V další dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii fáze III BO18192 (SATURN) byl přípravek Tarceva podáván jako udržovací léčba po chemoterapii první linie. Do studie SATURN bylo zařazeno 889 pacientů s pokročilým rekurentním nebo metastazujícím nemalobuněčným plicním karcinomem následně po standardní chemoterapii první linie s platinou, přičemž v této studii nebyly zjištěny žádné nové signály týkající se bezpečnosti.

Nejčastějšími nežádoucími účinky pozorovanými u pacientů léčených ve studii BO18192 přípravkem Tarceva byly vyrážka (jakýkoli stupeň 49 %) a průjem (20 %). Tyto nežádoucí účinky většinou dosahovaly stupně 1/2 a byly zvládnutelné bez intervence. Vyrážka stupně 3 se vyskytla u 6 % pacientů, průjem stupně 3 u 2 % pacientů. Nebyly pozorovány vyrážka a průjem stupně 4. Vyrážka vedla k ukončení léčby přípravkem Tarceva u 1 % pacientů, průjem u <1 %. Modifikace dávky (přerušování léčby nebo snížení dávky) byly nutné u 8,3 % pacientů pro vyrážku a u 3 % pro průjem.

Zhoubný nádor pankreatu (přípravek Tarceva podáván současně s gemcitabinem):

Nejčastější nežádoucí účinky zjištěné v klíčové studii PA.3 u pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním pankreatu léčených přípravkem Tarceva 100 mg a gemcitabinem byly únava, vyrážka a průjem. V léčebné skupině, jíž byl podáván přípravek Tarceva a gemcitabin byly jak vyrážka, tak průjem stupně 3/4 hlášena u 5 % pacientů. Medián časového období do výskytu vyrážky a průjmu byl 10 resp. 15 dní. Výskyt vyrážky nebo průjmu vedl ke snížení dávky přípravku u 2 % pacientů a k přerušování léčby až u 1 % pacientů dostávajících přípravek Tarceva a gemcitabin.

Nežádoucí příhody, které se v rámci klíčové studie PA.3 vyskytly u pacientů léčených 100 mg přípravku Tarceva a gemcitabinem častěji ($\geq 3\%$) než ve skupině, již bylo podáváno placebo a gemcitabin, a jejichž výskyt byl zaznamenán nejméně u 10 % pacientů ve skupině léčené 100 mg přípravku Tarceva a gemcitabinem, jsou s využitím kritérií NCI-CTC ("National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria") shrnuty v Tabulce 2.

Tabulka 2: Velmi časté nežádoucí účinky zaznamenané ve studii PA.3 (kohorta pacientů léčených dávkou 100 mg)

Stupeň dle NCI-CTC Termín preferovaný MedDRA	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
	Jakýkoli stupeň	3	4	Jakýkoli stupeň	3	4
Celkový počet pacientů udávajících jakoukoli nežádoucí příhodu	99	48	22	97	48	16
<i>Infekce a infestace</i>						
Infekce*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>						
Úbytek hmotnosti	39	2	0	29	<1	0
<i>Psychiatrické poruchy</i>						
Deprese	19	2	0	14	<1	0
<i>Poruchy nervového systému</i>						
Bolest hlavy	15	<1	0	10	0	0
Neuropatie	13	1	<1	10	<1	0
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>						
Kašel	16	0	0	11	0	0
<i>Gastrointestinální poruchy</i>						
Průjem**	48	5	<	36	2	0
Stomatitida	22	<1	0	12	0	0
Dyspepsie	17	<1	0	13	<1	0
Flatulence	13	0	0	9	<1	0
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>						
Vyrážka***	69	5	0	30	1	0
Alopecie	14	0	0	11	0	0
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>						
Pyrexie	36	3	0	30	4	0
Únava	73	14	2	70	13	2
Třesavka	12	0	0	9	0	0

* Závažné infekce (s neutropenií nebo bez neutropenie) zahrnovaly pneumonii, sepsi a celulitidu.

**Může vést k dehydrataci, hypokalémii a ledvinnému selhání.

***Vyrážka zahrnovala akneformní dermatitidu.

Další pozorování:

Vyhodnocení bezpečnosti přípravku Tarceva je založeno na datech od více než 1200 pacientů léčených nejméně jednou dávkou 150 mg přípravku Tarceva v monoterapii a více než 300 pacientů léčených přípravkem Tarceva v dávce 100 mg nebo 150 mg v kombinaci s gemcitabinem.

Následující termíny vyjadřují frekvenci výskytu nežádoucích účinků: velmi časté (>1/10); časté (>1/100, <1/10); méně časté (>1/1,000, <1/100); vzácné (>1/10,000, <1/1000); velmi vzácné (<1/10,000) včetně ojedinělých hlášených případů.

Následující nežádoucí účinky byly popsány jak u pacientů léčených přípravkem Tarceva podávaným samostatně, tak u pacientů, kterým byl podáván přípravek Tarceva současně s chemoterapií. Velmi časté nežádoucí účinky jsou shrnuty v Tabulkách 1 a 2, nežádoucí účinky léčiva spadající do dalších kategorií četnosti jsou shrnuty níže.

Gastrointestinální poruchy:

Časté: Krvácení do zažívacího traktu. V klinických studiích byly popsány časté případy krvácení do zažívacího traktu, někdy spojené se současným podáváním warfarinu (viz také bod 4.5) nebo se současným podáváním nesteroidních antirevmatik (NSAID).

Méně časté Gastrointestinální perforace

Poruchy kůže a podkoží:

Časté: Alopecie

Časté (PA.3): Suchost kůže.

Časté: Paronychie.

Méně časté Hirsutismus, změny obočí a lámavost a ztráta nehtů.

Méně časté Mírné kožní změny, jako hyperpigmentace

Velmi vzácné Případy podezření na Stevens-Johnsonův syndrom / toxickou epidermální nekrolýzu, které v některých případech byly fatální.

Poruchy jater a žlučových cest:

Velmi časté (PA.3)

Časté (BR.21): Abnormální funkční jaterní testy (zvýšení alanin aminotransferázy [ALT], aspartát aminotransferázy [AST], bilirubinu). Tyto poruchy byly obvykle mírné až středně závažné a vyskytovaly se přechodně nebo v souvislosti s metastázami do jater.

Vzácné: Vzácně byly během podávání Tarcevy hlášeny případy jaterního selhání (včetně fatálního). Přítěžujícími faktory byly preexistující jaterní onemocnění nebo souběžná hepatotoxická léčba (viz bod 4.4).

Oční poruchy:

Časté: Keratitida.

Časté: Konjunktivitida ve studii PA.3.

Méně časté: Změny řas (včetně vrůstání řas, nadměrného růstu a zesílení řas).

Velmi vzácné: Ulcerace a perforace rohovky.

Poruchy kůže a podkoží:

Časté: Alopecie.

Časté (PA.3): Suchost kůže.

Časté: Paronychie.

Méně časté Hirsutismus, změny řas/obochí a lámavost a ztráta nehtů.

Poruchy jater a žlučových cest:

Velmi časté (PA.3)

Časté (BR.21): Abnormální funkční jaterní testy (zvýšení alanin aminotransferázy [ALT], aspartát aminotransferázy [AST], bilirubinu). Tyto poruchy byly obvykle mírné až středně závažné a vyskytovaly se přechodně nebo v souvislosti s metastázami do jater.

Vzácné: Vzácně byly během podávání Tarcevy hlášeny případy jaterního selhání (včetně fatálního). Přitěžujícími faktory byly preexistující jaterní onemocnění nebo souběžná hepatotoxická léčba (viz bod 4.4).

Oční poruchy:

Časté: Keratitida.

Časté: Konjunktivitida ve studii PA.3.

Velmi vzácné: Velmi vzácně byly u nemocných léčených Tarcevou hlášeny korneální ulcerace jako komplikace zánětu sliznic a kůže.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Časté: Epistaxe.

Méně časté: Intersticiální nemoc plic s vážným až fatálním průběhem u pacientů léčených přípravkem Tarceva z důvodu nemalobuněčného karcinomu plic nebo jiných pokročilých solidních nádorů (viz bod 4.4).

4.9 Předávkování

Přípravek Tarceva je snášen při podávání v jednotlivých dávkách perorálně až do 1000 mg erlotinibu u zdravých jedinců a až do 1600 mg u pacientů s nádorovým onemocněním. Opakované podávání jednotlivých dávek 200 mg přípravku dvakrát denně bylo u zdravých jedinců po několika dnech tolerováno hůře. Podle údajů z těchto klinických studií se při dávkování vyšším než je doporučená dávka mohou vyskytnout vážné nežádoucí účinky, např. průjem, vyrážka a pravděpodobně též může dojít ke zvýšení aktivity jaterních aminotransferáz. V případě podezření na předávkování je třeba přestat s podáváním přípravku Tarceva a zahájit symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: protinádorová látka, ATC kód: L01XE03

Erlotinib je inhibitor tyrozinkinázy receptoru pro epidermální růstový faktor / receptoru pro lidský epidermální růstový faktor typu 1 (EGFR, rovněž známý jako HER1. Erlotinib silně inhibuje intracelulární fosforylaci EGFR, který je exprimován na povrchu normálních i nádorových buněk. V neklinických modelech navozuje inhibice fosfotyrozinu EGFR zastavení vývoje buněk a/nebo jejich smrt.

Nemalobuněčný karcinom plic (přípravek Tarceva podáván samostatně):

Udržovací léčba po chemoterapii první linie:

Účinnost a bezpečnost přípravku Tarceva v udržovací léčbě po chemoterapii první linie u pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem byly prokázány v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii (BO18192, SATURN). Do této studie bylo zařazeno 889 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným plicním karcinomem, který neprogredoval po 4 cyklech chemoterapie s platinovým dubletem. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě přípravkem Tarceva 150 mg nebo k podávání placeba perorálně jednou denně až do progresu nemoci. Primárním cílovým parametrem studie bylo přežití bez progresu (PFS) u všech pacientů a u pacientů s nádory s imunohistochemickou (IHC) pozitivitou EGFR. Vstupní demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění byly mezi oběma léčebnými rameny dobře vyváženy. Do studie nebyli zařazeni pacienti se stavem výkonosti (PS) >1 dle ECOG nebo s významnou jaterní či ledvinnou komorbiditou.

- *Výsledky – populace všech zařazených pacientů (intent-to-treat, „ITT“):*

Primární analýza doby přežití bez progresu u všech pacientů (n=889) ukázala, že poměr rizik (HR) přežití bez progresu byl při srovnání skupiny s přípravkem Tarceva oproti skupině s placebem 0,71

(95% interval spolehlivosti, 0,62 až 0,82; $p < 0,0001$). Průměrná doba přežití byla 22,4 týdne ve skupině s přípravkem Tarceva oproti 16,0 týdne ve skupině s placebem. Výsledky přežití bez progresu byly potvrzeny při nezávislém hodnocení snímků. Data o kvalitě života neukazují na negativní vliv erlotinibu ve srovnání s placebem.

U koprimaryně hodnocené populace pacientů s nádory IHC pozitivitou EGFR ($n = 621$) byl poměr rizik přežití bez progresu 0,69 (95% interval spolehlivosti, 0,58 až 0,82; $p < 0,0001$). Střední doba přežití bez progresu byla 22,8 týdne ve skupině s přípravkem Tarceva (rozmezí 0,1 až 78,9 týdne) ve srovnání se 16,2 týdne ve skupině s placebem (rozmezí 0,1 až 88,1 týdne). Procento pacientů bez progresu po 6 měsících bylo v rameni s Tarcevou 27 % a v rameni s placebem 16 %.

Druhotným cílovým parametrem bylo celkové přežití. Poměr rizik byl 0,81 (95% interval spolehlivosti, 0,70 až 0,95; $p = 0,0088$). Medián doby celkového přežití byl 12,0 měsíců v rameni s Tarcevou oproti 11,0 měsícům v rameni s placebem.

Největší přínos byl zaznamenán u pacientů s aktivujícími mutacemi EGFR ($n = 49$, poměr rizik přežití bez progresu 0,10, 95% interval spolehlivosti, 0,04 až 0,25; $p < 0,0001$). U pacientů s nádory s „divokým“ typem EGFR ($n = 388$) byl poměr rizik přežití bez progresu 0,78 (95% interval spolehlivosti, 0,63 až 0,96 ; $p = 0,0185$) a poměr rizik celkového přežití byl 0,77 (95% interval spolehlivosti, 0,61 až 0,94; $p = 0,0243$).

Pacienti se stabilizací onemocnění po chemoterapii:

U pacientů se stabilizací onemocnění po chemoterapii ($n = 487$) byl poměr rizik přežití bez progresu 0,68 (95% interval spolehlivosti, 0,56 až 0,83; $p < 0,0001$, medián 12,1 týdne ve skupině s přípravkem Tarceva a 11,3 týdne ve skupině s placebem) a poměr rizik celkového přežití 0,72 (95% interval spolehlivosti, 0,59 až 0,89; $p = 0,0019$, medián 11,9 měsíce ve skupině s přípravkem Tarceva a 9,6 měsíce ve skupině s placebem).

Vliv na celkové přežití byl hodnocen v různých podskupinách pacientů se stabilizací onemocnění léčených přípravkem Tarceva. Nebyl pozorován kvalitativní rozdíl mezi pacienty s dlaždicobuněčným karcinomem (poměr rizik 0,67, 95% interval spolehlivosti, 0,48 až 0,92) a nedlaždicobuněčným karcinomem (poměr rizik 0,76, 95% interval spolehlivosti, 0,59 až 1,00) a mezi pacienty s aktivujícími mutacemi EGFR (poměr rizik 0,48, 95% interval spolehlivosti, 0,14 až 1,62) a pacienty bez aktivujících mutací EGFR (poměr rizik 0,65, 95% interval spolehlivosti, 0,48 až 0,87).

