

**LISA I**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tarceva 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tarceva 25 mg

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg erlotiniibi (erlotiniibvesinikkloriidina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Valged kuni kollakad ümmargused kaksikkumerad tabletid, mille ühele küljele on pruunikaskollases kirjas trükitud 'Tarceva 25' ja logo.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk:

Tarceva on näidustatud monoteerapiana lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi säilitusraviks, kui haigus on stabiilne pärast 4 tsüklit standardset platiinapreparaati sisaldavat esmavaliku kemoteraapiat.

Tarceva on näidustatud ka lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks, kui vähemalt üks eelnev keemiaravi skeem on osutunud ebaefektiivseks.

Tarceva määramisel tuleb arvestada faktoreid, mis on seotud elulemuse pikenemisega.

Pikenenud elulemust või ravi teisi kliiniliselt olulisi toimeid ei ole ilmnenu EGFR-negatiivse kasvaja patsientidel (vt lõik 5.1).

#### Pankreasevähk:

Tarceva kombinatsioonis gemtsitabiiniga on näidustatud metastaatilise pankreasevähi raviks.

Tarceva määramisel tuleb arvestada faktoreid, mis on seotud elulemuse pikenemisega (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Lokaalselt kauglearenenud haigusega patsientidel elulemuse pikenemist ei ilmnenu.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Tarceva ravi peab määrama vähiravi kogemusega arst.

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk:

Tarceva soovitatav ööpäevane annus on 150 mg, manustatuna vähemalt üks tund enne või kaks tundi pärast sööki.

#### Pankreasevähk:

Tarceva soovitatav ööpäevane annus on 100 mg, manustatuna vähemalt üks tund enne või kaks tundi pärast sööki ja kombinatsioonis gemtsitabiiniga (pankreasevähi näidustuse puhul vt gemtsitabiini ravimi omaduste kokkuvõte).

Patsientidel, kellel ei teki löövet esimese 4...8 ravinädala jooksul, võib uuesti hinnata edasist ravi Tarceva'ga (vt lõik 5.1).

Kui vajalik on annuse kohandamine, tuleb seda vähendada 50 mg kaupa (vt lõik 4.4).

Tarceva on saadaval 25 mg, 100 mg ja 150 mg tugevustena.

CYP3A4 substraatide ja modulaatorite samaaegsel kasutamisel võib vajalikuks osutada annuse korrigeerimine (vt lõik 4.5).

Maksakahjustus: Erlotiniib metaboliseerub maksas ja eritub sapiga. Kuigi erlotiniibi ekspositsioon oli sarnane mõõduka maksafunktsiooni häire (Child-Pugh skoor 7...9) ja adekvaatse maksafunktsiooniga patsientidel, peab olema ettevaatlik Tarceva manustamisel maksakahjustusega patsientidele. Tõsiste kõrvaltoimete tekkimisel tuleb Tarceva annust vähendada või ravi katkestada. Raske maksafunktsiooni häirega (ASAT/SGOT ja ALAT/SGPT väärtused > 5 x kõrgemad normivahemiku ülempiirist) patsientidel ei ole erlotiniibi ohutust ja efektiivsust uuritud. Raske maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole Tarceva kasutamine soovitatav (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus: Neerukahjustusega (seerumi kreatiniinisaldus >1,5 korra suurem normivahemiku ülempiirist) patsientidel ei ole erlotiniibi ohutust ja efektiivsust uuritud. Farmakokineetiliste andmete põhjal ei ole kerge või keskmise raskusega neerukahjustuse korral vaja annust korrigeerida (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole Tarceva kasutamine soovitatav.

Kasutamine lastel: Alla 18-aastastel patsientidel ei ole erlotiniibi ohutust ja efektiivsust uuritud. Tarceva kasutamine lastel ei ole soovitatav.

Suitsetajad: On tõestatud, et sigarettide suitsetamine vähendab erlotiniibi ekspositsiooni 50...60% võrra. Suitsetavatel mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel oli Tarceva maksimaalne talutav annus 300 mg. Suitsetamist jätkavatel patsientidel ei ole soovitatud algannustest suurema annuse efektiivsust ja pikaajalist ohutust kindlaks tehtud (vt lõigud 4.5 ja 5.2). Kuna suitsetamine vähendab erlotiniibi plasmakontsentratsiooni, tuleb suitsetajatel soovitada suitsetamisest loobuda.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus erlotiniibi või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

### 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tugevad CYP3A4 indutseerijad võivad vähendada erlotiniibi toimet, samal ajal kui tugevad CYP3A4 inhibiitorid võivad viia toksilisuse suurenemiseni. Samaaegset ravi sellist tüüpi ravimitega tuleb vältida (vt lõik 4.5).

Suitsetajatele tuleb soovitada, et nad loobuksid suitsetamisest, kuna suitsetajatel on erlotiniibi plasmakontsentratsioon madalam kui mittesuitsetajatel. Plasmakontsentratsiooni langus on tõenäoliselt kliiniliselt oluline (vt lõik 4.5).

Tarceva't mitteväikerakk-kopsuvähi (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), pankreasevähi või teiste kaugelearenenud soliidtuumorite raviks saanud patsientidel on aeg-ajalt kirjeldatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (*interstitial lung disease*, ILD) taolisi tüsistusi, muuhulgas surmaga lõppevaid juhtusid. Mitteväikerakk-kopsuvähi keskses uuringus BR.21 oli ILD-taoliste tüsistuste esinemissagedus (0,8%) ühesugune nii platseebo- kui Tarceva-grupis. Pankreasevähi uuringus, kus kasutati kombinatsiooni gemtsitabiiniga, oli ILD-taoliste tüsistuste esinemissagedus 2,5 % Tarceva pluss gemtsitabiini grupis ning 0,4 % platseebo pluss gemtsitabiini grupis. Üldine esinemissagedus kõigis uuringutes (sh kontrollimata uuringud ja samaaegse keemiaraviga uuringud) Tarceva'ga ravitud patsientidel on ligikaudu 0,6%, võrreldes 0,2%-ga platseebot saanud patsientidel. ILD-taoliste tüsistuste kahtlusega patsientidele pandud diagnoosid olid pneumoniit, kiirguspneumoniit, ülitundlikkuspneumoniit, interstitsiaalne pneumoonia, interstitsiaalne kopsuhaigus, oblitereriv bronhioliit, kopsufibroos, äge respiratoorne distress-sündroom (*Acute Respiratory Distress Syndrome*, ARDS), alveoliit ja kopsuinfiltraadid. Sümptomid ilmsid mõned päevad kuni mitu kuud pärast Tarceva-ravi alustamist. Sageli esines segavaid või soodustavaid faktoreid, nagu samaaegne või eelnev keemiaravi, eelnev

kiiritusravi, olemasolev parenhümatoosne kopsuhaigus, metastaatiline kopsuhaigus või kopsuinfektsioonid.

Patsientidel, kellel tekivad ägeda algusega uued ja/või progresseeruvad ebaselge põhjusega kopsusümptomid, nagu hingeldus, köha ja palavik, tuleb Tarceva-ravi katkestada kuni diagnoosi selgumiseni. Patsiente, kes saavad samaaegselt erlotiniib- ja gemtsitabiinravi, tuleks hoolikalt jälgida ILD-laadse toksilisuse tekkimise osas. Kui diagnoositakse interstitsiaalset kopsuhaigust, tuleb Tarceva ära jätta ja vajadusel alustada sobivat ravi (vt lõik 4.8).

Kõhulahtisust on esinenud ligikaudu 50% Tarceva-ravi saanud patsientidest ning mõõdukat või tõsist kõhulahtisust tuleb ravida nt loperamiidiga. Mõnel juhul võib vajalikuks osutuda annuse vähendamine. Kliinilistes uuringutes vähendati annuseid 50 mg kaupa. Annuse vähendamist 25 mg kaupa ei ole uuritud. Veetustumist põhjustava tõsise või püsiva kõhulahtisuse, iivelduse, isutuse või oksendamise korral tuleb Tarceva-ravi katkestada ja rakendada vajalikke meetmeid dehüdratsiooni raviks (vt lõik 4.8). Harva on kirjeldatud hüpokaleemiat ja neerupuudulikkust (sh surmajuhtusid). Mõned juhud tekkisid kõhulahtisuse, oksendamise ja/või isutuse tõttu tekkinud tõsise dehüdratsiooni tagajärjel, samal ajal kui muude juhtude teket soodustas samaaegne kemoteraapia. Tõsisema või püsivama kõhulahtisuse korral või dehüdratsiooni põhjustavatel juhtudel, eriti raskendavate riskifaktoritega patsientidel (samaaegselt kasutatavad ravimid, sümptomid või haigused või muud soodustavad seisundid, sh kõrgem vanus), tuleb Tarceva-ravi katkestada ja rakendada vajalikke meetmeid, et patsiendid intensiivselt intravenoosselt rehidreerida. Lisaks tuleb jälgida neerufunktsiooni ja seerumi elektrolüütide (sh kaaliumi) sisaldust patsientidel, kellel on risk dehüdratsiooni tekkeks.

Tarceva kasutamise ajal on harva kirjeldatud maksapuudulikkuse teket (sh surmajuhtusid). Soodustavateks teguriteks on olnud olemasolev maksahaigus või samaaegne hepatotoksiliste ravimite kasutamine. Seetõttu tuleb nendel patsientidel kaaluda regulaarselt maksafunktsiooni kontrolli. Kui tekivad tõsised maksafunktsiooni häired, tuleb Tarceva manustamine katkestada (vt lõik 4.8). Tarceva't ei soovitata kasutada raske maksafunktsiooni häirega patsientidel.

Tarceva't saavatel patsientidel on suurem risk seedetrakti perforatsiooni tekkeks, mida on täheldatud aeg-ajalt. Risk on suurenenud patsientidel, kes saavad samaaegselt angiogeneesi pärssivaid ravimeid, kortikosteroide, MSPVAsid ja/või taksaani sisaldavat kemoteraapiat või kellel on anamneesis peptiline haavand või divertikuliit. Seedetrakti perforatsiooni tekkimisel tuleb Tarceva-ravi püsivalt lõpetada (vt lõik 4.8).

Kirjeldatud on bulloosseid, villilisi ja eksfoliatiivseid nahakahjustusi, sealhulgas väga harva Stevens-Johnsoni sündroomile/toksilisele epidermaalnekroolüüsile viitavaid juhtusid, mis mõningatel juhtudel lõppesid surmaga (vt lõik 4.8). Raskekujuliste bulloosete, villiliste või eksfoliatiivsete kahjustuste tekkimisel tuleb Tarceva-ravi katkestada või lõpetada.

Väga harva on Tarceva kasutamise ajal kirjeldatud silma sarvkesta perforatsiooni või haavandite teket. Muudeks Tarceva-ravi ajal täheldatud silmakahjustusteks on ripsmete ebanormaalne kasv, kuiv keratokonjunktiviit või keratiit, mis on samuti sarvkesta perforatsiooni/haavandite riskifaktoriteks. Ägedate silmakahjustuste (nt silmavalu) tekkimisel/süvenemisel tuleb Tarceva-ravi katkestada või lõpetada (vt lõik 4.8).

Tabletid sisaldavad laktoosi ja neid ei tohi manustada patsientidele, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, Lapp'i laktaasidefitsiit või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

Erlotiniibi iseloomustab vähenenud lahustuvus pH väärtuste üle 5 juures. Ravimid, mis muudavad seedetrakti ülaosa pH-d (nt prootonpumba inhibiitorid, H<sub>2</sub>-retseptorite blokaatorid ja antatsiidid), võivad muuta erlotiniibi lahustuvust ja seeläbi ravimi bioaadavust. Tarceva annuse suurendamine nende ravimite samaaegsel manustamisel ei kompenseeri tõenäoliselt ekspositsiooni langust. Erlotiniibi kombineerimist prootonpumba inhibiitoritega tuleb vältida. Erlotiniibi ning H<sub>2</sub>-retseptorite blokaatorite ja antatsiidide samaaegse manustamise toime on teadmata, kuid tõenäoline on bioaadavuse vähenemine. Seetõttu tuleb nimetatud kombinatsioonide samaaegset kasutamist vältida

(vt lõik 4.5). Kui Tarceva-ravi ajal on vajalik antatsiidide kasutamine, tuleb neid võtta vähemalt 4 tundi enne või 2 tundi pärast Tarceva ööpäevase annuse manustamist.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Erlotiniib on tugevatoimeline CYP1A1 inhibiitor ning mõõdukas CYP3A4 ja CYP2C8 inhibiitor, ning samuti UGT1A1 vahendusel toimuva glükuronidatsiooni tugev inhibiitor *in vitro*.

CYP1A1 tugeva inhibeerimise füsioloogiline tähtsus on teadmata, kuna CYP1A1 ekspressioon inimese kudedes on väga piiratud.

Kui erlotiniibi manustati koos tsiprofloksatsiiniga, mis on mõõdukas CYP1A2 inhibiitor, suurenes erlotiniibi ekspositsioon [AUC] märkimisväärselt 39%, samal ajal kui  $C_{max}$  statistiliselt olulist muutust ei täheldatud. Sarnaselt suurenes aktiivse metaboliidi ekspositsioon, AUC ja  $C_{max}$  vastavalt umbes 60% ja 48%. Selle suurenemise kliiniline tähtsus ei ole kindlaks tehtud. Ettevaatlik peab olema tsiprofloksatsiini või tugevate CYP1A2 inhibiitorite (nt fluvoksamiini) kombineerimisel erlotiniibiga. Kui täheldatakse erlotiniibiga seotud kõrvaltoimeid, võib erlotiniibi annust vähendada.

Eelnev ravi Tarceva'ga või selle samaaegne manustamine ei muutnud prototüüpsete CYP3A4 substraatide midasolaami ja erütromütsiini kliirensit, kuid vähendas midasolaami suukaudset biosaadavust kuni 24%. Ühest teisest kliinilisest uuringust ilmnas, et erlotiniib ei mõjuta samaaegselt manustatud CYP3A4/2C8 substraadi paklitakseeli farmakokineetikat. Seetõttu ei ole tõenäoline märkimisväärne mõju teiste CYP3A4 substraatide kliirensile.

Glükuronidatsiooni inhibeerimine võib põhjustada koostoimeid ravimitega, mis on UGT1A1 substraadid ja metaboliseeruvad ainult selle kaudu. Patsientidel, kellel on madal UGT1A1 ekspressioonitase või esineb geneetilisi glükuronidatsiooni häireid (nt Gilbert'i sündroom), võib tekkida seerumi bilirubiinisalduse suurenemine ja neid tuleb ravida ettevaatusega.

Erlotiniib metaboliseerub maksas inimese maksa tsütokroomide, peamiselt CYP3A4 ja vähemal määral CYP1A2 kaudu. Erlotiniibi metaboolsele kliirensile võivad kaasa aidata ka ekstrahepaatiline metabolism CYP3A4 kaudu sooles, CYP1A1 kaudu kopsus ja CYP1B1 kaudu kasvajakoes. Võimalikud on koostoimed toimeainetega, mis metaboliseeruvad nende ensüümide kaudu või on nende inhibiitorid või indutseerijad.

Tugevate CYP3A4 aktiivsuse inhibiitorite toime väheneb erlotiniibi metabolism ja suureneb plasmakontsentratsioon. Kliinilises uuringus suurenes erlotiniibi ja tugeva CYP3A4 inhibiitori ketokonasooli (200 mg suu kaudu kaks korda päevas 5 päeva jooksul) koosmanustamisel erlotiniibi ekspositsioon (AUC 86% ja  $C_{max}$  69%). Seetõttu peab olema ettevaatlik erlotiniibi kombineerimisel tugeva CYP3A4 inhibiitoriga, nagu asooli tüüpi seentevastased ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool), proteaasi inhibiitorid, erütromütsiin või klaritromütsiin. Vajadusel tuleb erlotiniibi annust vähendada, eriti toksilisuse ilmnemisel.

Tugevate CYP3A4 aktiivsuse indutseerijate toime kiireneb erlotiniibi metabolism ja väheneb oluliselt plasmakontsentratsioon. Kliinilises uuringus viis erlotiniibi ja tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiini (600 mg suukaudselt üks kord päevas 7 päeva jooksul) koosmanustamine erlotiniibi keskmise AUC 69% vähenemiseni. Rifampitsiini manustamisel koos Tarceva ühekordse 450 mg annusega oli erlotiniibi keskmine ekspositsioon (AUC) 57,5% väiksem kui pärast Tarceva ühekordse 150 mg annuse manustamist ilma rifampitsiiniravita. Seetõttu tuleb vältida Tarceva manustamist koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega. Kui Tarceva ja tugeva CYP3A4 indutseerija (nt rifampitsiini) samaaegne kasutamine on siiski vajalik, tuleb kaaluda annuse suurendamist 300 mg-ni ja hoolikat ohutuse (sh neeru- ja maksafunktsiooni ning seerumi elektrolüütide) jälgimist, ning kui ravi on hästi talutav enam kui 2 nädala vältel, võib kaaluda annuse edasist suurendamist 450 mg-ni koos hoolika ohutuse jälgimisega. Ekspositsiooni vähenemine võib ilmneda ka teiste indutseerijate puhul, nagu näiteks fenütoiin, karbamasepiin, barbituraadid või naistepunaürt (*Hypericum perforatum*). Nende

toimeainete kombineerimisel erlotiniibiga peab olema ettevaatlik. Võimalusel tuleks kaaluda alternatiivsete ravimite kasutamist, millel puudub tugev CYP3A4 indutseeriv toime.

Kliinilistes uuringutes on kirjeldatud protrombiiniaja rahvusvahelise normaliseeritud suhte (*International Normalized Ratio*, INR) tõusu ja verejookse, sealhulgas seedetrakti verejooksu; mõned juhud on olnud seotud varfariini (vt lõik 4.8) ja mõned juhud MSPVA samaaegse manustamisega. Patsiente, kes võtavad varfariini või teisi kumariini tüüpi antikoagulante, tuleb jälgida protrombiiniaja või INR muutuste suhtes.

Farmakokineetilise koostoimeuuringu tulemused näitasid  $AUC_{inf}$ ,  $C_{max}$  ja plasmakontsentratsiooni olulist 2,8-, 1,5- ja 9-kordset vähenemist 24 tundi pärast Tarceva manustamist suitsetajatel mittedsuitsetajatega võrreldes (vt lõik 5.2). Seetõttu tuleb veel suitsetavatele patsientidele soovitada, et nad loobuksid suitsetamisest nii varakult kui võimalik pärast Tarceva-ravi alustamist, kuna vastasel korral väheneb erlotiniibi plasmakontsentratsioon. Ekspositsiooni languse kliinilist toimet ei ole nõuetekohaselt hinnatud, kuid tõenäoliselt on see kliiniliselt oluline.

Erlotiniib on toimeaine kandja P-glükoproteiini substraat. P- glükoproteiini inhibiitorite, nt tsüklosporiin ja verapamiil, samaaegne manustamine võib põhjustada erlotiniibi jaotumise ja eliminatsiooni muutumist. Selle koostoime tagajärjed, nt toksiline mõju kesknärvisüsteemile, ei ole kindlaks tehtud. Nimetatud olukordades peab olema ettevaatlik.