Léčba po selhání nejméně jednoho předchozího režimu chemoterapie:

Účinnost a bezpečnost přípravku Tarceva jako léčby druhé/třetí linie byla stanovena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii (BR.21) u 731 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic po selhání alespoň jednoho režimu chemoterapie. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 do skupiny, jíž byl perorálně podáván přípravek Tarceva v dávce 150 mg jednou denně a do skupiny, jíž bylo podáváno placebo. Výstupy studie zahrnovaly: celkovou dobu přežití, dobu přežití bez zámečků progresu choroby (PFS), celkovou četnost odpovědí, délku trvání odpovědi, čas do zhoršení příznaků spojených s nádorem plic (kašel, dyspnoe a bolest) a bezpečnost. Primárním koncovým výstupem studie byla doba přežití.

Demografické charakteristiky mezi oběma léčebnými skupinami byly dobře vyvážené. Přibližně dvě třetiny pacientů byli muži, přibližně jedna třetina pacientů měla výchozí status stupně 2 dle ECOG a 9 % mělo výchozí status stupně 3. Ve skupinách léčených přípravkem Tarceva a placebem bylo 93 % resp. 92 % všech pacientů v předchozí době léčeno platinou a 36 % resp. 37 % všech pacientů prodělalo předchozí terapii taxanem.

Dosažený poměr rizika (HR) úmrtí ve skupině léčené přípravkem Tarceva ve vztahu ke skupině, jíž bylo podáváno placebo, byl 0,73 (95% CI, 0,60 až 0,87) ($p = 0,001$). Procentuální zastoupení pacientů s dobou přežití 12 měsíců bylo 31,2 % ve skupině léčené přípravkem Tarceva resp. 21,5 % ve skupině, jíž bylo podáváno placebo. Medián celkové doby přežití ve skupině léčené přípravkem Tarceva byl 6,7 měsíce (95 % CI, 5,5 až 7,8 měsíce) při srovnání se 4,7 měsíce (95 % CI, 4,1 až 6,3 měsíce) ve skupině, jíž bylo podáváno placebo.

U různých podskupin pacientů byl zkoumán účinek přípravku na celkové přežití. Účinek přípravku Tarceva na celkové přežití byl obdobný u pacientů, kteří měli výchozí status stupně 2-3 (dle ECOG) (HR 0,77, CI 0,6-1,0) nebo 0-1 (HR = 0,73, 0,6-0,9), u mužů (HR = 0,76, CI 0,6-0,9) i žen (HR = 0,80, CI 0,6-1,1), u pacientů mladších 65 let (HR = 0,75, CI 0,6-0,9) nebo starších pacientů (HR = 0,79, CI 0,6-1,0), u pacientů s jedním předchozím léčebným režimem (HR = 0,76, CI 0,6-1,0) nebo více než jedním předchozím léčebným režimem (HR = 0,75, CI 0,6-1,0), u populace kavkazského typu (HR = 0,79, CI 0,6-1,0) nebo asijského typu (HR = 0,61, 0,4-1,0), u pacientů s adenokarcinomem (HR = 0,71, CI 0,6-0,9) nebo spinocelulárním karcinomem (HR = 0,67, CI 0,5-0,9), ne však u pacientů s jinými histologickými nálezy (HR 1,04, CI 0,7-1,5), pacientů ve stádiu choroby IV při stanovení diagnózy (HR = 0,92, CI 0,7-1,2) nebo ve stádiu nižším než stádium IV (HR = 0,65, 0,5-0,8). U pacientů, kteří nikdy nekouřili, byla léčba erlotinibem mnohem přínosnější (přežití HR = 0,42, CI 0,28-0,64) v porovnání s kuřáky nebo s pacienty, kteří již kouřit přestali (HR = 0,87, CI 0,71-1,05).

Ze 45 % pacientů se známou expresí EGFR byly hodnoty poměru rizik 0,68 (CI 0,49-0,94) u pacientů s nádory s EGFR-pozitivitou a 0,93 (CI 0,63-1,36) u pacientů s nádory s EGFR-negativitou (určeno imunohistochemicky použitím soupravy pharmDx ke stanovení EGFR, přičemž vzorek byl považován za EGFR negativní při označení méně než 10 % nádorových buněk). U zbývajících 55 % pacientů, u kterých nebyla exprese EGFR známa, byla hodnota poměru rizik 0,77 (CI 0,61-0,98).

Medián doby bez známek progresu onemocnění (PFS) ve skupině léčené přípravkem Tarceva byl 9,7 týdne (95% CI, 9,4 až 12,4 týdne) ve srovnání s 8 týdny ve skupině, jíž bylo podáváno placebo (95% CI, 7,9 až 8,1 týdne).

Objektivní odpověď na léčbu podle kritérií RECIST byla ve skupině léčené přípravkem Tarceva 8,9 % (95% CI, 6,4 až 12,0).

Prvních 330 pacientů bylo hodnoceno centrálně (léčebná odpověď 6,2 %), 401 pacientů bylo hodnoceno zkoušejícími (léčebná odpověď 11,2 %).

Medián doby trvání odpovědi byl 34,3 týdne, v rozmezí hodnot od 9,7 týdne do 57,6 týdne a vyšších. Podíl pacientů, u nichž byla nastolena kompletní léčebná odpověď, částečná léčebná odpověď nebo stabilizace choroby, byl ve skupině léčené přípravkem Tarceva 44,0 % resp. 27,5 % ve skupině s placebem (p=0,004).

Prospěšný vliv léčby přípravkem Tarceva na dobu přežití byl rovněž pozorován u pacientů, u nichž nebylo dosaženo objektivní odpovědi na nádor (dle kritérií RECIST). Tuto skutečnost dokládá poměr rizik úmrtí 0,82 (95% CI, 0,68 až 0,99) dosažený u pacientů, kde nejlepší odpovědí byla stabilní fáze choroby nebo progresu onemocnění.

Podávání přípravku Tarceva vedlo ke zlepšení příznaků ve smyslu signifikantně prodloužené doby do zhoršení kašle, dyspnoe a bolesti oproti placebu.

Zhoubný nádor pankreatu (ve studii PA.3 byl přípravek Tarceva podáván současně s gemcitabinem):

Účinnost a bezpečnost přípravku Tarceva v kombinaci s gemcitabinem jako léčby první linie byla stanovena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii u pacientů s lokálně pokročilým, neresekovatelným nebo metastazujícím nádorem pankreatu. Pacienti byli randomizováni k podávání přípravku Tarceva nebo placebo v kontinuálním režimu se souběžným intravenózním podáváním gemcitabinu (1000 mg/m², cyklus 1 – v den 1, 8, 15, 22, 29, 36 a 43 osmitýdenního cyklu; cyklus 2 a následující cykly – ve dnech 1, 8 a 15 čtyřtýdenního cyklu [schválené dávkování a harmonogram pro zhoubný nádor pankreatu viz SPC pro gemcitabin]). Přípravek Tarceva nebo placebo byly podávány perorálně jednou denně, dokud nedošlo k progresi onemocnění nebo k nepřijatelným projevům toxicity. Primárním cílovým parametrem studie byla doba přežití.

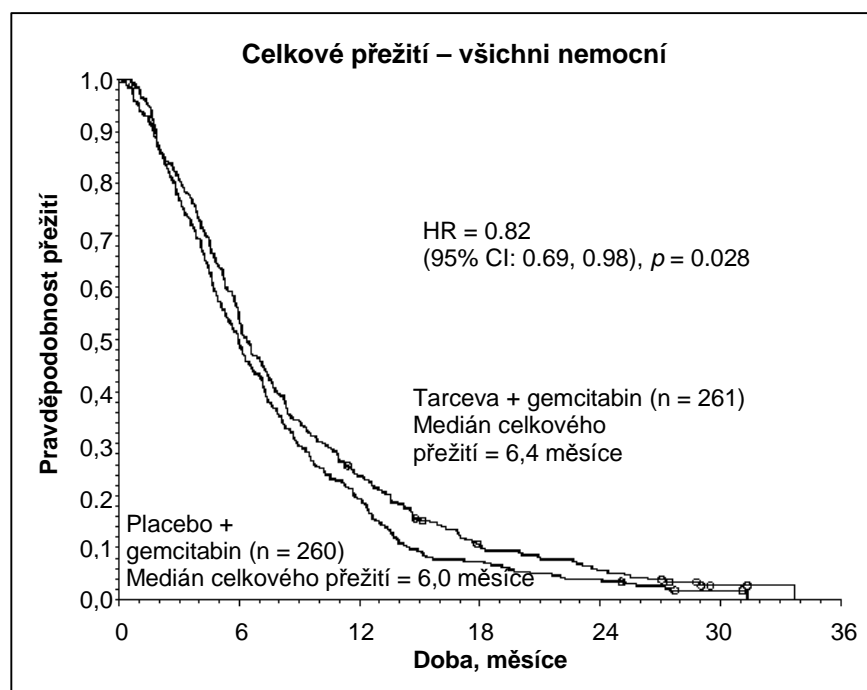
Pacienti dvou srovnávaných skupin, dostávající 100 mg přípravku Tarceva a gemcitabin nebo placebo a gemcitabin, vykazovali obdobné výchozí demografické vlastnosti a charakteristiku onemocnění,

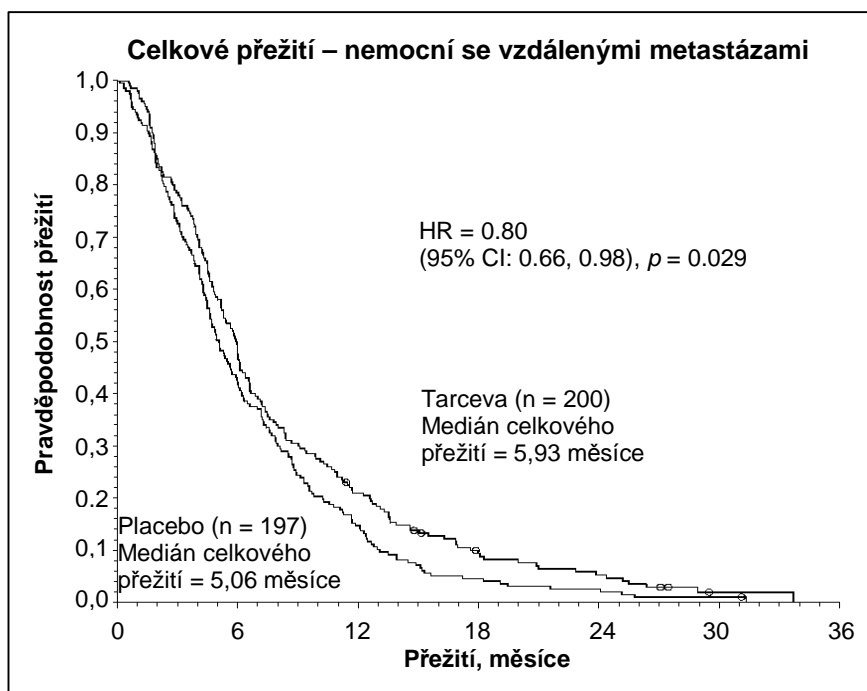
s výjimkou mírně vyššího zastoupení žen ve skupině léčené přípravkem Tarceva a gemcitabinem oproti skupině, jíž bylo podáváno placebo a gemcitabin:

Vstupní charakteristiky	Tarceva	Placebo
Ženy	51 %	44 %
Stav tělesné výkonnosti (ECOG PS) = 0	31 %	32 %
Stav tělesné výkonnosti (ECOG PS) = 1	51 %	51 %
Stav tělesné výkonnosti (ECOG PS) = 2	17 %	17 %
Metastatické onemocnění	77 %	76 %

Přežití bylo hodnoceno u všech registrovaných nemocných („intent-to-treat“ analýza) na základě údajů získaných během následného sledování. Výsledky jsou uvedeny v tabulce (výsledky skupiny s metastatickým onemocněním a s lokálně pokročilým onemocněním jsou odvozeny z analýzy podskupin).

Proměnná	Tarceva (měsíce)	Placebo (měsíce)	rozdíl (měsíce)	CI rozdílu	HR	CI HR	P
Celková populace							
Střední doba celkového přežití	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Průměrná doba celkového přežití	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Nemocní s metastatickým onemocněním							
Střední doba celkového přežití	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Průměrná doba celkového přežití	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Nemocní s lokálně pokročilým onemocněním							
Střední doba celkového přežití	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Průměrná doba celkového přežití	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			





Retrospektivní analýza ukazuje, že nemocným s příznivým klinickým stavem při vstupu do studie (nízká intenzita bolesti, dobrá kvalita života a dobrá tělesná kondice) může být léčba přípravkem Tarceva více prospěšná. Pro prospěšnost léčby je většinou určujícím faktorem nízké skóre intenzity bolesti.

Retrospektivní analýza ukazuje, že pacienti, kterým je podávána Tarceva a u kterých se objevila vyrážka měli delší dobu celkového přežití než nemocní bez projevů kožní vyrážky (střední doba celkového přežití 7,2 měsíce versus 5 měsíců, poměr rizik úmrtí 0,61). U 90 % pacientů došlo k výskytu vyrážky během prvních 44 dnů léčby přípravkem Tarceva, střední doba do výskytu vyrážky byla 10 dní.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce: Po perorálním podání jsou maximální hladiny erlotinibu v plazmě dosahovány přibližně po 4 hodinách od užití. Ve studii prováděné u zdravých dobrovolníků byl získán odhad absolutní biologické dostupnosti 59 %. Po perorálním podání dávky může být expozice zvýšena požitím jídla.

Distribuce: Erlotinib má zdánlivý průměrný distribuční objem 232 l a je distribuován do lidských nádorových tkání. Ve studii u 4 pacientů (3 pacienti s diagnózou nemalobuněčného karcinomu plic [NSCLC] a jeden pacient s nádorem hrtanu), kterým bylo perorálně podáváno 150 mg přípravku Tarceva jednou denně, byla ve vzorcích nádorové tkáně chirurgicky vyjmuté 9. den léčby nalezena koncentrace erlotinibu v průměru 1185 ng/g tkáně. Tento údaj odpovídá celkovému průměru 63 % (rozmezí 5-161 %) maximální koncentrace v plazmě pozorované ve stabilním stavu. Primární aktivní metabolity se v nádoru vyskytovaly v průměrných koncentracích 160 ng/g tkáně, což odpovídá celkovému průměru 113 % (rozmezí 88-130 %) maximální koncentrace v plazmě pozorované ve stabilním stavu. Vazba na plazmatické proteiny je přibližně 95 %. Erlotinib se váže na sérový albumin a alfa-1 kyselý glykoprotein (AAG).