Erlotiniibi iseloomustab vähenenud lahustuvus pH väärtuste üle 5 juures. Ravimid, mis muudavad seedetrakti ülaosa pH-d, võivad muuta erlotiniibi lahustuvust ja seeläbi ravimi biosaadavust. Erlotiniibi manustamisel koos prootonpumba inhibiitori (PPI) omeprasooliga vähenesid erlotiniibi ekspositsioon [AUC] ja maksimaalne plasmakontsentratsioon [ $C_{max}$ ] vastavalt 46% ja 61%.  $T_{max}$  või poolväärtusaeg ei muutunud. Tarceva samaaegsel manustamisel koos H<sub>2</sub>-retseptorite blokaatori ranitidiiniga annuses 300 mg vähenesid erlotiniibi ekspositsioon [AUC] ja maksimaalne plasmakontsentratsioon [ $C_{max}$ ] vastavalt 33% ja 54%. Tarceva annuse suurendamine nende ravimi samaaegsel manustamisel ei kompenseeri tõenäoliselt ekspositsiooni langust. Ent kui Tarceva't manustati 2 tundi enne või 10 tundi pärast ranitidiini kaks korda päevas manustatavat 150 mg annust, vähenesid erlotiniibi ekspositsioon [AUC] ja maksimaalne plasmakontsentratsioon [ $C_{max}$ ] ainult 15% ja 17%. Antatsiidide toimet erlotiniibi imendumisele ei ole uuritud, kuid imendumine võib olla häiritud, põhjustades plasmakontsentratsiooni madala taseme. Kokkuvõttes tuleb vältida erlotiniibi kombineerimist prootonpumba inhibiitoritega. Kui Tarceva-ravi ajal on vajalik antatsiidide kasutamine, tuleb neid võtta vähemalt 4 tundi enne või 2 tundi pärast Tarceva ööpäevase annuse manustamist. Kui kaalutakse ranitidiini kasutamist, tuleb seda manustada erinevatel kellaaegadel; st Tarceva't tuleb manustada vähemalt 2 tundi enne või 10 tundi pärast ranitidiini manustamist.

Ib faasi uuringus ei täheldatud gemsitabiini märkimisväärset toimet erlotiniibi farmakokineetikale ega erlotiniibi märkimisväärset toimet gemsitabiini farmakokineetikale.

Erlotiniibi toimel suureneb plaatina kontsentratsioon. Kliinilises uuringus, kus erlotiniibiga samaaegselt manustati karboplatiini ja paklitakseeli, suurenes kogu plaatina  $AUC_{0-48}$  10,6%. Kuigi see erinevus on statistiliselt oluline, ei loetud selle ulatust kliiniliselt oluliseks. Kliinilises praktikas võib esineda muid kaasuvaid tegureid, mis viivad karboplatiini ekspositsiooni suurenemiseni, näiteks neerukahjustus. Puudus karboplatiini või paklitakseeli oluline mõju erlotiniibi farmakokineetikale.

Kapetsitabiin võib põhjustada erlotiniibi kontsentratsiooni suurenemist. Erlotiniibi manustamisel koos kapetsitabiiniga täheldati erlotiniibi AUC statistiliselt olulist suurenemist ja  $C_{max}$  piiripealset suurenemist, kui neid väärtusi võrreldi ühes teises uuringus täheldatud väärtustega, kus erlotiniibi kasutati monoterapiiana. Puudus erlotiniibi oluline mõju kapetsitabiini farmakokineetikale.

#### **4.6 Rasedus ja imetamine**

Rasedatel ei ole erlotiniibi kasutamist uuritud. Loomkatsetes on ilmnenud kahjulik toime reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Fertiilses eas naised peavad Tarceva-ravi ajal hoiduma rasedusest. Ravi ajal ja vähemalt 2 nädala jooksul pärast ravi lõppu tuleb

kasutada efektiivset rasestumisvastast meetodit. Ravi tohib rasedatel jätkata vaid juhul, kui potentsiaalne kasu emale ületab ohu lootele.

Ei ole teada, kas erlotiniib eritub rinnapiima. Võimaliku kahjuliku toime tõttu imikule tuleb emadele soovitada, et nad ei toidaks Tarceva-ravi ajal last rinnaga.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud; samas ei ole erlotiniib seotud vaimse võimekuse langusega.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Mitteväikerakk-kopsuvähk (Tarceva manustamine monoterapiaga):

Randomiseeritud topeltpimeuuringus (BR.21; Tarceva manustamine teise valiku ravina) olid kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed lööve (75%) ja kõhulahtisus (54%). Enamik olid 1./2. raskusastme kõrvaltoimed, mis taandusid ilma ravita. Tarceva'ga ravitud patsientidel oli 3./4. astme lööbe ja kõhulahtisuse esinemissagedus vastavalt 9% ja 6%; kummagi kõrvaltoime tõttu katkestas uuringu 1% patsientidest. Annuse vähendamine lööbe ja kõhulahtisuse tõttu osutus vajalikuks vastavalt 6% ja 1% patsientidest. Uuringus BR.21 oli keskmine aeg lööbe tekkeni 8 päeva ja keskmine aeg kõhulahtisuse tekkeni 12 päeva.

Üldiselt avaldub lööve kerge või mõõduka erütematoosse ja papulopustuloosse lööbena, mis võib tekkida või süveneda päikese eest katmata nahapiirkondades. Patsientidel, kes viibivad päikese käes, soovitatatakse kasutada kaitseriietust ja/või päikesekaitsevahendeid (nt mineraale sisaldavaid).

Tabelis 1 on NCI-CTC (*National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria*) raskusastme järgi kokku võetud kõrvaltoimed, mida esines sagedamini ( $\geq 3\%$ ) Tarceva'ga ravitud patsientidel kui platseebogrupis (keskses uuringus BR.21) ja vähemalt 10% Tarceva-grupi patsientidest.

Tabel 1: Väga sagedased kõrvaltoimed uuringus BR.21

NCI-CTC raskusaste	Erlotiniib N = 485			Platseebo N = 242		
	mistahe aste	3	4	mistahe aste	3	4
<b>MedDRA eelistatud termin</b>	%	%	%	%	%	%
Mistahe kõrvaltoimega patsiendid kokku	99	40	22	96	36	22
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>						
Infektsioon*	24	4	0	15	2	0
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>						
Anoreksia	52	8	1	38	5	<1
<i>Silma kahjustused</i>						
Konjunktiviit	12	<1	0	2	<1	0
Kuiv keratokonjunktiviit	12	0	0	3	0	0
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastinumi häired</i>						
Hingeldus	41	17	11	35	15	11
Köha	33	4	0	29	2	0

NCI-CTC raskusaste	Erlotiniib N = 485			Platseebo N = 242		
	mistaheaste	3	4	mistaheaste	3	4
MedDRA eelistatud termin	%	%	%	%	%	%
<i>Seedetrakti häired</i>						
Kõhulahtisus**	54	6	<1	18	<1	0
Iiveldus	33	3	0	24	2	0
Oksendamine	23	2	<1	19	2	0
Stomatiit	17	<1	0	3	0	0
Kõhuvalu	11	2	<1	7	1	<1
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>						
Lööve***	75	8	<1	17	0	0
Sügelus	13	<1	0	5	0	0
Nahakuivus	12	0	0	4	0	0
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>						
Väsimus	52	14	4	45	16	4

\*Tõsisteks infektsioonideks koos neutropeeniaga või ilma on olnud pneumoonia, sepsis ja tselluliit.

\*\*Võib põhjustada dehüdratsiooni, hüpokaleemia ja neerupuudulikkuse teket.

\*\*\*Lööve hõlmas aknetaolist löövet.

Ühes teises topeltpimedas, randomiseeritud, platseebokontrollitud III faasi uuringus BO18192 (SATURN); Tarceva't manustati säilitusravina pärast esmavaliku keemiaravi. Uuringus SATURN osales 889 kaugelearenenud, retsidiveerunud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti pärast esmavaliku standardset platiinapreparaati sisaldavat keemiaravi, uusi ohutuslaseid riske ei ilmnenud.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mida täheldati Tarceva'ga ravitud patsientidel uuringus BO18192, olid lööve ja kõhulahtisus (erineva raskusastme lööbe ja kõhulahtisuse esinemissagedus vastavalt 49% ja 20%), millest enamik olid 1./2. raskusastme kõrvaltoimed ning taandusid ilma ravita. 3. raskusastme lööve ja kõhulahtisus tekkisid vastavalt 6% ja 2% patsientidest. 4. raskusastme löövet või kõhulahtisust ei täheldatud. Lööbe ja kõhulahtisuse tõttu katkestas Tarceva-ravi vastavalt 1% ja <1% patsientidest. Annuse muutmist (ravi katkestamist või annuse vähendamist) vajas lööbe ja kõhulahtisuse tõttu vastavalt 8,3% ja 3% patsientidest.

#### Pankreasevähk (Tarceva manustamine koos gemtsitabiiniga):

Kesktes uuringus PA.3 pankreasevähiga patsientidel, kes said Tarceva't 100 mg pluss gemtsitabiini, olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed väsimus, lööve ja kõhulahtisus. Tarceva pluss gemtsitabiini grupis täheldati 3./4. raskusastme löövet ja kõhulahtisust 5 % patsientidest. Keskmise aeg lööbe ja kõhulahtisuse tekkeni oli vastavalt 10 ja 15 päeva. Nii lööbe kui kõhulahtisuse tõttu vähendati annust 2 % patsientidest ning uuringu katkestas kuni 1 % patsientidest, kes said Tarceva't pluss gemtsitabiini.

Tabelis 2 on NCI-CTC (*National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria*) raskusastme järgi kokku võetud kõrvaltoimed, mida esines kesktes uuringus PA.3 sagedamini ( $\geq 3$  %) Tarceva 100 mg pluss gemtsitabiini grupis kui platseebo pluss gemtsitabiini grupis ning vähemalt 10 % patsientidest Tarceva 100 mg pluss gemtsitabiini grupis.