Metabolismus: Erlotinib je u lidí metabolizován v játrech pomocí jaterních cytochromů, zejména CYP3A4 a v menší míře také CYP1A2. Mimojaterní metabolismus CYP3A4 ve střevu, CYP1A1 v plicích a 1B1 v nádorové tkáni se potenciálně podílí na metabolické clearance erlotinibu.

Byly identifikovány tři hlavní metabolické dráhy: 1) O-demetylace postranního řetězce nebo obou řetězců následovaná oxidací na karboxylové kyseliny; 2) oxidace acetylenové části molekuly

následovaná hydrolyzou na aryl karboxylové kyseliny a 3) aromatická hydroxylace na fenylu a acetylenové části molekuly. V neklinických stanoveních *in vitro* a na modelech nádorů *in vivo* bylo prokázáno, že primární metabolity erlotinibu OSI-420 a OSI-413 vznikající O-demetylací na postranních řetězcích mají potenci srovnatelnou s erlotinibem. Jsou přítomné v plazmě v koncentraci odpovídající <10 % erlotinibu a mají podobnou farmakokinetiku jako erlotinib.

Eliminace: Erlotinib je vylučován ve formě metabolitů ve stolici (>90 %), přičemž v ledvinách se z perorálně podané dávky eliminuje pouze malé množství (přibližně 9 %). Méně než 2 % perorálně podané dávky je vyloučeno ve formě původní látky. Farmakokinetické populační analýzy, které byly prováděny u 591 pacientů léčených přípravkem Tarceva, ukázaly průměrnou zdánlivou clearance 4,47 l/hod a medián poločasu eliminace 36,2 hodiny. Proto je možno očekávat dosažení stabilní plazmatické koncentrace přibližně po 7 až 8 dnech.

Farmakokinetika ve vybraných populacích:

Na základě populačních farmakokinetických analýz nebyl zaznamenán žádný klinický statisticky významný vztah mezi předpokládanou zdánlivou clearance a věkem, hmotností, pohlavím a etnickou příslušností pacienta. Faktory, které korelovaly s farmakokinetikou erlotinibu, byly: celková koncentrace bilirubinu v séru pacienta, AAG a kouření v současné době. Zvýšené koncentrace bilirubinu v séru a koncentrace AAG byly spojeny s nižší rychlostí clearance erlotinibu. Klinický význam těchto rozdílů je nejasný. U kuřáků však byla vyšší clearance erlotinibu. Tato skutečnost byla potvrzena ve farmakokinetické studii srovnávající zdravé nekuřáky a zdravé kuřáky cigaret, kterým byla perorálně podána jednorázová dávka 150 mg erlotinibu. Hodnota geometrického průměru C_{max} byla 1056 ng/ml u nekuřáků a 689 ng/ml u kuřáků, což je u kuřáků průměrně 65,2 % hodnoty nalezené u nekuřáků (95 % CI: 44,3 až 95,9, $p = 0,031$). Geometrický průměr AUC_{0-inf} byl 18726 ng•h/ml u nekuřáků a 6718 ng•h/ml u kuřáků, tedy průměrně 35,9 % hodnoty u nekuřáků (95 % CI: 23,7 až 54,3, $p < 0,0001$). Geometrický průměr C_{24h} byl 288 ng/ml u nekuřáků a 34,8 ng/ml u kuřáků, což je 12,1 %, hodnoty u nekuřáků (95 % CI: 4,82 až 30,2, $p = 0,0001$).

V klíčové studii fáze III byla minimální plazmatická koncentrace erlotinibu v ustáleném stavu, které bylo dosaženo u stávajících kuřáků 0,65 µg/ml ($n=16$), což bylo přibližně 2x méně než u bývalých kuřáků či nemocných, kteří nikdy nekouřili (1,28 µg/ml, $n=108$). Tento účinek byl doprovázen 24% zvýšením zjevné plazmatické clearance erlotinibu. Ve studii fáze I s eskalací dávky u nemocných s nemalobuněčným plicním karcinomem (NSCLC), kteří byli stávajícími kuřáky, ukázaly farmakokinetické analýzy v ustáleném stavu proporcionální vzestup expozice erlotinibu pokud byla dávka Tarcevy zvýšena ze 150 mg na maximální tolerovanou dávku 300 mg. Minimální plazmatická koncentrace v ustáleném stavu dosáhla u kuřáků při dávce 300 mg hodnoty 1,22 µg/ml ($n=17$).

Na základě výsledků těchto farmakokinetických studií je třeba doporučit kuřákům přestat s kouřením v době léčby přípravkem Tarceva, jinak může dojít ke snížení plazmatických hladin přípravku.

Na základě populačních farmakokinetických analýz se zdá, že v přítomnosti opioidů se expozice erlotinibu zvyšuje přibližně o 11 %.

Druhá studie populační farmakokinetiky byla provedena s využitím údajů o léčbě erlotinibem u 204 pacientů se zhoubným nádorem pankreatu, kterým byl podáván erlotinib a gemcitabin. Tato analýza ukázala, že proměnné ovlivňující clearance erlotinibu ve studii u pacientů se zhoubným nádorem pankreatu byly velmi podobné proměnným v předchozí farmakokinetické analýze jednotlivého léčiva. Nebyly identifikovány žádné nové účinky těchto proměnných. Současné podávání gemcitabinu nemělo na plazmatickou clearance erlotinibu žádný vliv.

U pediatrických nebo starších pacientů nebyly dosud provedeny žádné specifické studie.

Porucha funkce jater: Erlotinib je primárně zpracováván v játrech. U nemocných se solidními nádory a střední poruchou funkce jater (skóre Child-Pugh 7-9) dosáhly geometrický průměr AUC_{0-t} erlotinibu 27 000 ng•h/ml a C_{max} 805 ng/ml ve srovnání s 29 300 ng•h/ml a 1 090 ng/ml u nemocných s průměrnou funkcí jater, včetně nemocných s primárním jaterním nádorem nebo jeaterními

metastázami. Ačkoli hodnota C_{\max} byla u nemocných se střední poruchou funkce jater statisticky významně nižší, není tento rozdíl považován za klinicky významný. Nejsou k dispozici údaje týkající se vlivu těžké jaterní dysfunkce na farmakokinetiku erlotinibu. Farmakokinetické populační analýzy prokázaly spojitost mezi zvýšenou koncentrací celkového bilirubinu v séru a nižší rychlostí clearance erlotinibu.

Porucha funkce ledvin: Erlotinib a jeho metabolity nejsou signifikantně vylučovány ledvinami, do moči se vyloučí méně než 9 % jednotlivé dávky. Ve farmakokinetických populačních analýzách nebyl pozorován žádný statisticky významný vztah mezi clearance erlotinibu a clearance kreatininu, ale nejsou dostupná data pro pacienty s clearance kreatininu menší než 15 ml/min.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky chronického podávání pozorované u nejméně jednoho živočišného druhu nebo alespoň v jedné studii zahrnovaly: poškození rohovky (atrofie, ulcerace), kůže (degenerace a zánět folikulů, zčervenání a alopecie), vaječnicků (atrofie), jater (jaterní nekróza), ledvin (papilární nekróza a tubulární dilatace) a gastrointestinálního traktu (prodloužená doba vyprázdnění žaludku a průjem). Parametry červených krvinek byly sníženy a počet bílých krvinek, především neutrofilů, se zvýšil. V souvislosti s léčbou se projevilo zvýšení ALT, AST a bilirubinu. Tyto nálezy byly zaznamenány při nižších než klinicky významných expozicích.

Vzhledem k mechanismu účinku má erlotinib teratogenní potenciál. Údaje získané v reprodukčních toxikologických testech prováděných u potkanů a králíků při podávání dávek blízkých se maximu tolerovaných dávek a/nebo dávce toxické pro matku potvrdily jeho reprodukční (embryotoxicita u potkanů, resorpce embrya a toxicita pro plod u králíků) a vývojovou (omezení růstu potomstva a přežívání u potkanů) toxicitu, avšak bez teratogenních účinků a bez ovlivnění fertility. Tyto nálezy byly zaznamenány při klinicky relevantních expozicích.

Erlotinib byl konvenčními testy ve studiích genotoxicity vyhodnocen jako negativní. Studie kancerogenity nebyly prováděny.

U potkanů byla po UV iradiaci pozorována mírná fototoxická kožní reakce.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy
Mikrokrytalická celulóza (E460)
Sodná sůl karboxymetylškrobu typu A
Natrium –lauryl-sulfát
Magnesium stearát (E470 b)

Potah tablety:

Hydroxypropylcelulóza (E463)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Hypromelosa (E464)

Šedý tiskařský inkoust:

Šelak (E904)
Žlutý oxid železitý (E172)
Černý oxid železitý (E172)
Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Blistr z PVC potažený hliníkovou fólií, který obsahuje 30 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/05/311/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

19. září 2005

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tarceva 150 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tarceva 150 mg

Jedna potahovaná tableta obsahuje 150 mg erlotinibum (ve formě erlotinib hydrochloridu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Okrouhlé bikonvexní tablety bílé až nažloutlé barvy s vytištěným nápisem 'Tarceva 150' a logem hnědé barvy na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC):

Přípravek Tarceva je indikován v monoterapii k udržovací léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic se stabilizací nemoci po 4 cyklech standardní chemoterapie první linie s platinou.

Přípravek Tarceva je indikován rovněž k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic v případě, že alespoň jednou došlo k selhání předchozí chemoterapeutické léčby.

Při předepisování přípravku Tarceva by měly být brány v úvahu faktory spojené s prodloužením doby přežití.

U pacientů s nádory negativními na EGFR nebyl prokázán pozitivní efekt léčby na dobu přežití ani jiný klinicky významný účinek léčby (viz bod 5.1).

Zhoubný nádor pankreatu:

Přípravek Tarceva v kombinaci s gemcitabinem je indikován u pacientů s metastázujícím nádorem pankreatu.

Při předepisování přípravku Tarceva je nutno vzít v úvahu faktory související s delším přežitím (viz bod 4.2 a 5.1).

Výhoda delšího přežití nebyla prokázána u nemocných s lokálně pokročilým onemocněním.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Tarceva by měla probíhat pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s používáním protinádorových terapií.

Nemalobuněčný karcinom plic:

Doporučená denní dávka přípravku Tarceva je 150 mg užitá nejméně jednu hodinu před nebo dvě hodiny po jídle.

Zhoubný nádor pankreatu:

Doporučená denní dávka přípravku Tarceva je 100 mg užitá nejméně jednu hodinu před nebo dvě hodiny po jídle, v kombinaci s gemcitabinem (viz Souhrn údajů o přípravku gemcitabin v indikaci u nádorů pankreatu).

U nemocných, u kterých se během prvních 4 – 8 týdnů léčby neobjeví kožní vyrážka, je nutno znovu zvážit další léčbu přípravkem Tarceva (viz bod 5.1).

Pokud je nutné snížit dávkování, snižuje se dávka postupně po 50 mg (viz bod 4.4).

Přípravek Tarceva se dodává v silách 25 mg, 100 mg a 150 mg.

Při současném užívání substrátů a modulátorů CYP3A4 může být zapotřebí upravit dávkování (viz bod 4.5).

Porucha funkce jater: Erlotinib je metabolicky eliminován v játrech a vylučován do žluči. Přestože expozice erlotinibu byla u nemocných se střední poruchou funkce jater (skóre Child-Pugh 7-9) podobná jako u nemocných s přiměřenou funkcí jater, je nutná při podávání Tarcevy nemocným s poruchou jater zvýšená opatrnost. V případě výskytu těžkých nežádoucích účinků je nutno zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby Tarcevou. Bezpečnost a účinnost erlotinibu nebyla u pacientů s těžkou jaterní dysfunkcí (AST/SGOT a ALT/SGPT > 5 x ULN) dosud studována. Podávání přípravku Tarceva pacientům s těžkou jaterní dysfunkcí se nedoporučuje (viz bod 5.2).

Poruchy ledvin: Bezpečnost a účinnost erlotinibu u pacientů s poruchou funkce ledvin (koncentrace kreatininu v séru >1,5-násobek horní hranice normálních hodnot) nebyla dosud studována. Na základě údajů o farmakokinetice přípravku není u pacientů s lehkými nebo středně těžkými poruchami funkce ledvin nutné upravovat dávkování (viz bod 5.2). Užití přípravku Tarceva se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Použití v pediatrii: Bezpečnost a účinnost erlotinibu u pacientů mladších 18 let nebyla dosud studována. Přípravek Tarceva se nedoporučuje podávat pediatrickým pacientům.

Kuřáci: Ukázalo se, že kouření cigaret snižuje expozici erlotinibu o 50-60 %. Maximální tolerovaná dávka Tarcevy u nemocných s nemalobuněčným plicním karcinomem (NSCLC), kteří v současné době kouří cigarety, byla 300 mg. Účinnost a dlouhodobá bezpečnost dávky vyšší než je doporučená úvodní dávka dosud nebyla u nemocných, kteří nadále kouří cigarety, stanovena (viz bod 4.5 a 5.2). Stávajícím kuřákům by proto mělo být doporučeno, aby přestali kouřit, protože plasmatické koncentrace erlotinibu jsou u kuřáků ve srovnání s nekuřáky redukovány.

4.3 Kontraindikace

Vážná přecitlivělost na erlotinib nebo na kteroukoliv z pomocných látek.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Silné induktory CYP3A4 mohou snižovat účinnost erlotinibu, zatímco silné inhibitory CYP3A4 mohou navodit jeho zvýšenou toxicitu. Je třeba se vyvarovat současné léčby látkami tohoto typu (viz bod 4.5).

Kuřákům je třeba doporučit přerušit kouření, protože u kuřáků jsou plasmatické koncentrace erlotinibu nižší než u nekuřáků. Toto snížení je pravděpodobně klinicky významné (viz bod 4.5).