Tabel 2: Väga sageli esinenud kõrvaltoimed uuringus PA.3 (100 mg kohort)

	Erlotiniib N = 259			Platseebo N = 256		
	mistahes raskus- aste	3	4	mistahes raskus- aste	3	4
<b>NCI-CTC raskusaste</b>						
<b>MedDRA eelistatud termin</b>	%	%	%	%	%	%
Mistahes kõrvaltoimega patsiendid kokku	99	48	22	97	48	16
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>						
Infektsioon*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>						
Kaalulangus	39	2	0	29	<1	0
<i>Psühhiaatrilised häired</i>						
Depressioon	19	2	0	14	<1	0
<i>Närvisüsteemi häired</i>						
Peavalu	15	<1	0	10	0	0
Neuropaatia	13	1	<1	10	<1	0
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastinumid häired</i>						
Köha	16	0	0	11	0	0
<i>Seedetrakti häired</i>						
Kõhulahtisus**	48	5	<	36	2	0
Stomatiit	22	<1	0	12	0	0
Düspepsia	17	<1	0	13	<1	0
Kõhupuhitus	13	0	0	9	<1	0
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>						
Lööve***	69	5	0	30	1	0
Alopeetsia	14	0	0	11	0	0
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>						
Palavik	36	3	0	30	4	0
Väsimus	73	14	2	70	13	2
Külmavärinad	12	0	0	9	0	0

\*Tõsisteks infektsioonideks koos neutropeeniaga või ilma on olnud pneumoonia, sepsis ja tselluliit.

\*\*Võib põhjustada dehüdratsiooni, hüpokaleemia ja neerupuudulikkuse teket.

\*\*\*Lööve hõlmas aknetaolist löövet.

#### Muud tähelepanekud:

Tarceva ohutuse hindamine põhineb enam kui 1200 patsiendilt saadud andmetel, kes olid raviks saanud vähemalt ühe Tarceva-monoteraapia 150 mg annuse, ning enam kui 300 patsiendilt saadud andmetel, kes said Tarceva't 100 mg või 150 mg kombinatsioonis gemtsitabiiniga.

Kõrvaltoimete esinemissageduse järgi liigitamiseks kasutatakse järgmisi termineid: väga sage (>1/10); sage (>1/100, <1/10); aeg-ajalt (>1/1000, <1/100); harv (>1/10000, <1/1000); väga harv (<1/10000), sealhulgas üksikjuhud.

Järgnevaid kõrvaltoimeid on täheldatud patsientidel, kes said Tarceva't monoteraapiana, ning patsientidel, kes said Tarceva't koos kemoteraapiaga.

Väga sageli esinenud kõrvaltoimed on loetletud tabelites 1 ja 2, muudesse esinemissageduse kategooriatesse kuuluvad kõrvaltoimed on toodud allpool.

*Seedetrakti häired:*

*Sage:* Seedetrakti verejooks. Kliinilistes uuringutes on mõned juhud olnud seotud varfariini (vt lõik 4.5) ja mõned MSPVA samaaegse manustamisega.  
*Aeg-ajalt:* Seedetrakti perforatsioonid.

*Naha ja nahaaluskoe kahjustused:*

*Sage:* Alopeetsia.  
*Sage (uuringus PA.3):* Naha kuivus.  
*Sage:* Paronühhia.  
*Aeg-ajalt:* Hirsutism, kulmude muutused ning haprad küüned ja küünte eraldumine.  
*Aeg-ajalt:* Kerged nahareaktsioonid, nagu hüperpigmentatsioon.  
*Väga harv:* Stevens-Johnsoni sündroomile/toksilisele epidermaalnekrolüüsile viitavad juhud, mis on mõningatel juhtudel lõppenud surmaga.

*Maksa ja sapiteede häired:*

*Väga sage (uuringus PA.3)*

*Sage (uuringus BR.21):* Kõrvalekalded maksafunktsiooni testides (sh alaniinaminotransferaasi [ALAT] ja aspartaaminotransferaasi [ASAT] aktiivsuse ning bilirubiinisalduse suurenemine). Need olid peamiselt kerge või mõõduka raskusega, mööduvad või seotud maksametastaasidega.

*Harv:* Tarceva kasutamise ajal on harva kirjeldatud maksapuudulikkuse teket (sh surmajuhtusid). Soodustavateks teguriteks on olnud olemasolev maksahaigus või samaaegne hepatotoksiliste ravimite kasutamine (vt lõik 4.4).

*Silma kahjustused:*

*Sage:* Sarvkestapõletik.  
*Sage:* Konjunktiviit uuringus PA.3.  
*Aeg-ajalt:* Ripsmete muutused (sh sissekasvanud ripsmed, ripsmete ülemäärane kasv ja tihenemine).  
*Väga harv:* Sarvkestahaavandid ja -perforatsioonid.

*Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:*

*Sage:* Ninaverejooks.  
*Aeg-ajalt:* Tõsine interstitsiaalne kopsuhaigus, sh surmaga lõppevad juhud Tarceva't mitteväikerakk-kopsuvähi või teiste kaugelearenenud soliidtuumorite raviks saanud patsientidel (vt lõik 4.4).

## 4.9 Üleannustamine

Terved isikud on talunud erlotiniibi ühekordseid suukaudseid annuseid kuni 1000 mg ja vähipatsiendid kuni 1600 mg. Tervetel isikutel olid korduvad kaks korda ööpäevas manustatavad 200 mg annused halvasti talutavad alles pärast mõnepäevast ravi. Nende uuringute andmete põhjal võivad tõsised kõrvaltoimed nagu kõhulahtisus, lööve ja võimalikult maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ilmnedä soovitatava annuse ületamisel. Üleannustamise kahtluse korral tuleb Tarceva manustamine lõpetada ja alustada sümptomaatilist ravi.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: antineoplastilised ained, ATC-kood: L01XE03

Erlotiniib on epidermaalse kasvufaktori retseptori/ inimese epidermaalse kasvufaktori 1. tüüpi retseptori (EGFR, tuntud ka kui HER1) türosiinkinaasi inhibiitor. Erlotiniib inhibeerib tugevalt EGFR rakusisest fosforüülimist. EGFR on ekspresseeritud tervete rakkude ja vähirakkude pinnal. Mittekliinilistes mudelites viib EGFR fosfotürosiini inhibeerimine raku staasi ja/või surmani.

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk (Tarceva manustamine monoteraapiana):

##### Säilitusravi pärast esmavaliku keemiaravi:

Tarceva efektiivsust ja ohutust mitteväikerakk-kopsuvähi säilitusravina pärast esmavaliku keemiaravi on demonstreeritud randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud uuringus (BO18192, SATURN). Selles uuringus osales 889 lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti, kelle haigus ei progresseerunud pärast platinapreparaati sisaldava keemiaravi nelja tsükli. Patsiendid randomiseeriti 1:1 saama Tarceva't annuses 150 mg või platseebot suu kaudu üks kord päevas kuni haiguse progresseerumiseni. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (PFS) kõikidel patsientidel ja EGFR IHC-positiivse tuumoriga patsientidel. Uuringueelsed demograafilised andmed ja haigustunnused olid kahe ravigrupi vahel hästi tasakaalus. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel oli ECOG sooritusvõime (PS) >1, märkimisväärne kaasnev maksa- või neeruhaigus.

##### *- ITT populatsiooni tulemused:*

Kõikide patsientide (n=889) esmase PFS analüüsi põhjal oli Tarceva-grupis PFS riskisuhe (HR) 0,71 (95% CI, 0,62...0,82; p<0,0001) platseebogrupi suhtes. Keskmine PFS oli Tarceva-grupis 22,4 nädalat ja platseebogrupis 16,0 nädalat. PFS tulemusi kinnitas skaneeringute sõltumatu hindamine. Elukvaliteedi andmed ei näidanud erlotiniibist tingitud ebasoodsat mõju platseeboga võrreldes.

EGFR IHC-positiivsete tuumoritega patsientidel (n=621) täheldati PFS HR väärtust 0,69 (95% CI 0,58...0,82; p < 0,0001). Keskmine PFS oli 22,8 nädalat Tarceva-grupis (vahemik 0,1...78,9 nädalat) võrreldes 16,2 nädalaga platseebogrupis (vahemik 0,1...88,1 nädalat). Progressioonivaba elulemuse määr 6. kuul oli 27% ja 16% vastavalt Tarceva ja platseebo puhul.

Teise tulemusnäitaja – üldise elulemuse – suhtes oli HR 0,81 (95% CI, 0,70...0,95; p=0,0088). Keskmine üldine elulemus oli 12,0 kuud Tarceva-grupis ja 11,0 kuud platseebogrupis.

EGFR aktiveeruvate mutatsioonidega patsiendid said ravist suurimat kasu (n=49, PFS HR=0,10, 95% CI, 0,04...0,25; p<0,0001). EGFR metsikut tüüpi tuumoritega patsientidel (n=388) oli PFS HR 0,78 (95% CI, 0,63...0,96; p=0,0185) ja üldise elulemuse HR oli 0,77 (95% CI, 0,61...0,97; p=0,0243).

##### *- Kemoteraapia järgselt stabiilse haigusega patsiendid:*

Stabiilse haigusega patsientidel (n=487) oli PFS HR 0,68 (95% CI, 0,56...0,83; p<0,0001; mediaan 12,1 nädalat Tarceva-grupis ja 11,3 nädalat platseebogrupis) ning üldise elulemuse HR 0,72 (95% CI, 0,59...0,89; p=0,0019; mediaan 11,9 kuud Tarceva-grupis ja 9,6 kuud platseebogrupis).

Toimet üldisele elulemusele uuriti Tarceva't saavate stabiilse haigusega patsientide erinevate alagruppide lõikes. Ei ilmnenud olulisi kvalitatiiivseid erinevusi soomusrakulise kartsinoomiga (HR 0,67, 95% CI, 0,48...0,92) ja mittesoomusrakulise kartsinoomiga (HR 0,76, 95% CI 0,59...1,00) ning EGFR aktiveeruvate mutatsioonidega (HR 0,48, 95% CI 0,14...1,62) ja ilma EGFR aktiveeruvate mutatsioonideta (HR=0,65, 95% CI 0,48...0,87) patsientide vahel.

##### Ravi pärast vähemalt ühe eelneva keemiaravi skeemi osutumist ebaefektiivseks:

Tarceva efektiivsust ja ohutust teise/kolmanda valiku ravina demonstreeriti randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus (BR.21), kus osales 731 lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti, kellel oli vähemalt üks keemiaravi skeem osutunud ebaefektiivseks. Patsiendid randomiseeriti 2:1 saama Tarceva't 150 mg või platseebot suu kaudu üks kord päevas. Uuringu tulemusnäitajateks olid üldine elulemus, progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS), ravivastuse sagedus, ravivastuse kestus, aeg kopsuvähiga seotud sümptomite (köha, hingeldus ja valu) süvenemiseni ja ohutus. Esmane tulemusnäitaja oli elulemus.