Případy intersticiální plicní nemoci, včetně fatálních případů, byly ojediněle popsány u pacientů užívajících přípravek Tarceva k léčbě nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC), nádorů pankreatu nebo u jiných solidních nádorů. V prvotní studii BR.21 u NSCLC byla incidence intersticiální plicní nemoci (0,8 %) u skupiny léčené přípravkem Tarceva stejná jako u skupiny, jíž bylo podáváno placebo. Ve studii zhoubných nádorů pankreatu, kdy byl podáván gemcitabin, byla u skupiny léčené přípravkem Tarceva a gemcitabinem incidence příhod podobných intersticiální plicní nemoci 2,5 %, ve srovnání s 0,4 % u skupiny, které bylo podáváno placebo a gemcitabin. Celkově byla incidence u pacientů léčených přípravkem Tarceva ve všech studiích (včetně nekontrolovaných studií a studií se současně probíhající chemoterapií) rovna přibližně 0,6 % v porovnání s 0,2 % u

pacientů dostávajících placebo. U pacientů s podezřením na příhody podobné intersticiální plicní nemoci byly hlášeny diagnózy zahrnující pneumonitidu, radiační pneumonitidu, hypersenzitivní pneumonitidu, intersticiální pneumonii, intersticiální plicní nemoc, obliterující bronchiolitidu, plicní fibrózu, syndrom akutní respirační tísně (ARDS), alveolitis a infiltraci plic. Příznaky se objevily po několika dnech až měsících po zahájení léčby přípravkem Tarceva. Časté byly doprovodné faktory přispívající ke zhoršení stavu onemocnění, jako současná nebo v předchozí době probíhající chemoterapie, předchozí radioterapie, parenchymální onemocnění plic existující v dřívější době, metastazující onemocnění plic nebo plicní infekce.

Pacienti, u nichž došlo k akutnímu výskytu nových a/nebo progresivních nevysvětlených plicních symptomů jako např. dyspnoe, kašel a horečka, by měla být terapie přípravkem Tarceva přerušena až do vyhodnocení diagnózy. Pacienti léčení současně erlotinibem a gemcitabinem by měli být pečlivě sledováni z důvodu možnosti rozvoje toxicity připomínající intersticiální plicní onemocnění. Pokud je diagnostikována intersticiální plicní nemoc, je třeba podávání přípravku Tarceva přerušit a zahájit potřebnou léčbu (viz bod 4.8).

Přibližně u 50 % pacientů užívajících přípravek Tarceva se vyskytl průjem, který by ve středně těžké až těžké formě měl být léčen např. loperamidem. V některých případech může být nutné snížit dávkování. V klinických studiích se dávky snižovaly postupně v krocích po 50 mg. Snižování dávek v krocích po 25 mg nebylo zkoumáno. V případě těžkého nebo přetrvávajícího průjmu, nevolnosti, anorexie nebo zvracení spojeného s dehydratací, měla by být terapie přípravkem Tarceva přerušena a k léčbě dehydratace je třeba provést odpovídající měření (viz bod 4.8). Byly zaznamenány vzácné případy výskytu hypokalémie a renálního selhání (včetně fatálního). V některých případech se jednalo o následek těžké dehydratace při průjmu, zvracení a/nebo anorexii, jiné souvisely se souběžnou chemoterapií. V těžších nebo přetrvávajících případech průjmu, nebo v případech vedoucích k dehydrataci, zejména u pacientů s vyšším počtem rizikových faktorů (konkomitantní medikace, symptomy nebo onemocnění, nebo jiné predispozice včetně pokročilého věku), by mělo být podávání přípravku Tarceva přerušeno, a měla by být přijata odpovídající opatření k intravenózní rehydrataci pacientů. Kromě toho by měly být u nemocných s rizikem dehydratace sledovány funkce ledvin a sérové elektrolyty včetně koncentrací draslíku.

Vzácně byly během podávání Tarcevy hlášeny případy jaterního selhání (včetně fatálního). Přitěžujícími faktory byly preexistující jaterní onemocnění nebo souběžná hepatotoxická léčba. U takových nemocných je proto nutné zvažovat pravidelné vyšetření jaterních testů. Při těžkých změnách jaterních funkcí je nutno přerušit podávání Tarcevy (viz bod 4.8). Podávání přípravku Tarceva pacientům s těžkou jaterní dysfunkcí se nedoporučuje.

U pacientů, kterým je podávána Tarceva, je zvýšené riziko vzniku perforace gastrointestinálního traktu, která byla pozorována méně často. Zvýšené riziko je u pacientů, kteří současně dostávají antiangiogenní léčivé přípravky, kortikosteroidy, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky a/nebo chemoterapii s taxany, nebo kteří mají anamnézu peptického vředu nebo divertikulózy. U pacientů, u kterých dojde k perforaci gastrointestinálního traktu, by podávání Tarcevy mělo být trvale ukončeno (viz bod 4.8).

Byly hlášeny bulosní, puchýřnaté nebo exfoliativní kožní změny, včetně vzácných případů podezření na Stevens-Johnsonův syndrom / toxickou epidermální nekrolýzu, které v některých případech byly fatální (viz bod 4.8). U pacientů, u kterých se rozvinou těžké bulosní, puchýřnaté nebo exfoliativní změny, by léčba Tarcevou měla být přerušena nebo ukončena.

Při podávání Tarcevy byly hlášeny velmi vzácné případy perforace nebo ulcerace rohovky. Při podávání Tarcevy byly pozorovány rovněž další oční poruchy včetně abnormálního růstu řas, suché keratokonjunktivitidy nebo keratitidy, které jsou rizikovými faktory pro vznik perforace/ulcerace rohovky. U pacientů s akutními/zhoršujícími se očními poruchami, jako je bolest oka, by léčba Tarcevou měla být přerušena nebo ukončena (viz bod 4.8).

Tablety obsahují laktózu a neměly by být podávány pacientům s dědičnými problémy s nesnášenlivostí galaktózy, Lapp-laktázovou deficiencí nebo glukózo-galaktózovou malabsorpcí.

Pro erlotinib je charakteristická snížená rozpustnost při pH vyšším než 5. Léky, které ovlivňují pH v horní části trávicího traktu, jako jsou inhibitory protonové pumpy, H₂ antagonisté a antacida, mohou ovlivnit rozpustnost erlotinibu a tím jeho biologickou dostupnost (viz oddíl 4.5). Není pravděpodobné, že by zvýšení dávky tarcevy při současném podávání takových léků mohlo kompenzovat ztrátu expozice. Kombinace erlotinibu s inhibitory protonové pumpy by se neměla užívat. Dopady současného podávání erlotinibu s H₂ antagonisty a antacidy nejsou známy, snížení biologické dostupnosti je však pravděpodobné. Tyto kombinace by se proto neměly používat (viz bod 4.5). Pokud je použití antacid během léčby Tarcevou považováno za nezbytné, antacida by se měla podávat nejméně 4 hodiny před nebo 2 hodiny po podání denní dávky Tarcevy.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Erlotinib je silným inhibitorem CYP1A1, středně silným inhibitorem CYP3A4 a CYP2C8 a současně silným inhibitorem glukuronidace účinkem UGT1A *in vitro*.

Fyziologický dopad silné inhibice CYP1A1 je z důvodu velmi omezené exprese CYP1A1 v lidských tkáních nejasný.

Pokud byl erlotinib podáván současně s ciprofloxacinem, středně účinným inhibitorem CYP1A2, významně vrostla expozice [AUC] erlotinibem o 39 %, nebyly však zjištěny významné změny C_{max}. Podobně expozice aktivním metabolitem vzrostla asi o 60 % a C_{max} o 48 %. Klinická významnost tohoto zvýšení nebyla stanovena. Při kombinaci erlotinibu s ciprofloxacinem nebo silným inhibitorem CYP1A2 (např. fluvoxamin) je třeba postupovat se zvýšenou opatrností. Pokud se vyskytnou nežádoucí účinky erlotinibu, jeho dávka může být snížena.

Předchozí nebo současné podávání Tarcevy nevedlo ke změnám clearance prototypických substrátů CYP3A4 midazolamu a erythromycinu, ale vedlo ke snížení perorální biologické dostupnosti midazolamu až o 24 %. V další klinické studii bylo prokázáno, že při současném podávání neovlivňuje erlotinib farmakokinetiku paklitaxelu, který je substrátem CYP3A4/2C8. Významné interakce s clearancí jiných substrátů CYP3A4 jsou proto nepravděpodobné.

Inhibice glukuronidace může vyvolat interakce látek, které jsou substráty UGT1A1 a jsou metabolizovány výhradně touto cestou. U pacientů s nízkou expresí UGT1A1 nebo s geneticky podmíněnými poruchami glukuronidace (např. Gilbertova nemoc) může dojít ke zvýšení koncentrace bilirubinu v séru a musí být léčení se zvýšenou opatrností.

U lidí je erlotinib metabolizován v játrech jaterními cytochromy, zejména CYP3A4 a v menší míře CYP1A2. Mimojaterní metabolismus CYP3A4 ve střevě, CYP1A1 v plicích a CYP1B1 v nádorové tkáni rovněž teoreticky přispívá k metabolické clearance erlotinibu. Teoreticky může dojít k interakcím s účinnými látkami, které jsou metabolizovány pomocí těchto enzymů, eventuálně které jsou jejich inhibitory nebo induktory.

Silné inhibitory aktivity CYP3A4 snižují metabolismus erlotinibu a zvyšují jeho koncentrace v plazmě. V klinické studii, kdy byl podáván erlotinib společně s ketokonazolem (200 mg perorálně dvakrát denně po dobu 5 dní), který je silným inhibitorem CYP3A4, vedly ke zvýšení expozice erlotinibu (86 % AUC a 69 % C_{max}). Proto je třeba postupovat se zvýšenou opatrností při kombinování erlotinibu a silných CYP3A4 inhibitorů, např. azolových antifungálních látek (např. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol), proteázových inhibitorů, erytromycinu nebo klaritromycinu. V případě nutnosti je možné dávku erlotinibu snížit, zejména pokud dochází k projevům toxicity.

Silné induktory aktivity CYP3A4 zvyšují metabolismus erlotinibu a významně snižují koncentraci erlotinibu v plazmě. V klinické studii, kdy byl podáván erlotinib společně se silným induktorem CYP3A4 rifampicinem (600 mg perorálně jedenkrát denně po dobu 7 dnů), bylo zjištěno 69 % snížení mediánu AUC erlotinibu. Po současném podání rifampicinu a jednorázové dávky 450 mg Tarcevy činila průměrná expozice (AUC) vůči erlotinibu 57,5 % hodnoty naměřené po jednorázovém podání

150 mg Tarcevy bez současného podání rifampicinu. Je proto nutné se vyvarovat současného podání Tarcevy a induktorů CYP3A4. U nemocných, u kterých je nutná souběžná léčba Tarcevou a silnými induktory CYP3A4, jako je například rifampicin, je nutno zvážit zvýšení dávky Tarcevy na 300 mg při současném pečlivém sledování bezpečnosti (včetně sledování ledvinných a jaterních funkcí a elektrolytů v séru). V případě dobré tolerance po dobu delší než 2 týdny, může být zváženo zvýšení dávky na 450 mg při současném pečlivém sledování bezpečnosti. Ke snížení expozice erlotinibu může rovněž dojít s jinými induktory, např. s fenytoinem, karbamazepinem, s barbituráty nebo s přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*). Při kombinování těchto účinných látek s erlotinibem je třeba postupovat se zvýšenou opatrností. Měla by být zvážena alternativní léčba bez použití silných induktorů aktivity CYP3A4.

V klinických studiích bylo pozorováno zvýšení hodnot INR ("International Normalized Ratio") a krvácivé stavy včetně krvácení do gastrointestinálního traktu, které bylo v některých případech spojeno se současným podáváním warfarinu (viz bod 4.8) a s podáváním některých nesteroidních antirevmatik. U pacientů užívajících warfarin nebo jiné kumarinové deriváty by měly být pravidelně kontrolovány změny protrombinového času nebo INR.

Výsledky farmakokinetické interakční studie naznačují, že po podání Tarcevy dochází u kuřáků ve srovnání s nekuřáky k signifikantnímu snížení AUC_{inf} , 2,8x, C_{max} 1,5x a plazmatické koncentrace erlotinibu za 24 hodin 9x (viz bod 5.2). Proto je třeba pacientům, kteří nadále kouří, doporučit přestat s kouřením co možná nejdříve před zahájením léčby přípravkem Tarceva, jinak dojde k poklesu plazmatické koncentrace. Klinický efekt snížené expozice dosud nebyl formálně zhodnocen, ale je pravděpodobné, že je klinicky významný.

Erlotinib je substrátem pro P-glykoprotein, transportní protein přenášející účinné látky. Průnik účinných látek do mozku může být zvýšen při kombinaci s inhibitory P-glykoproteinu, např. s cyklosporinem nebo verapamilem. Význam této interakce na bezpečnost léku pro CNS nebyl dosud potvrzen. V těchto situacích je třeba postupovat se zvýšenou opatrností.

Pro erlotinib je charakteristická snížená rozpustnost při pH vyšším než 5. Přípravky, které ovlivňují pH v horní části trávicího traktu, tedy mohou ovlivnit rozpustnost erlotinibu a tím jeho biologickou dostupnost. Současné podání erlotinibu s inhibitory protonové pumpy omeprazole vedlo ke snížení expozice [AUC] erlotinibu o 46 % a maximální koncentrace [C_{max}] o 61 %. Nedošlo ke změně T_{max} nebo poločasu. Souběžné podávání Tarcevy s 300 mg ranitidinu, antagonisty H₂-receptorů, snížilo expozici erlotinibu [AUC] o 33 % a maximální koncentraci [C_{max}] o 54 %. Toto snížení expozice při současném podávání s takovými látkami pravděpodobně nelze kompenzovat zvýšením dávky Tarcevy. Pokud však byla Tarceva podávána střídavě 2 hodiny před nebo 10 hodin po ranitidinu v dávce 150 mg 2x denně, klesly expozice erlotinibu [AUC] jen o 15 % a maximální koncentrace [C_{max}] jen o 17 %. Účinek antacid na absorpci erlotinibu není znám, může však dojít ke zhoršení absorpce a tím ke snížení plazmatických hladin. V souhrnu, neměla by se užívat kombinace erlotinibu s inhibitory protonové pumpy. Pokud je použití antacid během léčby Tarcevou považováno za nezbytné, antacida by se měla podávat nejméně 4 hodiny před nebo 2 hodiny po podání denní dávky Tarcevy. Pokud je uvažováno použití ranitidinu, měl by být podáván střídavě, tedy Tarcevu je nutno podat nejméně 2 hodiny před nebo 10 hodin po podání ranitidinu.