Demograafilised tunnused olid kahe ravigrupi vahel hästi tasakaalus. Umbes üks kolmandik patsientidest olid mehed ja ligikaudu ühel kolmandikul oli uuringueelne ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime (*performance status*, PS) 2 ning 9% oli uuringueelne ECOG PS 3. 93% ja 92% kõigist patsientidest vastavalt Tarceva- ja platseebogrups olid saanud eelnevat platiinapreparaate sisaldavat ravi ning vastavalt 36% ja 37% kõigist patsientidest olid saanud eelnevat taksaanravi.

Surma kohandatud riskisuhe (*hazard ratio*, HR) Tarceva-grupis platseebogrupsuhtes oli 0,73 (95% CI, 0,60...0,87) ( $p = 0,001$ ). Patsientide protsent, kes olid elus 12 kuu möödudes, oli 31,2% ja 21,5% vastavalt Tarceva- ja platseebogrups. Keskmine üldine elulemus oli Tarceva-grupis 6,7 kuud (95% usaldusvahemik [CI], 5,5...7,8 kuud) ja platseebogrups 4,7 kuud (95% CI, 4,1...6,3 kuud).

Mõju üldisele elulemusele uuriti enamike patsientide alamrühmade lõikes. Tarceva mõju üldisele elulemusele oli sarnane patsientidel, kelle uuringueelne ECOG PS oli 2-3 (riskisuhe = 0,77; CI 0,6...1,0) või 0-1 (riskisuhe = 0,73; 0,6...0,9), meestel (riskisuhe = 0,76; CI 0,6...0,9) või naispatsientidel (riskisuhe = 0,80; CI 0,6...1,1), patsientidel alla 65 eluaasta (riskisuhe = 0,75; CI 0,6...0,9) või vanematel patsientidel (riskisuhe = 0,79; CI 0,6...1,0), patsientidel, kes olid saanud eelnevalt ühe ravikuuri (riskisuhe = 0,76; CI 0,6...1,0) või rohkem kui ühe eelneva ravikuuri (riskisuhe = 0,75; CI 0,6...1,0), valge rassi (riskisuhe = 0,79; CI 0,6...1,0) või Aasia päritolu patsientidel (riskisuhe = 0,61; 0,4...1,0), adenokartsinoomiga patsientidel (riskisuhe = 0,71; CI 0,6...0,9) või lamerakk-kartsinoomiga patsientidel (riskisuhe = 0,67; CI 0,5...0,9), kuid mitte teiste histoloogiatega patsientidel (riskisuhe = 1,04; CI 0,7...1,5), haiguse IV staadiumi diagnoosiga patsientidel (riskisuhe = 0,65; 0,5...0,8) või väiksema kui IV staadiumi diagnoosiga patsientidel (riskisuhe = 0,65; 0,5...0,8). Patsientidel, kes ei olnud kunagi suitsetanud, oli erlotiniibist palju suurem kasu (elulemuse riskisuhe = 0,42; CI 0,28...0,64). võrrelduna praeguste või endiste suitsetajatega (riskisuhe = 0,87; CI 0,71...1,05).

45% teadaoleva EGFR-ekspressiooni staatusega patsientide seas oli riskisuhe 0,68 (CI 0,49...0,94) EGFR-positiivsete tuumorite ja 0,93 (CI 0,63...1,36) EGFR-negatiivsete tuumoritega patsientidel (defineeritud IHC abil, kasutades *EGFR pharmDx* testikomplekti ja defineerides EGFR-negatiivsema juhu, kui värvub vähem kui 10% kasvajakarke). Ülejäänud 55%-l teadmata EGFR-ekspressiooni staatusega patsientidel oli riskisuhe 0,77 (CI 0,61...0,98).

Keskmine progressioonivaba elulemus oli Tarceva-grupis 9,7 nädalat (95% CI, 8,4...12,4 nädalat) ja platseebogrups 8,0 nädalat (95% CI, 7,9...8,1 nädalat).

Objektiivne ravivastuse sagedus RECIST'i järgi oli Tarceva-grupis 8,9% (95% CI, 6,4...12,0%). Esimest 330 patsienti hinnati tsentraalselt (ravivastuse sagedus 6,2%); 401 patsienti hindas uurija (ravivastuse sagedus 11,2%).

Keskmine ravivastuse kestus oli 34,3 nädalat, jäädes vahemikku 9,7 ja 57,6+ nädalat. Patsientide osakaal, kes saavutasid täieliku ravivastuse, osalise ravivastuse või haiguse stabilisatsiooni, oli 44,0% ja 27,5% vastavalt Tarceva- ja platseebogrups ( $p = 0,004$ ).

Tarceva elulemust pikendavat toimet täheldati ka patsientidel, kes ei saavutanud objektiivset kasvaja ravivastust (RECIST'i järgi). Seda tõendas surma riskisuhe 0,82 (95% CI, 0,68...0,99) patsientide seas, kelle parim ravivastus oli stabiilne haigus või haiguse progresseerumine.

Tarceva viis sümptomite vähenemiseni, pikendades platseeboga võrreldes oluliselt aega kõha, hingelduse ja valu süvenemiseni.

#### Pankreasevähk (Tarceva manustamine koos gemtsitabiiniga uuringus PA.3):

Tarceva efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis gemtsitabiiniga esmavaliku ravina hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus, kus osalesid lokaalselt kaugelearenenud, mitteopereeritava või metastaatilise pankreasevähiga patsiendid. Patsiendid randomiseeriti saama Tarceva't või platseebot üks kord päevas pideva raviskeemi alusel koos gemtsitabiiniga i.v. (1000 mg/m<sup>2</sup>, 1. tsükkel – 8-nädalase tsükli päevad 1, 8, 15, 22, 29, 36 ja 43; 2.

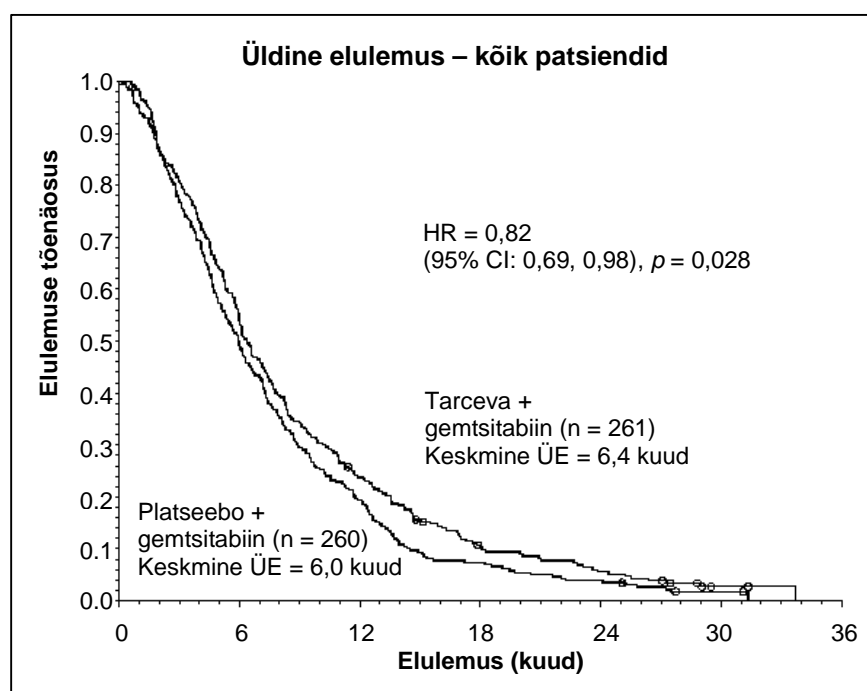
tsükkel ja järgnevad tsüklid – 4-nädalase tsükli päevad 1, 8 ja 15 [pankreasevähi raviks heakskiidetud annus ja manustamisskeem, vt gemtsitabiini ravimi omaduste kokkuvõte]). Tarceva't või platseebot manustati suu kaudu üks kord päevas kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatute kõrvaltoimete tekkeni. Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus.

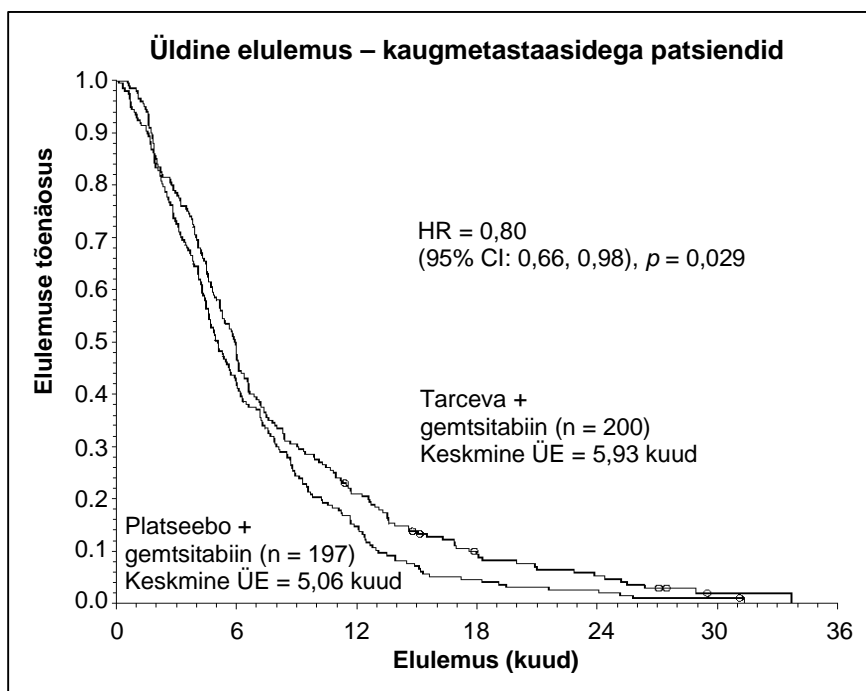
Patsientide uuringueelsed demograafilised ja haigust iseloomustavad tunnused olid sarnased kahes ravigrupis, kus manustati 100 mg Tarceva't pluss gemtsitabiini või platseebot pluss gemtsitabiini, välja arvatud naiste veidi suurem osakaal erlotiniibi/gemtsitabiini grupis võrreldes platseebo/gemtsitabiini grupiga:

Uuringueelne tunnus	Tarceva	Platseebo
Naised	51%	44%
Uuringueelne ECOG sooritusvõime (PS) = 0	31%	32%
Uuringueelne ECOG sooritusvõime (PS) = 1	51%	51%
Uuringueelne ECOG sooritusvõime (PS) = 2	17%	17%
Metastaatiline haigus uuringueelselt	77%	76%

Elulemust hinnati ITT (*intent-to-treat*) populatsioonis elulemuse järelandmete põhjal. Tulemused on toodud alljärgnevas tabelis (metastaatilise ja lokaalselt kaugelearenenud haigusega patsientide grupi tulemused on saadud uurivast alagrupi analüüsist).