Ve studii fáze Ib nebyl pozorován žádný signifikantní vliv gemcitabinu na farmakokinetiku erlotinibu ani signifikantní vliv erlotinibu na farmakokinetiku gemcitabinu.

Erlotinib zvyšuje koncentraci platiny. V klinické studii vedlo současné podávání erlotinibu, karboplatiny a paklitaxelu ke zvýšení celkové AUC_{0-48} platiny o 10,6%. Ačkoli je rozdíl statisticky významný, jeho velikost není považována za klinicky významnou. V klinické praxi se však mohou vyskytovat další faktory, které by mohly vést ke zvýšené expozici karboplatině, jako je například poškození ledvin. Nebyly pozorovány významné účinky karboplatiny a paklitaxelu na farmakokinetiku erlotinibu.

Kapecitabin může zvýšit koncentraci erlotinibu. Pokud byl erlotinib podáván současně s kapecitabinem, došlo ke statisticky významnému zvýšení AUC erlotinibu a hraničnímu zvýšení C_{max}

při porovnání s hodnotami zjištěnými v jiné studii při podávání samotného erlotinibu. Nebyly zaznamenány významné účinky erlotinibu na farmakokinetiku kapecitabinu.

4.6 Těhotenství a kojení

U těhotných žen nebyly prováděny žádné studie s erlotinibem. Studie u zvířat prokázaly určitou reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Pravděpodobná míra rizika u člověka není známa. Ženy v plodném věku musí být upozorněny, že při užívání přípravku nesmí dojít k otěhotnění. Během terapie a nejméně dva týdny po jejím ukončení je zapotřebí používat vhodné antikoncepční metody. V léčbě těhotných žen by mělo být pokračováno jen tehdy, jestliže možný prospěch z léčby pro matku převáží riziko pro plod.

Není známo, zda se erlotinib vylučuje do mateřského mléka. Kvůli možnému riziku pro kojence by ženám užívajícím přípravek Tarceva mělo být doporučeno během terapie nekojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící vliv přípravku na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly dosud provedeny; užívání erlotinibu však není spojeno se zhoršením mentálních schopností.

4.8 Nežádoucí účinky

Nemalobuněčný karcinom plic (přípravek Tarceva podáván samostatně):

V randomizované dvojité zaslepené studii (BR.21; přípravek Tarceva podáván jako léčba druhé linie) byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (ADR) vyrážka (75 %) a průjem (54 %). Většina těchto nežádoucích účinků byla stupně závažnosti 1/2 bez nutnosti lékařské intervence. Vyrážka a průjem stupně 3/4 se vyskytly u 9 % resp. 6 % pacientů léčených přípravkem Tarceva a každý z těchto nežádoucích účinků byl příčinou přerušení léčby u 1 % nemocných. Snížení dávky kvůli vyrážce a průjmu bylo třeba provést u 6 % resp. 1 % pacientů. Ve studii BR.21 byla zjištěn medián časového období do výskytu vyrážky 8 dní a medián časového období do výskytu průjmu 12 dní.

Obecně se kožní změny projevují jako mírná až středně těžká erytematózní nebo papulopustulární vyrážka, která se může objevit nebo zhoršit v oblastech vystavených slunci. U pacientů vystavených slunci je možno doporučit ochranný oděv nebo použití krémů chránících před sluncem (např. s minerálními filtry).

Nežádoucí příhody, které se u pacientů léčených v klíčové studii BR.21 přípravkem Tarceva vyskytly častěji (≥ 3 %) než ve skupině, jíž bylo podáváno placebo a jejichž výskyt byl zaznamenán nejméně u 10 % pacientů ve skupině léčené tímto přípravkem, jsou podle NCI-CTC ("National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria") shrnuty v Tabulce 1.

Tabulka 1: Velmi časté nežádoucí účinky zaznamenané ve studii BR.21

Stupeň dle NCI-CTC Termín preferovaný MedDRA	Jakýkoli stupeň	Erlotinib N = 485		Placebo N = 242		
		3	4	Jakýkoli stupeň	3	4
	%	%	%	%	%	%
Celkový počet pacientů s jakoukoli nežádoucí příhodou	99	40	22	96	36	22
<i>Infekce a infestace</i>						
Infekce*	24	4	0	15	2	0
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>						
Anorexie	52	8	1	38	5	<1

Stupeň dle NCI-CTC	Erlotinib N = 485			Placebo N = 242		
	Jakýkoli stupeň	3	4	Jakýkoli stupeň	3	4
Termín preferovaný MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Poruchy oka</i> Konjunktivitida	12	<1	0	2	<1	0
Keratokonjunktivitida sicca	12	0	0	3	0	0
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>						
Dyspnoe	41	17	11	35	15	11
Kašel	33	4	0	29	2	0
<i>Gastrointestinální poruchy</i>						
Průjem**	54	6	<1	18	<1	0
Nausea	33	3	0	24	2	0
Zvracení	23	2	<1	19	2	0
Stomatitida	17	<1	0	3	0	0
Bolest břicha	11	2	<1	7	1	<1
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>						
Vyrážka***	75	8	<1	17	0	0
Svědění	13	<1	0	5	0	0
Suchost kůže	12	0	0	4	0	0
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>						
Únava	52	14	4	45	16	4

* Závažné infekce (s neutropenií nebo bez neutropenie) zahrnovaly pneumonii, sepsi a celulitidu.

**Může vést k dehydrataci, hypokalémii a ledvinnému selhání.

***Vyrážka zahrnovala akneformní dermatitidu.

V další dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii fáze III BO18192 (SATURN) byl přípravek Tarceva podáván jako udržovací léčba po chemoterapii první linie. Do studie SATURN bylo zařazeno 889 pacientů s pokročilým rekurentním nebo metastazujícím nemalobuněčným plicním karcinomem následně po standardní chemoterapii první linie s platinou, přičemž v této studii nebyly zjištěny žádné nové signály týkající se bezpečnosti.

Nejčastějšími nežádoucími účinky pozorovanými u pacientů léčených ve studii BO18192 přípravkem Tarceva byly vyrážka (jakýkoli stupeň 49 %) a průjem (20 %). Tyto nežádoucí účinky většinou dosahovaly stupně 1/2 a byly zvládnutelné bez intervence. Vyrážka stupně 3 se vyskytla u 6 % pacientů, průjem stupně 3 u 2 % pacientů. Nebyly pozorovány vyrážka a průjem stupně 4. Vyrážka vedla k ukončení léčby přípravkem Tarceva u 1 % pacientů, průjem u <1 %. Modifikace dávky (přerušování léčby nebo snížení dávky) byly nutné u 8,3 % pacientů pro vyrážku a u 3 % pro průjem.

Zhoubný nádor pankreatu (přípravek Tarceva podáván současně s gemcitabinem):

Nejčastější nežádoucí účinky zjištěné v klíčové studii PA.3 u pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním pankreatu léčených přípravkem Tarceva 100 mg a gemcitabinem byly únava, vyrážka a průjem. V léčebné skupině, jíž byl podáván přípravek Tarceva a gemcitabin byly jak vyrážka, tak průjem stupně 3/4 hlášena u 5 % pacientů. Medián časového období do výskytu vyrážky a průjmu byl 10 resp. 15 dní. Výskyt vyrážky nebo průjmu vedl ke snížení dávky přípravku u 2 % pacientů a k přerušování léčby až u 1 % pacientů dostávajících přípravek Tarceva a gemcitabin.

Nežádoucí příhody, které se v rámci klíčové studie PA.3 vyskytly u pacientů léčených 100 mg přípravku Tarceva a gemcitabinem častěji (≥ 3 %) než ve skupině, jíž bylo podáváno placebo a gemcitabin, a jejichž výskyt byl zaznamenán nejméně u 10 % pacientů ve skupině léčené 100 mg

přípravku Tarceva a gemcitabinem, jsou s využitím kritérií NCI-CTC ("National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria") shrnuty v Tabulce 2.

Tabulka 2: Velmi časté nežádoucí účinky zaznamenané ve studii PA.3 (kohorta pacientů léčených dávkou 100 mg)

Stupeň dle NCI-CTC Termín preferovaný MedDRA	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
	Jakýkoli stupeň	3	4	Jakýkoli stupeň	3	4
Celkový počet pacientů udávajících jakoukoli nežádoucí příhodu	99	48	22	97	48	16
<i>Infekce a infestace</i>						
Infekce*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>						
Úbytek hmotnosti	39	2	0	29	<1	0
<i>Psychiatrické poruchy</i>						
Deprese	19	2	0	14	<1	0
<i>Poruchy nervového systému</i>						
Bolest hlavy	15	<1	0	10	0	0
Neuropatie	13	1	<1	10	<1	0
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>						
Kašel	16	0	0	11	0	0
<i>Gastrointestinální poruchy</i>						
Průjem**	48	5	<	36	2	0
Stomatitida	22	<1	0	12	0	0
Dyspepsie	17	<1	0	13	<1	0
Flatulence	13	0	0	9	<1	0
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>						
Vyrážka***	69	5	0	30	1	0
Alopecie	14	0	0	11	0	0
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>						
Pyrexie	36	3	0	30	4	0
Únava	73	14	2	70	13	2
Třesavka	12	0	0	9	0	0

* Závažné infekce (s neutropenií nebo bez neutropenie) zahrnovaly pneumonii, sepsi a celulitidu.

**Může vést k dehydrataci, hypokalémii a ledvinnému selhání.

***Vyrážka zahrnovala akneformní dermatitidu.

Další pozorování:

Vyhodnocení bezpečnosti přípravku Tarceva je založeno na datech od více než 1200 pacientů léčených nejméně jednou dávkou 150 mg přípravku Tarceva v monoterapii a více než 300 pacientů léčených přípravkem Tarceva v dávce 100 mg nebo 150 mg v kombinaci s gemcitabinem.

Následující termíny vyjadřují frekvenci výskytu nežádoucích účinků: velmi časté (>1/10); časté (>1/100, <1/10); méně časté (>1/1,000, <1/100); vzácné (>1/10,000, <1/1000); velmi vzácné (<1/10,000) včetně ojedinělých hlášených případů.

Následující nežádoucí účinky byly popsány jak u pacientů léčených přípravkem Tarceva podávaným samostatně, tak u pacientů, kterým byl podáván přípravek Tarceva současně s chemoterapií. Velmi časté nežádoucí účinky jsou shrnuty v Tabulkách 1 a 2, nežádoucí účinky léčiva spadající do dalších kategorií četnosti jsou shrnuty níže.

Gastrointestinální poruchy:

Časté: Krvácení do zažívacího traktu. V klinických studiích byly popsány časté případy krvácení do zažívacího traktu, někdy spojené se současným podáváním warfarinu (viz také bod 4.5) nebo se současným podáváním nesteroidních antirevmatik (NSAID).

Méně časté Gastrointestinální perforace

Poruchy kůže a podkoží:

Časté: Alopecie

Časté (PA.3): Suchost kůže.

Časté: Paronychie.

Méně časté Hirsutismus, změny obočí a lámavost a ztráta nehtů.

Méně časté Mírné kožní změny, jako hyperpigmentace

Velmi vzácně Případy podezření na Stevens-Johnsonův syndrom / toxickou epidermální nekrolýzu, které v některých případech byly fatální.

Poruchy jater a žlučových cest:

Velmi časté (PA.3)

Časté (BR.21): Abnormální funkční jaterní testy (zvýšení alanin aminotransferázy [ALT], aspartát aminotransferázy [AST], bilirubinu). Tyto poruchy byly obvykle mírné až středně závažné a vyskytovaly se přechodně nebo v souvislosti s metastázami do jater.

Vzácné: Vzácně byly během podávání Tarcevy hlášeny případy jaterního selhání (včetně fatálního). Přitěžujícími faktory byly preexistující jaterní onemocnění nebo souběžná hepatotoxická léčba (viz bod 4.4).

Oční poruchy:

Časté: Keratitida.

Časté: Konjunktivitida ve studii PA.3.

Méně časté: Změny řas (včetně vrůstání řas, nadměrného růstu a zesílení řas).

Velmi vzácné: Ulcerace a perforace rohovky.

Poruchy kůže a podkoží:

Časté: Alopecie.

Časté (PA.3): Suchost kůže.

Časté: Paronychie.

Méně časté Hirsutismus, změny řas/obochí a lámavost a ztráta nehtů.

Poruchy jater a žlučových cest:

Velmi časté (v PA3)

Časté(BR21): Abnormální funkční jaterní testy (zvýšení alanin aminotransferázy [ALT], aspartát aminotransferázy [AST], bilirubinu). Tyto poruchy byly obvykle mírné až středně závažné a vyskytovaly se přechodně nebo v souvislosti s metastázami do jater.

Vzácné: Vzácně byly během podávání Tarcevy hlášeny případy jaterního selhání (včetně fatálního). Přitěžujícími faktory byly preexistující jaterní onemocnění nebo souběžná hepatotoxická léčba (viz bod 4.4).

Oční poruchy:

Časté: Keratitida.

Časté: Konjunktivitida ve studii PA3.

Velmi vzácné: Velmi vzácně byly u nemocných léčených Tarcevou hlášeny korneální ulcerace jako komplikace zánětu sliznic a kůže.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Časté: Epistaxe.

Méně časté: Intersticiální nemoc plic s vážným až fatálním průběhem u pacientů léčených přípravkem Tarceva z důvodu nemalobuněčného karcinomu plic nebo jiných pokročilých solidních nádorů (viz bod 4.4).