Tulemus	Tarceva (kuud)	Platseebo (kuud)	Δ (kuud)	Δ CI	HR	HR CI	P-väärtus
Kõik patsiendid							
Üldise elulemuse mediaan	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Keskmine üldine elulemus	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Metastaatilise haigusega patsiendid							
Üldise elulemuse mediaan	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Keskmine üldine elulemus	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Lokaalselt kaugelearenenud haigusega patsiendid							
Üldise elulemuse mediaan	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Keskmine üldine elulemus	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			





*Post-hoc* analüüsi põhjal võivad Tarceva-ravist suuremat kasu saada patsiendid, kellel on uuringueelselt hea kliiniline seisund (madal valutugevus, hea elukvaliteet ja hea PS). Kasu ilmneb peamiselt madala valutugevuse skoori tõttu.

*Post-hoc* analüüsi põhjal oli Tarceva'ga ravitud patsientidel, kellel tekkis lööve, pikem üldine elulemus võrreldes patsientidega, kellel löövet ei tekkinud (keskmine üldine elulemus 7,2 kuud vs 5 kuud, HR:0,61).

90% Tarceva'ga ravitud patsientidest tekkis lööve esimese 44 päeva jooksul. Keskmine aeg lööbe tekkeni oli 10 päeva.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

**Imendumine:** Erlotiniibi maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub ligikaudu 4 tundi pärast suukaudset manustamist. Tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringus saadi absoluutse biosaadavuse väärtuseks 59%. Toit võib suurendada ravimi ekspositsiooni pärast suukaudse annuse manustamist.

**Jaotumine:** Erlotiniibi keskmine jaotusruumala on 232 l ja ravim jaotub inimeste kasvajakoesse. 4 patsiendi (3 mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti ja 1 kõrvivähiga patsient) osalusega uuringus, kus manustati Tarceva't 150 mg ööpäevastes suukaudsetes annustes, oli 9. päeval võetud kasvaproovides erlotiniibi kontsentratsioon keskmiselt 1185 ng/g koe kohta. See vastas üldisele keskmisele 63% (vahemik 5...161%) püsikontsentratsiooni faasis täheldatud maksimaalsetest plasmakontsentratsiooni väärtustest. Esmaseid aktiivseid metaboliite leidis kasvajas keskmises kontsentratsioonis 160 ng/g koe kohta, mis vastas üldisele keskmisele 113% (vahemik 88...130%) püsikontsentratsiooni faasi maksimaalsetest plasmakontsentratsiooni väärtustest. Seonduvus plasmavalkudega on ligikaudu 95%. Erlotiniib seondub seerumi albumiiniga ja alfa-1 happe glükoproteiiniga (AAG).

**Metabolism:** Erlotiniib metaboliseerub maksas inimese maksa tsütokroomide, peamiselt CYP3A4 ja vähemal määral CYP1A2 kaudu. Erlotiniibi metaboolsele kliirensile võivad kaasa aidata ekstrahepaatiline metabolism CYP3A4 kaudu sooles, CYP1A1 kaudu kopsus ja 1B1 kaudu kasvajakoes.

Kindlaks on tehtud kolm peamist metabolismi rada: 1) kummagi või mõlema kõrvalahela O-demetüleerumine, millele järgneb oksüdatsioon karboksüülhapeteks; 2) atsetüleenmetaboliidi oksüdatsioon, millele järgneb hüdroolüüs arüülkarboksüülhapeteks; ja 3) fenüül-atsetüleenmetaboliidi

aromaatne hüdroksüleerumine. Mittekliinilistes *in vitro* testides ja *in vivo* kasvajamudelites oli erlotiniibi põhimetaboliitidel OSI-420 ja OSI-413, mis tekivad kummagi kõrvalahela O-demetüleerumisel, võrreldav toime erlotiniibiga. Nende sisaldus plasmas on <10% erlotiniibi sisaldusest ja neil on erlotiniibiga sarnane farmakokineetika.

**Eliminatsioon:** Erlotiniib eritub peamiselt roojaga (>90%) metaboliitide kujul, neerude kaudu eritub vaid väike kogus (umbes 9%) suukaudsest annusest. Muutumatu kujul eritub alla 2% suukaudselt manustatud annusest. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs Tarceva monoterapiat saanud 591 patsiendil näitab, et keskmine kliirens on 4,47 l/tunnis ja keskmine poolväärtusaeg 36,2 tundi. Seega on püsikontsentratsiooni faasi plasmakontsentratsiooni saabumise aeg arvatavasti umbes 7...8 päeva.

#### Farmakokineetika eri-gruppides:

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei täheldatud kliiniliselt olulist seost prognoositud kliirensi ning patsiendi vanuse, kehakaalu, soo ja etnilise kuuluvuse vahel. Patsiendi faktorid, mis olid korrelatsioonis erlotiniibi farmakokineetikaga, olid seerumi üldbilirubiin, AAG ja suitsetamine. Suuremat seerumi üldbilirubiini sisaldust ja AAG kontsentratsiooni seostati erlotiniibi vähenenud kliirensiga. Nende erinevuste kliiniline tähtsus on teadmata. Samas oli suitsetajatel suurenenud erlotiniibi kliirens. See leidis kinnitust farmakokineetilises uuringus, mis viidi läbi mittesuitsetavatel ja suitsetavatel tervetel uuritavatel, kes said erlotiniibi ühekordse 150 mg suukaudse annuse.  $C_{max}$  geomeetriline keskmine mittesuitsetajatel oli 1056 ng/ml ja suitsetajatel 689 ng/ml; suitsetajate ja mittesuitsetajate keskmine suhe oli 65,2% (95% CI: 44,3...95,9;  $p = 0,031$ ).  $AUC_{0-inf}$  geomeetriline keskmine mittesuitsetajatel oli 18726 ng•h/ml ja suitsetajatel 6718 ng•h/ml; keskmine suhe 35,9% (95% CI: 23,7...54,3;  $p < 0,0001$ ).  $C_{24h}$  geomeetriline keskmine mittesuitsetajatel oli 288 ng/ml ja suitsetajatel 34,8 ng/ml; keskmine suhe 12,1% (95% CI: 4,82...30,2;  $p = 0,0001$ ).

Keskmes III faasi mitteväikerakk-kopsuvähi uuringus saavutasid suitsetajad erlotiniibi püsikontsentratsiooni faasi minimaalse plasmakontsentratsiooni 0,65 µg/ml ( $n=16$ ), mis oli ligikaudu kaks korda väiksem kui endistel suitsetajatel või patsientidel, kes ei ole kunagi suitsetanud (1,28 µg/ml,  $n=108$ ). Selle toimega kaasnes erlotiniibi plasma kliirensi 24% suuremine. I faasi annuse järk-järgulise suurendamise uuringus suitsetavatel mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel näitasid püsikontsentratsiooni faasi farmakokineetilised analüüsid erlotiniibi ekspositsiooni annusega proportsionaalset suurenemist, kui Tarceva annust suurendati 150 mg-lt kuni maksimaalse talutava annuseni 300 mg. Selles uuringus oli suitsetajatel püsikontsentratsiooni faasi minimaalne plasmakontsentratsioon 300 mg annuse kasutamisel 1,22 µg/ml ( $n=17$ ).

Farmakokineetiliste uuringute tulemuste põhjal tuleb suitsetajatele soovitada, et nad loobuksid Tarceva-ravi ajal suitsetamisest, kuna vastasel korral võib väheneda ravimi plasmakontsentratsioon.

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal võib opioidi toimesel ravimi plasmakontsentratsioon suureneeda umbes 11%.

Viidi läbi teine populatsiooni farmakokineetiline analüüs, mis ühendas endas erlotiniibi andmeid 204 pankreasevähiga patsiendilt, kes said erlotiniibi koos gemtsitabiiniga. See analüüs näitas, et erlotiniibi kliirensit mõjutavad ühismuutujad olid pankreasevähi uuringu patsientidel väga sarnased nendega, mida täheldati eelnevas monoterapias farmakokineetilises analüüsis. Ei tehtud kindlaks uute ühismuutujate toimeid. Gemtsitabiini samaaegsel manustamisel puudus mõju erlotiniibi plasma kliirensile.

Laste või eakate patsientidega ei ole spetsiifilisi uuringuid läbi viidud.

**Maksakahjustus:** Erlotiniib metaboliseerub põhiliselt maksas. Soliidtuumorite ja mõõduka maksafunktsiooni häirega (Child-Pugh skoor 7...9) patsientidel olid erlotiniibi geomeetriline keskmine  $AUC_{0-t}$  ja  $C_{max}$  vastavalt 27000 ng•h/ml ja 805 ng/ml võrreldes väärtustega 29300 ng•h/ml ja 1090 ng/ml adekvaatse maksafunktsiooniga patsientidel, sealhulgas primaarse maksavähi või maksametastaasidega patsientidel. Kuigi mõõduka maksafunktsiooni häirega patsientidel oli  $C_{max}$  statistiliselt oluliselt väiksem, ei loeta seda erinevust kliiniliselt oluliseks. Puuduvad andmed raske

maksafunktsiooni häire mõju kohta erlotiniibi farmakokineetikale. Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis oli üldbilirubiini suurenenud sisaldus seerumis seotud erlotiniibi aeglasema kliirensiga.