4.9 Předávkování

Přípravek Tarceva je snášen při podávání v jednotlivých dávkách perorálně až do 1000 mg erlotinibu u zdravých jedinců a až do 1600 mg u pacientů s nádorovým onemocněním. Opakované podávání jednotlivých dávek 200 mg přípravku dvakrát denně bylo u zdravých jedinců po několika dnech tolerováno hůře. Podle údajů z těchto klinických studií se při dávkování vyšším než je doporučená dávka mohou vyskytnout vážné nežádoucí účinky, např. průjem, vyrážka a pravděpodobně též může dojít ke zvýšení aktivity jaterních aminotransferáz. V případě podezření na předávkování je třeba přestat s podáváním přípravku Tarceva a zahájit symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: protinádorová látka, ATC kód: L01XE03

Erlotinib je inhibítorem tyrozinkinázy receptoru pro epidermální růstový faktor / receptoru pro lidský epidermální růstový faktor typu 1 (EGFR, rovněž známý jako HER1. Erlotinib silně inhibuje intracelulární fosforylaci EGFR, který je exprimován na povrchu normálních i nádorových buněk. V neklinických modelech navozuje inhibice fosfotyrozinu EGFR zastavení vývoje buněk a/nebo jejich smrt.

Nemalobuněčný karcinom plic (přípravek Tarceva podáván samostatně):

Udržovací léčba po chemoterapii první linie:

Účinnost a bezpečnost přípravku Tarceva v udržovací léčbě po chemoterapii první linie u pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem byly prokázány v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (BO18192, SATURN). Do této studie bylo zařazeno 889 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným plicním karcinomem, který neprogredoval po 4 cyklech chemoterapie s platinovým dubletem. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě přípravkem Tarceva 150 mg nebo k podávání placeba perorálně jednou denně až do progresu nemoci. Primárním cílovým parametrem studie bylo přežití bez progresu (PFS) u všech pacientů a u pacientů s nádory s imunohistochemickou (IHC) pozitivitou EGFR. Vstupní demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění byly mezi oběma léčebnými rameny dobře vyvážené. Do studie nebyli zařazeni pacienti se stavem výkonnosti (PS) >1 dle ECOG nebo s významnou jaterní či ledvinnou komorbiditou.

- *Výsledky – populace všech zařazených pacientů (intent-to-treat, „ITT“):*

Primární analýza doby přežití bez progresu u všech pacientů (n=889) ukázala, že poměr rizik (HR) přežití bez progresu byl při srovnání skupiny s přípravkem Tarceva oproti skupině s placebem 0,71 (95% interval spolehlivosti, 0,62 až 0,82; p<0,0001). Průměrná doba přežití byla 22,4 týdne ve skupině s přípravkem Tarceva oproti 16,0 týdne ve skupině s placebem. Výsledky přežití bez progresu byly potvrzeny při nezávislém hodnocení snímků. Data o kvalitě života neukazují na negativní vliv erlotinibu ve srovnání s placebem.

U koprímárně hodnocené populace pacientů s nádory IHC pozitivitou EGFR (n=621), byl poměr rizik přežití bez progresu 0,69 (95% interval spolehlivosti, 0,58 až 0,82; p<0,0001). Střední doba přežití bez

progrese byla 22,8 týdne ve skupině s přípravkem Tarceva (rozmezí 0,1 až 78,9 týdne) ve srovnání se 16,2 týdne ve skupině s placebem (rozmezí 0,1 až 88,1 týdne). Procento pacientů bez progrese po 6 měsících bylo v rameni s Tarcevou 27 % a v rameni s placebem 16 %.

Druhotným cílovým parametrem bylo celkové přežití. Poměr rizik byl 0,81 (95% interval spolehlivosti, 0,70 až 0,95; $p=0,0088$). Medián doby celkového přežití byl 12,0 měsíců v rameni s Tarcevou oproti 11,0 měsícům v rameni s placebem.

Největší přínos byl zaznamenán u pacientů s aktivujícími mutacemi EGFR ($n=49$, poměr rizik přežití bez progrese 0,10, 95% interval spolehlivosti, 0,04 až 0,25; $p<0,0001$). U pacientů s nádory s „divokým“ typem EGFR ($n=388$) byl poměr rizik přežití bez progrese 0,78 (95% interval spolehlivosti, 0,63 až 0,96; $p=0,0185$) a poměr rizik celkového přežití byl 0,77 (95% interval spolehlivosti, 0,61 až 0,94; $p=0,0243$).

Pacienti se stabilizací onemocnění po chemoterapii:

U pacientů se stabilizací onemocnění po chemoterapii ($n=487$) byl poměr rizik přežití bez progrese 0,68 (95% interval spolehlivosti, 0,56 až 0,83; $p<0,0001$, medián 12,1 týdne ve skupině s přípravkem Tarceva a 11,3 týdne ve skupině s placebem) a poměr rizik celkového přežití 0,72 (95% interval spolehlivosti, 0,59 až 0,89; $p=0,0019$, medián 11,9 měsíce ve skupině s přípravkem Tarceva a 9,6 měsíce ve skupině s placebem).

Vliv na celkové přežití byl hodnocen v různých podskupinách pacientů se stabilizací onemocnění léčených přípravkem Tarceva. Nebyl pozorován kvalitativní rozdíl mezi pacienty s dlaždicobuněčným karcinomem (poměr rizik 0,67, 95% interval spolehlivosti, 0,48 až 0,92) a nedlaždicobuněčným karcinomem (poměr rizik 0,76, 95% interval spolehlivosti, 0,59 až 1,00) a mezi pacienty s aktivujícími mutacemi EGFR (poměr rizik 0,48, 95% interval spolehlivosti, 0,14 až 1,62) a pacienty bez aktivujících mutací EGFR (poměr rizik 0,65, 95% interval spolehlivosti, 0,48 až 0,87).

Léčba po selhání nejméně jednoho předchozího režimu chemoterapie:

Účinnost a bezpečnost přípravku Tarceva jako léčby druhé/třetí linie byla stanovena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii (BR.21) u 731 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic po selhání alespoň jednoho režimu chemoterapie. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 do skupiny, jíž byl perorálně podáván přípravek Tarceva v dávce 150 mg jednou denně a do skupiny, jíž bylo podáváno placebo. Výstupy studie zahrnovaly: celkovou dobu přežití, dobu přežití bez zámečků progrese choroby (PFS), celkovou četnost odpovědí, délku trvání odpovědi, čas do zhoršení příznaků spojených s nádorem plic (kašel, dyspnoe a bolest) a bezpečnost. Primárním koncovým výstupem studie byla doba přežití.

Demografické charakteristiky mezi oběma léčebnými skupinami byly dobře vyvážené. Přibližně dvě třetiny pacientů byli muži, přibližně jedna třetina pacientů měla výchozí status stupně 2 dle ECOG a 9 % mělo výchozí status stupně 3. Ve skupinách léčených přípravkem Tarceva a placebem bylo 93 % resp. 92 % všech pacientů v předchozí době léčeno platinou a 36 % resp. 37 % všech pacientů prodělalo předchozí terapii taxanem.

Dosažený poměr rizika (HR) úmrtí ve skupině léčené přípravkem Tarceva ve vztahu ke skupině, jíž bylo podáváno placebo, byl 0,73 (95% CI, 0,60 až 0,87) ($p=0,001$). Procentuální zastoupení pacientů s dobou přežití 12 měsíců bylo 31,2 % ve skupině léčené přípravkem Tarceva resp. 21,5 % ve skupině, jíž bylo podáváno placebo. Medián celkové doby přežití ve skupině léčené přípravkem Tarceva byl 6,7 měsíce (95% CI, 5,5 až 7,8 měsíce) při srovnání se 4,7 měsíce (95% CI, 4,1 až 6,3 měsíce) ve skupině, jíž bylo podáváno placebo.

U různých podskupin pacientů byl zkoumán účinek přípravku na celkové přežití. Účinek přípravku Tarceva na celkové přežití byl obdobný u pacientů, kteří měli výchozí status stupně 2-3 (dle ECOG) (HR 0,77, CI 0,6-1,0) nebo 0-1 (HR = 0,73, 0,6-0,9), u mužů (HR = 0,76, CI 0,6-0,9) i žen (HR = 0,80, CI 0,6-1,1), u pacientů mladších 65 let (HR = 0,75, CI 0,6-0,9) nebo starších pacientů (HR = 0,79, CI 0,6-1,0), u pacientů s jedním předchozím léčebným režimem (HR = 0,76, CI 0,6-1,0)

nebo více než jedním předchozím léčebným režimem (HR = 0,75, CI 0,6-1,0), u populace kavkazského typu (HR = 0,79, CI 0,6-1,0) nebo asijského typu (HR = 0,61, CI 0,4-1,0), u pacientů s adenokarcinomem (HR = 0,71, CI 0,6-0,9) nebo spinocelulárním karcinomem (HR = 0,67, CI 0,5-0,9), ne však u pacientů s jinými histologickými nálezy (HR 1,04, CI 0,7-1,5), pacientů ve stádiu choroby IV při stanovení diagnózy (HR = 0,92, CI 0,7-1,2) nebo ve stádiu nižším než stádium IV (HR = 0,65, CI 0,5-0,8). U pacientů, kteří nikdy nekouřili, byla léčba erlotinibem mnohem přínosnější (přežití HR = 0,42, CI 0,28-0,64) v porovnání s kuřáky nebo s pacienty, kteří již kouřit přestali (HR = 0,87, CI 0,71-1,05).

Ze 45 % pacientů se známou expresí EGFR byly hodnoty poměru rizik 0,68 (CI 0,49-0,94) u pacientů s nádory s EGFR-pozitivitou a 0,93 (CI 0,63-1,36) u pacientů s nádory s EGFR-negativitou (určeno imunohistochemicky použitím soupravy pharmDx ke stanovení EGFR, přičemž vzorek byl považován za EGFR negativní při označení méně než 10 % nádorových buněk). U zbývajících 55 % pacientů, u kterých nebyla exprese EGFR známa, byla hodnota poměru rizik 0,77 (CI 0,61-0,98).

Medián doby bez známek progresu onemocnění (PFS) ve skupině léčené přípravkem Tarceva byl 9,7 týdne (95% CI, 9,4 až 12,4 týdne) ve srovnání s 8 týdny ve skupině, jíž bylo podáváno placebo (95% CI, 7,9 až 8,1 týdne).

Objektivní odpověď na léčbu podle kritérií RECIST byla ve skupině léčené přípravkem Tarceva 8,9 % (95% CI, 6,4 až 12,0).

Prvních 330 pacientů bylo hodnoceno centrálně (léčebná odpověď 6,2 %), 401 pacientů bylo hodnoceno zkoušejícími (léčebná odpověď 11,2 %).

Medián doby trvání odpovědi byl 34,3 týdne, v rozmezí hodnot od 9,7 týdne do 57,6 týdne a vyšších. Podíl pacientů, u nichž byla nastolena kompletní léčebná odpověď, částečná léčebná odpověď nebo stabilizace choroby, byl ve skupině léčené přípravkem Tarceva 44,0 % resp. 27,5 % ve skupině s placebem (p=0,004).

Prospěšný vliv léčby přípravkem Tarceva na dobu přežití byl rovněž pozorován u pacientů, u nichž nebylo dosaženo objektivní odpovědi na nádor (dle kritérií RECIST). Tuto skutečnost dokládá poměr rizik úmrtí 0,82 (95 % CI, 0,68 až 0,99) dosažený u pacientů, kde nejlepší odpovědí byla stabilní fáze choroby nebo progresu onemocnění.

Podávání přípravku Tarceva vedlo ke zlepšení příznaků ve smyslu signifikantně prodloužené doby do zhoršení kašle, dyspnoe a bolesti oproti placebu.

Zhoubný nádor pankreatu (ve studii PA.3 byl přípravek Tarceva podáván současně s gemcitabinem):

Účinnost a bezpečnost přípravku Tarceva v kombinaci s gemcitabinem jako léčby první linie byla stanovena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii u pacientů s lokálně pokročilým, neresekovatelným nebo metastazujícím nádorem pankreatu. Pacienti byli randomizováni k podávání přípravku Tarceva nebo placeba v kontinuálním režimu se souběžným intravenózním podáváním gemcitabinu (1000 mg/m², cyklus 1 – v den 1, 8, 15, 22, 29, 36 a 43 osmitýdenního cyklu; cyklus 2 a následující cykly – ve dnech 1, 8 a 15 čtyřtýdenního cyklu [schválené dávkování a harmonogram pro zhoubný nádor pankreatu viz SPC pro gemcitabin]). Přípravek Tarceva nebo placebo byly podávány perorálně jednou denně, dokud nedošlo k progresi onemocnění nebo k nepříjemným projevům toxicity. Primárním cílovým parametrem studie byla doba přežití.

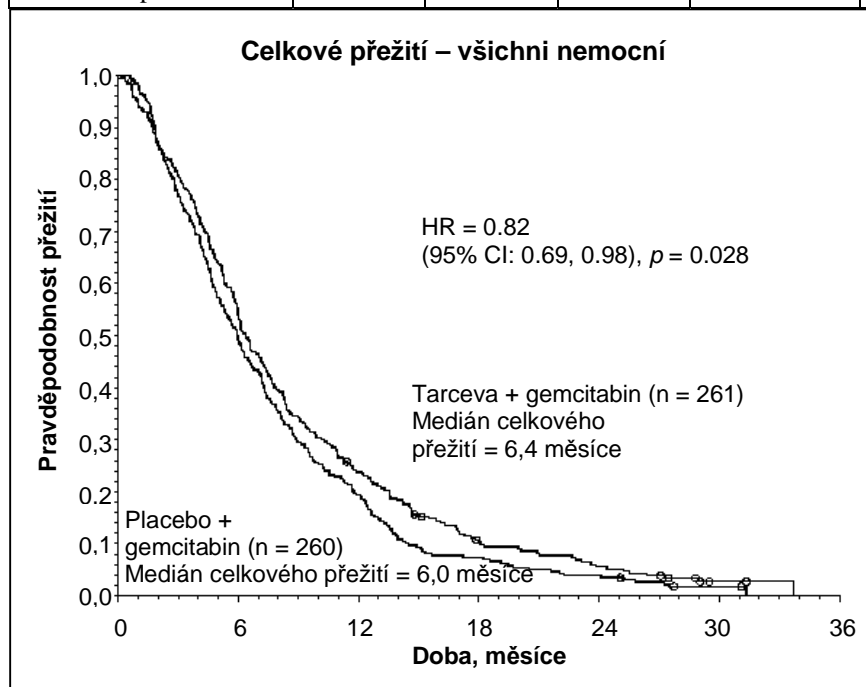
Pacienti dvou srovnávaných skupin, dostávající 100 mg přípravku Tarceva a gemcitabin nebo placebo a gemcitabin, vykazovali obdobné výchozí demografické vlastnosti a charakteristiku onemocnění, s výjimkou mírně vyššího zastoupení žen ve skupině léčené přípravkem Tarceva a gemcitabinem oproti skupině, jíž bylo podáváno placebo a gemcitabin:

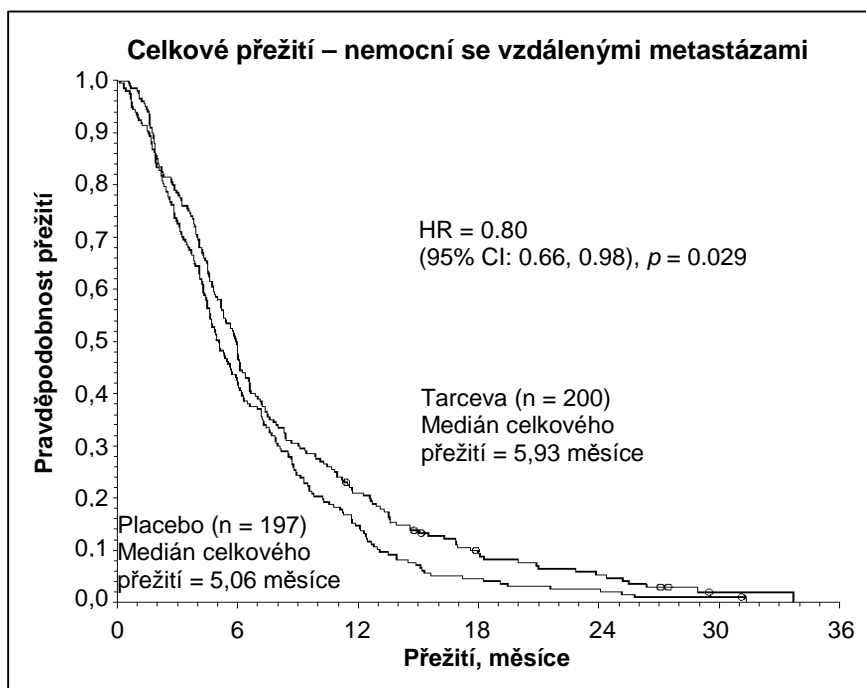
Vstupní charakteristiky	Tarceva	Placebo
Ženy	51 %	44 %

Stav tělesné výkonnosti (ECOG PS) = 0	31 %	32 %
Stav tělesné výkonnosti (ECOG PS) = 1	51 %	51 %
Stav tělesné výkonnosti (ECOG PS) = 2	17 %	17 %
Metastatické onemocnění	77 %	76 %

Přežití bylo hodnoceno u všech registrovaných nemocných („intent-to-treat“ analýza) na základě údajů získaných během následného sledování. Výsledky jsou uvedeny v tabulce (výsledky skupiny s metastatickým onemocněním a s lokálně pokročilým onemocněním jsou odvozeny z analýzy podskupin).

Proměnná	Tarceva (měsíce)	Placebo (měsíce)	rozdíl (měsíce)	CI rozdílu	HR	CI HR	P
Celková populace							
Střední doba celkového přežití	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Průměrná doba celkového přežití	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Nemocní s metastatickým onemocněním							
Střední doba celkového přežití	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Průměrná doba celkového přežití	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Nemocní s lokálně pokročilým onemocněním							
Střední doba celkového přežití	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Průměrná doba celkového přežití	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			





Retrospektivní analýza ukazuje, že nemocným s příznivým klinickým stavem při vstupu do studie (nízká intenzita bolesti, dobrá kvalita života a dobrá tělesná kondice) může být léčba přípravkem Tarceva více prospěšná. Pro prospěšnost léčby je většinou určujícím faktorem nízké skóre intenzity bolesti.

Retrospektivní analýza ukazuje, že pacienti, kterým je podávána Tarceva a u kterých se objevila vyrážka, měli delší dobu celkového přežití než nemocní bez projevů kožní vyrážky (střední doba celkového přežití 7,2 měsíce versus 5 měsíců, poměr rizik úmrtí 0,61). U 90 % pacientů došlo k výskytu vyrážky během prvních 44 dnů léčby přípravkem Tarceva, střední doba do výskytu vyrážky byla 10 dní.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce: Po perorálním podání jsou maximální hladiny erlotinibu v plazmě dosahovány přibližně po 4 hodinách od užití. Ve studii prováděné u zdravých dobrovolníků byl získán odhad absolutní biologické dostupnosti 59 %. Po perorálním podání dávky může být expozice zvýšena požitím jídla.

Distribuce: Erlotinib má zdánlivý průměrný distribuční objem 232 l a je distribuován do lidských nádorových tkání. Ve studii u 4 pacientů (3 pacienti s diagnózou nemalobuněčného karcinomu plic [NSCLC] a jeden pacient s nádorem hrtanu), kterým bylo perorálně podáváno 150 mg přípravku Tarceva jednou denně, byla ve vzorcích nádorové tkáně chirurgicky vyjmuté 9. den léčby nalezena koncentrace erlotinibu v průměru 1185 ng/g tkáně. Tento údaj odpovídá celkovému průměru 63 % (rozmezí 5-161 %) maximální koncentrace v plazmě pozorované ve stabilním stavu. Primární aktivní metabolity se v nádoru vyskytovaly v průměrných koncentracích 160 ng/g tkáně, což odpovídá celkovému průměru 113 % (rozmezí 88-130 %) maximální koncentrace v plazmě pozorované ve stabilním stavu. Vazba na plazmatické proteiny je přibližně 95 %. Erlotinib se váže na sérový albumin a alfa-1 kyselý glykoprotein (AAG).

Metabolismus: Erlotinib je u lidí metabolizován v játrech pomocí jaterních cytochromů, zejména CYP3A4 a v menší míře také CYP1A2. Mimosjaterní metabolismus CYP3A4 ve střevu, CYP1A1 v plicích a 1B1 v nádorové tkáni se potenciálně podílí na metabolické clearance erlotinibu.

Byly identifikovány tři hlavní metabolické dráhy: 1) O-demetylace postranního řetězce nebo obou řetězců následovaná oxidací na karboxylové kyseliny; 2) oxidace acetylenové části molekuly následovaná hydrolýzou na aryl karboxylové kyseliny a 3) aromatická hydroxylace na fenylu a acetylenové části molekuly. V neklinických stanoveních *in vitro* a na modelech nádorů *in vivo* bylo

prokázáno, že primární metabolity erlotinibu OSI-420 a OSI-413 vznikající O-demetylací na postranních řetězcích mají potenci srovnatelnou s erlotinibem. Jsou přítomné v plazmě v koncentraci odpovídající <10 % erlotinibu a mají podobnou farmakokinetiku jako erlotinib.

Eliminace: Erlotinib je vylučován ve formě metabolitů ve stolici (>90 %), přičemž v ledvinách se z perorálně podané dávky eliminuje pouze malé množství (přibližně 9 %). Méně než 2 % orálně podané dávky je vyloučeno ve formě původní látky. Farmakokinetické populační analýzy, které byly prováděny u 591 pacientů léčených přípravkem Tarceva, ukázaly průměrnou zdánlivou clearance 4,47 l/hod a medián poločasu eliminace 36,2 hodiny. Proto je možno očekávat dosažení stabilní plazmatické koncentrace přibližně po 7 až 8 dnech.

Farmakokinetika ve vybraných populacích:

Na základě populačních farmakokinetických analýz nebyl zaznamenán žádný klinický statisticky významný vztah mezi předpokládanou zdánlivou clearance a věkem, hmotností, pohlavím a etnickou příslušností pacienta. Faktory, které korelovaly s farmakokinetikou erlotinibu, byly: celková koncentrace bilirubinu v séru pacienta, AAG a kouření v současné době. Zvýšené koncentrace bilirubinu v séru a koncentrace AAG byly spojeny s nižší rychlostí clearance erlotinibu. Klinický význam těchto rozdílů je nejasný. U kuřáků však byla vyšší clearance erlotinibu. Tato skutečnost byla potvrzena ve farmakokinetické studii srovnávající zdravé nekuřáky a zdravé kuřáky cigaret, kterým byla perorálně podána jednorázová dávka 150 mg erlotinibu. Hodnota geometrického průměru C_{max} byla 1056 ng/ml u nekuřáků a 689 ng/ml u kuřáků, což je u kuřáků průměrně 65,2 % hodnoty nalezené u nekuřáků (95 % CI: 44,3 až 95,9, $p = 0,031$). Geometrický průměr AUC_{0-inf} byl 18726 ng•h/ml u nekuřáků a 6718 ng•h/ml u kuřáků, tedy průměrně 35,9 % hodnoty u nekuřáků (95 % CI: 23,7 až 54,3, $p < 0,0001$). Geometrický průměr C_{24h} byl 288 ng/ml u nekuřáků a 34,8 ng/ml u kuřáků, což je 12,1 % hodnoty u nekuřáků (95 % CI: 4,82 až 30,2, $p = 0,0001$).

V klíčové studii fáze III byla minimální plazmatická koncentrace erlotinibu v ustáleném stavu, které bylo dosaženo u stávajících kuřáků 0,65 µg/ml ($n=16$), což bylo přibližně 2x méně než u bývalých kuřáků či nemocných, kteří nikdy nekouřili (1,28 µg/ml, $n=108$). Tento účinek byl doprovázen 24% zvýšením zjevné plazmatické clearance erlotinibu. Ve studii fáze I s eskalací dávky u nemocných s nemalobuněčným plicním karcinomem (NSCLC), kteří byli stávajícími kuřáky, ukázaly farmakokinetické analýzy v ustáleném stavu proporcionální vzestup expozice erlotinibu pokud byla dávka Tarcevy zvýšena ze 150 mg na maximální tolerovanou dávku 300 mg. Minimální plazmatická koncentrace v ustáleném stavu dosáhla u kuřáků při dávce 300 mg hodnoty 1,22 µg/ml ($n=17$).

Na základě výsledků těchto farmakokinetických studií je třeba doporučit kuřákům přestat s kouřením v době léčby přípravkem Tarceva, jinak může dojít ke snížení plazmatických hladin přípravku.

Na základě populačních farmakokinetických analýz se zdá, že v přítomnosti opioidů se expozice erlotinibu zvyšuje přibližně o 11 %.

Druhá studie populační farmakokinetiky byla provedena s využitím údajů o léčbě erlotinibem u 204 pacientů se zhoubným nádorem pankreatu, kterým byl podáván erlotinib a gemcitabin. Tato analýza ukázala, že proměnné ovlivňující clearance erlotinibu ve studii u pacientů se zhoubným nádorem pankreatu byly velmi podobné proměnným v předchozí farmakokinetické analýze jednotlivého léčiva. Nebyly identifikovány žádné nové účinky těchto proměnných. Současné podávání gemcitabinu nemělo na plazmatickou clearance erlotinibu žádný vliv.

U pediatrických nebo starších pacientů nebyly dosud provedeny žádné specifické studie.

Porucha funkce jater: Erlotinib je primárně zpracováván v játrech. U nemocných se solidními nádory a střední poruchou funkce jater (skóre Child-Pugh 7-9) dosáhly geometrický průměr AUC_{0-t} erlotinibu 27 000 ng•h/ml a C_{max} 805 ng/ml ve srovnání s 29 300 ng•h/ml a 1 090 ng/ml u nemocných s přiměřenou funkcí jater, včetně nemocných s primárním jaterním nádorem nebo jaterními metastázami. Ačkoli hodnota C_{max} byla u nemocných se střední poruchou funkce jater statisticky významně nižší, není tento rozdíl považován za klinicky významný. Nejsou k dispozici údaje týkající

se vlivu těžké jaterní dysfunkce na farmakokinetiku erlotinibu. Farmakokinetické populační analýzy prokázaly spojitost mezi zvýšenou koncentrací celkového bilirubinu v séru a nižší rychlostí clearance erlotinibu.

Porucha funkce ledvin: Erlotinib a jeho metabolity nejsou signifikantně vylučovány ledvinami, do moči se vyloučí méně než 9 % jednotlivé dávky. Ve farmakokinetických populačních analýzách nebyl pozorován žádný statisticky významný vztah mezi clearance erlotinibu a clearance kreatininu, ale nejsou dostupná data pro pacienty s clearance kreatininu menší než 15 ml/min.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky chronického podávání pozorované u nejméně jednoho živočišného druhu nebo alespoň v jedné studii zahrnovaly: postižení rohovky (atrofie, ulcerace), kůže (degenerace a zánět folikulů, zčervenání a alopecie), vaječnicků (atrofie), jater (jaterní nekróza), ledvin (papilární nekróza a tubulární dilatace) a gastrointestinálního traktu (prodloužená doba vyprázdnění žaludku a průjem). Parametry červených krvinek byly sníženy a počet bílých krvinek, především neutrofilů, se zvýšil. V souvislosti s léčbou se projevilo zvýšení ALT, AST a bilirubinu. Tyto nálezy byly zaznamenány při nižších než klinicky významných expozicích.

Vzhledem k mechanismu účinku má erlotinib teratogenní potenciál. Údaje získané v reprodukčních toxikologických testech prováděných u potkanů a králíků při podávání dávek blížících se maximu tolerovaných dávek a/nebo dávce toxické pro matku potvrdily jeho reprodukční (embryotoxicita u potkanů, resorpce embrya a toxicita pro plod u králíků) a vývojovou (omezení růstu potomstva a přežívání u potkanů) toxicitu, avšak bez teratogenních účinků a bez ovlivnění fertility. Tyto nálezy byly zaznamenány při klinicky relevantních expozicích.

Erlotinib byl konvenčními testy ve studiích genotoxicity vyhodnocen jako negativní. Studie kancerogenity nebyly prováděny.