*Neerukahjustus:* Erlotiniib ja tema metaboliidid ei eritu oluliselt neerude kaudu, kuna uriiniga eritub alla 9% ühekordselt manustatud annusest. Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei täheldatud kliiniliselt olulist seost erlotiniibi kliirensi ja kreatiniinikliirensi vahel, kuid puuduvad andmed patsientide kohta kreatiniini kliirensiga <15 ml/min.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Pikaajalise manustamise toimed, mida täheldati vähemalt ühel loomaliigil või uuringus, olid toime sarvkestale (atroofia, haavandid), nahale (follikulaarne degeneratsioon ja põletik, punetus ja alopeetsia), munasarjadele (atroofia), maksale (maksanekroos), neerudele (papillinekroos või neerutorukeste laienemine) ning seedetraktile (aeglustunud mao tühjenemine ja kõhulahtisus). Erütrotsüütide arv vähenes ja leukotsüütide (peamiselt neutrofiilide) arv suurenes. Täheldati maksaensüümide (ASAT, ALAT) aktiivsuse ja bilirubiinisalduse raviga seotud suurenemist. Neid leide täheldati kontsentratsioonide puhul, mis olid tunduvalt väiksemad kliiniliselt saavutatavatest kontsentratsioonidest.

Toimemehhanismi põhjal on erlotiniib potentsiaalne teratogeen. Andmed reproduktsioonitoksilisuse uuringutest, kus rottidele ja küülikutele manustati maksimaalsele talutavale annusele lähedasi ja/või emasloomale toksilisi annuseid, näitasid reproduktiivseid (embrüotoksilisus rottidel, embrüo resorptsioon ja fetotoksilisus küülikutel) ning arenguhäireid (poegade kasvu aeglustumine ja elulemuse vähenemine küülikutel), samas ei ilmnenud teratogeenset toimet ega mõju viljakusele. Neid leide täheldati kliiniliselt saavutatavate kontsentratsioonide puhul.

Tavalistes genotoksilisuse uuringutes saadi erlotiniibi testimisel negatiivne vastus. Kartsinogeensusuuringuid ei ole läbi viidud.

Pärast UV-kiiritust täheldati rottidel kergert fototoksilist nahareaktsiooni.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

*Tableti sisu:*

Laktoosmonohüdraat  
Tselluloos, mikrokristalne (E460)  
Naatriumglükolaattärklis tüüp A  
Naatriumlaaurüülsulfaat  
Magneesiumstearaat (E470 b)

*Tableti kate:*

Hüdroksüpropüülselluloos (E463)  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool  
Hüpromelloos (E464)

*Kollane trükitint:*

Šellak (E904)  
Kollane raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alumiiniumfooliumiga suletud PVC-blister, mis sisaldab 30 tabletti.

### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/05/311/001

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

19. september 2005

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tarceva 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tarceva 100 mg

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg erlotiniibi (erlotiniibvesinikkloriidina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Valged kuni kollakad ümmargused kaksikkumerad tabletid, mille ühele küljele on hallis kirjas trükitud 'Tarceva 100' ja logo.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk:

Tarceva on näidustatud monoteerapiana lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi säilitusraviks, kui haigus on stabiilne pärast 4 tsüklit standardset platiinapreparaati sisaldavat esmavaliku kemoteraapiat.

Tarceva on näidustatud ka lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks, kui vähemalt üks eelnev keemiaravi skeem on osutunud ebaefektiivseks.

Tarceva määramisel tuleb arvestada faktoreid, mis on seotud elulemuse pikenemisega. Pikenenud elulemust või ravi teisi kliiniliselt olulisi toimeid ei ole ilmnenud EGFR-negatiivse kasvaja patsientidel (vt lõik 5.1).

#### Pankreasevähk:

Tarceva kombinatsioonis gemtsitabiiniga on näidustatud metastaatilise pankreasevähi raviks.

Tarceva määramisel tuleb arvestada faktoreid, mis on seotud elulemuse pikenemisega (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Lokaalselt kaugelearenenud haigusega patsientidel elulemuse pikenemist ei ilmnenud.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Tarceva ravi peab määrama vähiravi kogemusega arst.

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk:

Tarceva soovitatav ööpäevane annus on 150 mg, manustatuna vähemalt üks tund enne või kaks tundi pärast sööki.

#### Pankreasevähk:

Tarceva soovitatav ööpäevane annus on 100 mg, manustatuna vähemalt üks tund enne või kaks tundi pärast sööki ja kombinatsioonis gemtsitabiiniga (pankreasevähi näidustuse puhul vt gemtsitabiini ravimi omaduste kokkuvõte).

Patsientidel, kellel ei teki löövet esimese 4...8 ravinädala jooksul, võib uuesti hinnata edasist ravi Tarceva'ga (vt lõik 5.1).

Kui vajalik on annuse kohandamine, tuleb seda vähendada 50 mg kaupa (vt lõik 4.4).

Tarceva on saadaval 25 mg, 100 mg ja 150 mg tugevustena.

CYP3A4 substraatide ja modulaatorite samaaegsel kasutamisel võib vajalikuks osutada annuse korrigeerimine (vt lõik 4.5).

Maksakahjustus: Erlotiniib metaboliseerub maksas ja eritub sapiga. Kuigi erlotiniibi ekspositsioon oli sarnane mõõduka maksafunktsiooni häire (Child-Pugh skoor 7...9) ja adekvaatse maksafunktsiooniga patsientidel, peab olema ettevaatlik Tarceva manustamisel maksakahjustusega patsientidele. Tõsiste kõrvaltoimete tekkimisel tuleb Tarceva annust vähendada või ravi katkestada. Raske maksafunktsiooni häirega (ASAT/SGOT ja ALAT/SGPT väärtused > 5 x kõrgemad normivahemiku ülempiirist) patsientidel ei ole erlotiniibi ohutust ja efektiivsust uuritud. Raske maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole Tarceva kasutamine soovitatav (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus: Neerukahjustusega (seerumi kreatiniinisaldus >1,5 korra suurem normivahemiku ülempiirist) patsientidel ei ole erlotiniibi ohutust ja efektiivsust uuritud. Farmakokineetiliste andmete põhjal ei ole kerge või keskmise raskusega neerukahjustuse korral vaja annust korrigeerida (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole Tarceva kasutamine soovitatav.

Kasutamine lastel: Alla 18-aastastel patsientidel ei ole erlotiniibi ohutust ja efektiivsust uuritud. Tarceva kasutamine lastel ei ole soovitatav.

Suitsetajad: On tõestatud, et sigarettide suitsetamine vähendab erlotiniibi ekspositsiooni 50...60% võrra. Suitsetavatel mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel oli Tarceva maksimaalne talutav annus 300 mg. Suitsetamist jätkavatel patsientidel ei ole soovitatud algannustest suurema annuse efektiivsust ja pikaajalist ohutust kindlaks tehtud (vt lõigud 4.5 ja 5.2). Kuna suitsetamine vähendab erlotiniibi plasmakontsentratsiooni, tuleb suitsetajatel soovitada suitsetamisest loobuda.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus erlotiniibi või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

### 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tugevad CYP3A4 indutseerijad võivad vähendada erlotiniibi toimet, samal ajal kui tugevad CYP3A4 inhibiitorid võivad viia toksilisuse suurenemiseni. Samaaegset ravi sellist tüüpi ravimitega tuleb vältida (vt lõik 4.5).

Suitsetajatele tuleb soovitada, et nad loobuksid suitsetamisest, kuna suitsetajatel on erlotiniibi plasmakontsentratsioon madalam kui mittesuitsetajatel. Plasmakontsentratsiooni langus on tõenäoliselt kliiniliselt oluline (vt lõik 4.5).

Tarceva't mitteväikerakk-kopsuvähi (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), pankreasevähi või teiste kaugelearenenud soliidtuumorite raviks saanud patsientidel on aeg-ajalt kirjeldatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (*interstitial lung disease*, ILD) taolisi tüsistusi, muuhulgas surmaga lõppevaid juhtusid. Mitteväikerakk-kopsuvähi keskses uuringus BR.21 oli ILD-taoliste tüsistuste esinemissagedus (0,8%) ühesugune nii platseebo- kui Tarceva-grupis. Pankreasevähi uuringus, kus kasutati kombinatsiooni gemtsitabiiniga, oli ILD-taoliste tüsistuste esinemissagedus 2,5 % Tarceva pluss gemtsitabiini grupis ning 0,4 % platseebo pluss gemtsitabiini grupis. Üldine esinemissagedus kõigis uuringutes (sh kontrollimata uuringud ja samaaegse keemiaraviga uuringud) Tarceva'ga ravitud patsientidel on ligikaudu 0,6%, võrreldes 0,2%-ga platseebot saanud patsientidel. ILD-taoliste tüsistuste kahtlusega patsientidele pandud diagnoosid olid pneumoniit, kiirguspneumoniit, ülitundlikkuspneumoniit, interstitsiaalne pneumoonia, interstitsiaalne kopsuhaigus, oblitereriv bronhioliit, kopsufibroos, äge respiratoorne distress-sündroom (*Acute Respiratory Distress Syndrome*, ARDS), alveoliit ja kopsuinfiltraadid. Sümptomid ilmsid mõned päevad kuni mitu kuud pärast Tarceva-ravi alustamist. Sageli esines segavaid või soodustavaid faktoreid, nagu samaaegne või eelnev keemiaravi, eelnev

kiiritusravi, olemasolev parenhümatoosne kopsuhaigus, metastaatiline kopsuhaigus või kopsuinfektsioonid.