U potkanů byla po UV iradiaci pozorována mírná fototoxická kožní reakce.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy

Mikrokrytalická celulóza (E460)

Sodná sůl karboxymetyškrobu typu A

Natrium-lauryl-sulfát

Magnesium stearát (E470 b)

Potah tablety:

Hydroxypropylcelulóza (E463)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol

Hypromelosa (E464)

Hnědý tiskařský inkoust:

Šelak (E904)

Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Blistr z PVC potažený hliníkovou fólií, který obsahuje 30 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/05/311/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

19. září 2005

10. DATUM REVIZE TEXTU

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Německo

B. PODMÍNKY REGISTRACE

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neuplatňuje se.

- **DALŠÍ PODMÍNKY**

Plán řízení rizik

Držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje, že uskuteční studie a další činnosti v oblasti farmakovigilance podrobně uvedené v plánu farmakovigilance, tak jak byly schváleny ve verzi 1.1 plánu řízení rizik (RMP) uvedeného v modulu 1.8.2. schválené registrace, a v příštích aktualizacích plánu řízení rizik schválených Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP).

V souladu s pokynem Výboru pro humánní léčivé přípravky k systémům řízení rizik pro humánní léčivé přípravky má být aktualizovaný plán řízení rizik předložen současně s příští periodicky aktualizovanou zprávou o bezpečnosti (PSUR).

Dále má být aktualizovaný plán řízení rizik předložen:

- Jestliže byly obdrženy nové informace, která mohou mít dopad na současné specifikace bezpečnosti, farmakovigilanční plán nebo činnosti k minimalizaci rizik
- Do 60 dní po dosažení důležitého milníku (týkajícího se farmakovigilance nebo minimalizace rizika)
- Na žádost EMEA.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tarceva 25 mg potahované tablety
Erlotinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 25 mg erlotinibu (ve formě erlotinib hydrochloridu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktosy. Další informace najdete v příbalovém letáku.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím čtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/05/311/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

tarceva 25 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tarceva 25 mg potahované tablety
Erlotinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Roche Registration Ltd.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU NEBO NA VNITŘNÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tarceva 100 mg potahované tablety
Erlotinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 100 mg erlotinibu (ve formě erlotinib hydrochloridu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktosy. Další informace najdete v příbalovém letáku.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím čtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/05/311/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

tarceva 100 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tarceva 100 mg potahované tablety
Erlotinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Roche Registration Ltd.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A NA VNITŘNÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tarceva 150 mg potahované tablety
Erlotinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 150 mg erlotinibu (ve formě erlotinib hydrochloridu).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktosy. Další informace najdete v příbalovém letáku.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím čtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/05/311/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

tarceva 150 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tarceva 150 mg potahované tablety
Erlotinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Roche Registration Ltd.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE:INFORMACE PRO UŽIVATELE

Tarceva 25 mg potahované tablety
Tarceva 100 mg potahované tablety
Tarceva 150 mg potahované tablety
Erlotinibum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je přípravek Tarceva a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tarceva užívat
3. Jak se přípravek Tarceva užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tarceva uchovávat
6. Další informace

1. CO JE PŘÍPRAVEK TARCEVA A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Tarceva je léčivý přípravek určený k léčbě nádorových onemocnění tím, že zabraňuje aktivitě proteinu, který se nazývá receptor pro epidermální růstový faktor. Je známo, že se tento protein podílí na vývoji a šíření nádorových buněk.

Tento přípravek Vám může být předepsán, pokud trpíte pokročilým stádiem nemalobuněčného karcinomu plic. Může být předepsán pokud se po úvodní chemoterapii vaše onemocnění významněji nezměnilo nebo pokud se Vaši nemoc nepodařilo pomocí chemoterapie zastavit .

Tento přípravek Vám rovněž může být předepsán v kombinaci s dalším přípravkem zvaným gemcitabin, pokud trpíte metastazujícím zhoubným nádorem slinivky břišní.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK TARCEVA UŽÍVAT

Neužívejte přípravek Tarceva:

- jestliže jste alergický(á) (přecitlivělý(á)) na erlotinib nebo na jakoukoli složku přípravku Tarceva.

Zvláštní opatrnosti při použití přípravku Tarceva je zapotřebí:

- jestliže užíváte jiné léky, které mohou zvyšovat nebo snižovat množství erlotinibu v krvi (antifungální látky jako ketokonazol, inhibitory proteáz, erytromycin, klaritromycin, fenytoin, karbamazepin, barbituráty, rifampicin, ciprofloxacin, omeprazol, ranitidin nebo přípravky obsahující třezalku tečkovanou). V některých případech mohou tyto látky snižovat účinnost nebo zvyšovat nežádoucí účinky přípravku Tarceva a Váš lékař může v případě nutnosti upravit Vaši léčbu. Lékař Vás také během terapie přípravkem Tarceva může léčit jinými než výše uvedenými léky.

- pokud užíváte léky omezující tvorbu krevních destiček (např. warfarin nebo jiné deriváty kumarinu), protože Tarceva může zvyšovat riziko krvácení a Váš lékař bude muset pravidelně kontrolovat Váš stav pomocí krevních testů.

Viz též níže „Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky“.

Kdy je třeba kontaktovat lékaře:

- jestliže máte náhlé dýchací obtíže spojené s kašlem nebo horečkou, protože lékař Vám může předepsat jinou potřebnou léčbu a léčbu přípravkem Tarceva ukončit;
- jestliže máte průjem, může být zapotřebí protiprůjmová léčba (například loperamid);
- okamžitě, v případě vážného nebo přetrvávajícího průjmu, nevolnosti, ztráty chuti k jídlu nebo zvracení může lékař v případě nutnosti Vaši léčbu přípravkem Tarceva přerušit a zvážit nutnost léčby v nemocnici;
- pokud máte silné bolesti břicha, těžké puchýře nebo olupování kůže, akutní nebo zhoršující se oční obtíže (jako například bolest oka). Lékař možná bude muset léčbu přerušit nebo ukončit .

Viz též bod 4 „Možné nežádoucí účinky“.

Není známo, zda má přípravek Tarceva jiné účinky, pokud Vaše játra nebo ledviny nefungují normálně. Při závažných onemocněních jater nebo ledvin se léčba tímto přípravkem nedoporučuje. Jestliže trpíte poruchou glukuronidace jako je např. Gilbertův syndrom, musí Váš lékař při Vaší léčbě postupovat se zvýšenou opatrností.

Pokud jste léčeni přípravkem Tarceva, měli byste přestat kouřit, neboť v důsledku kouření může dojít ke snížení množství přípravku Tarceva v krvi.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky:

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Užívání přípravku Tarceva s jídlem a pitím:

Neužívejte přípravek Tarceva s jídlem.

Děti a adolescenti

U pacientů mladších 18 let dosud nebyly účinky přípravku Tarceva studovány. Tento přípravek se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím.

Těhotenství a kojení

Během léčby přípravkem Tarceva braňte otěhotnění. Pokud by mohlo k otěhotnění dojít, užívejte v průběhu léčby a alespoň dva týdny po užití poslední tablety vhodnou antikoncepci.

Jestliže během léčby přípravkem Tarceva otěhotníte, okamžitě informujte lékaře, který rozhodne, zda v léčbě pokračovat či nikoli.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Při léčbě přípravkem Tarceva nekojte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů:

Ačkoli u přípravku Tarceva nebyl studován účinek na schopnost řídit a obsluhovat stroje, je ovlivnění těchto schopností léčbou velmi nepravděpodobné.

Důležité informace o některých složkách přípravku Tarceva:

Přípravek Tarceva obsahuje cukr zvaný monohydrát laktosy. Pokud Vám lékař sdělil, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, před užíváním přípravku Tarceva se s ním poradte.

3. JAK SE PŘÍPRAVEK TARCEVA UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem či lékárníkem.

Tablety je třeba podávat nejméně jednu hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po jídle.

Pokud trpíte nemalobuněčným karcinomem plic, obvyklá dávka je jedna tableta přípravku Tarceva 150 mg denně.

Pokud trpíte metastazujícím zhoubným nádorem slinivky břišní, je obvyklá dávka jedna tableta přípravku Tarceva 100 mg denně. Přípravek Tarceva je podáván v kombinaci s léčbou gemcitabinem.

Lékař Vám může upravit dávku postupně po 50 mg. Pro různé dávkovací režimy se Tarceva dodává v silách 25 mg, 100 mg nebo 150 mg.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Tarceva, než jste měl(a):

Ihned kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Mohou se u Vás ve zvýšené míře projevit nežádoucí účinky a lékař může Vaši léčbu přerušit.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Tarceva:

Pokud jste zapomněl(a) užít jednu nebo více dávek přípravku Tarceva, kontaktujte co nejdříve Vašeho lékaře či lékárníka.

Nezdvojujte následující dávku, abyste doplnil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Tarceva:

Je důležité užívat přípravek Tarceva každodenně tak dlouho, jak Vám předepíše lékař.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Tarceva nežádoucí účinky.

Velmi častými nežádoucími účinky (výskyt u více než 1 z 10 pacientů) jsou vyrážka a průjem, únava, svědění, suchost pokožky, ztráta vlasů, podráždění očí způsobené zánětem spojivek/zánětem rohovky a spojivek, ztráta chuti k jídlu, úbytek tělesné hmotnosti, nevolnost, zvracení, podráždění úst, bolest žaludku, poruchy trávení, nadýmání, únava, horečka, třasavka, dýchací obtíže, kašel, infekce, bolest hlavy, změněná vnímavost kůže nebo její snížená citlivost v končetinách, deprese, abnormální výsledky testů jaterních funkcí prováděných z krve. Ve vzácných případech (méně než u jednoho nemocného z 1000) bylo pozorováno selhání jater. Pokud krevní testy prokáží závažné změny Vašich jaterních funkcí, může Váš lékař léčbu přerušit. Přetrvávající a těžký průjem může vést ke snížení koncentrace draslíku v krvi a selhání ledvin zejména tehdy, pokud jste současně léčeni chemoterapií. V případě, že zaznamenáte závažnější nebo přetrvávající průjem, obraťte se ihned na svého lékaře, který zváží případnou nutnost léčby průjmu v nemocnici.

Kožní vyrážka se může objevit nebo zhoršit na místech vystavených slunci. Pokud jste vystaveni slunci, lze doporučit ochranný oděv a/nebo ochranné krémy (např. s obsahem minerálních filtrů).

Častými nežádoucími účinky (výskyt u méně než 1 z 10 pacientů) jsou krvácení ze žaludku nebo střev a krvácení z nosu a podráždění očí způsobené zánětem rohovky.

Pokud by se u Vás objevily jakékoli z výše uvedených nežádoucích účinků, kontaktujte co nejdříve svého lékaře. V některých případech může lékař snížit dávkování nebo může být zapotřebí léčbu přípravkem Tarceva přerušit.

Méně častými závažnými nežádoucími účinky (výskyt u méně než 1 ze 100 pacientů) je vzácná forma podráždění plic nazývaná intersticiální plicní nemoc. Toto onemocnění může být rovněž vázáno na přirozený vývoj Vašeho zdravotního stavu a v některých případech může mít fatální následky. Pokud by se u Vás objevily příznaky jako **náhlé** dýchací obtíže spojené s kašlem nebo horečkou, **okamžitě vyhledejte lékaře**, mohlo by se jednat o tuto nemoc. Lékař může rozhodnout o úplném zastavení Vaší léčby přípravkem Tarceva.

Byly pozorovány změny vlasů a nehtů. Tyto případy byly zpravidla nezávažné. Zahrnovaly zánětlivé reakce kolem nehtů na ruku (často), nadměrné ochlupení těla a obličeje mužského typu rozložení (méně často), změny řas a obočí (méně často) a lámavost a ztráta nehtů (méně často).

Méně často (u méně než 1 pacienta ze 100) byly pozorovány perforace (proděravění) zažívacího ústrojí. Pokud se u Vás objeví silná bolest břicha, sdělte to lékaři. Informujte lékaře, pokud jste v minulosti měli peptický vřed (vřed žaludku či dvanáctníku) nebo divertikulózu, protože ty zvyšují riziko.

Velmi vzácně (u méně než 1 pacienta z 10 000) byly pozorovány následující nežádoucí účinky: případy proděravění rohovky nebo vředu na rohovce, těžké puchýře a olupování kůže (podezření na Stevens-Johnsonův syndrom).

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků zhorší nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, sdělte to prosím svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK PŘÍPRAVEK TARCEVA UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na krabičce za „Použitelné do:“ a na blistru za zkratkou EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek Tarceva obsahuje:

- **Léčivou látkou** přípravku Tarceva je erlotinibum. Jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg, 100 mg nebo 150 mg erlotinibu (ve formě erlotinib hydrochloridu) podle síly přípravku.
- **Pomocnými látkami** jsou:
Jádro tablety: monohydrát laktosy, mikrokrystalická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu typu A, natrium-lauryl-sulfát, magnesium-stearát.
Obal tablety: hypromelosa, hydroxypropylcelulóza, oxid titaničitý, makrogol.
Tiskařský inkoust:
Tarceva 25 mg: šelak, žlutý oxid železitý
Tarceva 100 mg: šelak, žlutý oxid železitý, černý oxid železitý, oxid titaničitý
Tarceva 150 mg: šelak, červený oxid železitý

Jak přípravek Tarceva vypadá a co obsahuje toto balení:

Přípravek Tarceva 25 mg je dodáván ve formě okrouhlých potahovaných tablet bílé až nažloutlé barvy s vytištěným nápisem „Tarceva 25“ a logem žlutohnědé barvy na jedné straně a je dodáván v balení po 30 tabletách.

Přípravek Tarceva 100 mg je dodáván ve formě okrouhlých potahovaných tablet bílé až nažloutlé barvy s vytištěným nápisem „Tarceva 100“ a logem šedé barvy na jedné straně a je dodáván v balení po 30 tabletách.

Přípravek Tarceva 150 mg je dodáván ve formě okrouhlých potahovaných tablet bílé až nažloutlé barvy s vytištěným nápisem „Tarceva 150“ a logem hnědé barvy na jedné straně a je dodáván v balení po 30 tabletách.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce:

Držitel rozhodnutí o registraci:

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Velká Británie

Výrobce:

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7039831

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.