Patsientidel, kellel tekivad ägeda algusega uued ja/või progresseeruvad ebaselge põhjusega kopsusümptomid, nagu hingeldus, köha ja palavik, tuleb Tarceva-ravi katkestada kuni diagnoosi selgumiseni. Patsiente, kes saavad samaaegselt erlotiniib- ja gemtsitabiinravi, tuleks hoolikalt jälgida ILD-laadse toksilisuse tekkimise osas. Kui diagnoositakse interstitsiaalset kopsuhaigust, tuleb Tarceva ära jätta ja vajadusel alustada sobivat ravi (vt lõik 4.8).

Kõhulahtisust on esinenud ligikaudu 50% Tarceva-ravi saanud patsientidest ning mõeldukat või tõsist kõhulahtisust tuleb ravida nt loperamiidiga. Mõnel juhul võib vajalikuks osutuda annuse vähendamine. Kliinilistes uuringutes vähendati annuseid 50 mg kaupa. Annuse vähendamist 25 mg kaupa ei ole uuritud. Veetustumist põhjustava tõsise või püsiva kõhulahtisuse, iivelduse, isutuse või oksendamise korral tuleb Tarceva-ravi katkestada ja rakendada vajalikke meetmeid dehüdratsiooni raviks (vt lõik 4.8). Harva on kirjeldatud hüpokaleemiat ja neerupuudulikkust (sh surmajuhtusid). Mõned juhud tekkisid kõhulahtisuse, oksendamise ja/või isutuse tõttu tekkinud tõsise dehüdratsiooni tagajärjel, samal ajal kui muude juhtude teket soodustas samaaegne kemoteraapia. Tõsisema või püsivama kõhulahtisuse korral või dehüdratsiooni põhjustavatel juhtudel, eriti raskendavate riskifaktoritega patsientidel (samaaegselt kasutatavad ravimid, sümptomid või haigused või muud soodustavad seisundid, sh kõrgem vanus), tuleb Tarceva-ravi katkestada ja rakendada vajalikke meetmeid, et patsiendid intensiivselt intravenoosselt rehüdreerida. Lisaks tuleb jälgida neerufunktsiooni ja seerumi elektrolüütide (sh kaaliumi) sisaldust patsientidel, kellel on risk dehüdratsiooni tekkeks.

Tarceva kasutamise ajal on harva kirjeldatud maksapuudulikkuse teket (sh surmajuhtusid). Soodustavateks teguriteks on olnud olemasolev maksahaigus või samaaegne hepatotoksiliste ravimite kasutamine. Seetõttu tuleb nendel patsientidel kaaluda regulaarselt maksafunktsiooni kontrolli. Kui tekivad tõsised maksafunktsiooni häired, tuleb Tarceva manustamine katkestada (vt lõik 4.8). Tarceva't ei soovitata kasutada raske maksafunktsiooni häirega patsientidel.

Tarceva't saavatel patsientidel on suurem risk seedetrakti perforatsiooni tekkeks, mida on täheldatud aeg-ajalt. Risk on suurenenud patsientidel, kes saavad samaaegselt angiogeneesi pärssivaid ravimeid, kortikosteroide, MSPVAsid ja/või taksaani sisaldavat kemoteraapiat või kellel on anamneesis peptiline haavand või divertikuliit. Seedetrakti perforatsiooni tekkimisel tuleb Tarceva-ravi püsivalt lõpetada (vt lõik 4.8).

Kirjeldatud on bulloosseid, villilisi ja eksfoliatiivseid nahakahjustusi, sealhulgas väga harva Stevens-Johnsoni sündroomile/toksilisele epidermaalnekroolüüsile viitavaid juhtusid, mis mõningatel juhtudel lõppesid surmaga (vt lõik 4.8). Raskekujuliste bulloosete, villiliste või eksfoliatiivsete kahjustuste tekkimisel tuleb Tarceva-ravi katkestada või lõpetada.

Väga harva on Tarceva kasutamise ajal kirjeldatud silma sarvkesta perforatsiooni või haavandite teket. Muudeks Tarceva-ravi ajal täheldatud silmakahjustusteks on ripsmete ebanormaalne kasv, kuiv keratokonjunktiviit või keratiit, mis on samuti sarvkesta perforatsiooni/haavandite riskifaktoriteks. Ägedate silmakahjustuste (nt silmavalu) tekkimisel/süvenemisel tuleb Tarceva-ravi katkestada või lõpetada (vt lõik 4.8).

Tabletid sisaldavad laktoosi ja neid ei tohi manustada patsientidele, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, Lapp'i laktaasidefitsiit või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

Erlotiniibi iseloomustab vähenenud lahustuvus pH väärtuste üle 5 juures. Ravimid, mis muudavad seedetrakti ülaosa pH-d (nt prootonpumba inhibiitorid, H<sub>2</sub>-retseptorite blokaatorid ja antatsiidid), võivad muuta erlotiniibi lahustuvust ja seeläbi ravimi biosaadavust. Tarceva annuse suurendamine nende ravimite samaaegsel manustamisel ei kompenseeri tõenäoliselt ekspositsiooni langust. Erlotiniibi kombineerimist prootonpumba inhibiitoritega tuleb vältida. Erlotiniibi ning H<sub>2</sub>-retseptorite blokaatorite ja antatsiidide samaaegse manustamise toime on teadmata, kuid tõenäoline on biosaadavuse vähenemine. Seetõttu tuleb nimetatud kombinatsioonide samaaegset kasutamist vältida

(vt lõik 4.5). Kui Tarceva-ravi ajal on vajalik antatsiidide kasutamine, tuleb neid võtta vähemalt 4 tundi enne või 2 tundi pärast Tarceva ööpäevase annuse manustamist.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Erlotiniib on tugevatoimeline CYP1A1 inhibiitor ning mõõdukas CYP3A4 ja CYP2C8 inhibiitor, ning samuti UGT1A1 vahendusel toimuva glükuronidatsiooni tugev inhibiitor *in vitro*.

CYP1A1 tugeva inhibeerimise füsioloogiline tähtsus on teadmata, kuna CYP1A1 ekspressioon inimese kudedes on väga piiratud.

Kui erlotiniibi manustati koos tsiprofloksatsiiniga, mis on mõõdukas CYP1A2 inhibiitor, suurenes erlotiniibi ekspositsioon [AUC] märkimisväärselt 39%, samal ajal kui  $C_{max}$  statistiliselt olulist muutust ei täheldatud. Sarnaselt suurenes aktiivse metaboliidi ekspositsioon, AUC ja  $C_{max}$  vastavalt umbes 60% ja 48%. Selle suurenemise kliiniline tähtsus ei ole kindlaks tehtud. Ettevaatlik peab olema tsiprofloksatsiini või tugevate CYP1A2 inhibiitorite (nt fluvoksamiini) kombineerimisel erlotiniibiga. Kui täheldatakse erlotiniibiga seotud kõrvaltoimeid, võib erlotiniibi annust vähendada.

Eelnev ravi Tarceva'ga või selle samaaegne manustamine ei muutnud prototüüpsete CYP3A4 substraatide midasolaami ja erütromütsiini kliirensit, kuid vähendas midasolaami suukaudset biosaadavust kuni 24%. Ühest teisest kliinilisest uuringust ilmnas, et erlotiniib ei mõjuta samaaegselt manustatud CYP3A4/2C8 substraadi paklitakseeli farmakokineetikat. Seetõttu ei ole tõenäoline märkimisväärne mõju teiste CYP3A4 substraatide kliirensile.

Glükuronidatsiooni inhibeerimine võib põhjustada koostoimeid ravimitega, mis on UGT1A1 substraadid ja metaboliseeruvad ainult selle kaudu. Patsientidel, kellel on madal UGT1A1 ekspressioonitase või esineb geneetilisi glükuronidatsiooni häireid (nt Gilbert'i sündroom), võib tekkida seerumi bilirubiinisalduse suurenemine ja neid tuleb ravida ettevaatusega.

Erlotiniib metaboliseerub maksas inimese maksa tsütokroomide, peamiselt CYP3A4 ja vähemal määral CYP1A2 kaudu. Erlotiniibi metaboolsele kliirensile võivad kaasa aidata ka ekstrahepaatiline metabolism CYP3A4 kaudu sooles, CYP1A1 kaudu kopsus ja CYP1B1 kaudu kasvajakoes. Võimalikud on koostoimed toimeainetega, mis metaboliseeruvad nende ensüümide kaudu või on nende inhibiitorid või indutseerijad.

Tugevate CYP3A4 aktiivsuse inhibiitorite toime väheneb erlotiniibi metabolism ja suureneb plasmakontsentratsioon. Kliinilises uuringus suurenes erlotiniibi ja tugeva CYP3A4 inhibiitori ketokonasooli (200 mg suu kaudu kaks korda päevas 5 päeva jooksul) koosmanustamisel erlotiniibi ekspositsioon (AUC 86% ja  $C_{max}$  69%). Seetõttu peab olema ettevaatlik erlotiniibi kombineerimisel tugeva CYP3A4 inhibiitoriga, nagu asooli tüüpi seentevastased ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool), proteaasi inhibiitorid, erütromütsiin või klaritromütsiin. Vajadusel tuleb erlotiniibi annust vähendada, eriti toksilisuse ilmnemisel.

Tugevate CYP3A4 aktiivsuse indutseerijate toime kiireneb erlotiniibi metabolism ja väheneb oluliselt plasmakontsentratsioon. Kliinilises uuringus viis erlotiniibi ja tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiini (600 mg suukaudselt üks kord päevas 7 päeva jooksul) koosmanustamine erlotiniibi keskmise AUC 69% vähenemiseni. Rifampitsiini manustamisel koos Tarceva ühekordse 450 mg annusega oli erlotiniibi keskmine ekspositsioon (AUC) 57,5% väiksem kui pärast Tarceva ühekordse 150 mg annuse manustamist ilma rifampitsiiniravita. Seetõttu tuleb vältida Tarceva manustamist koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega. Kui Tarceva ja tugeva CYP3A4 indutseerija (nt rifampitsiini) samaaegne kasutamine on siiski vajalik, tuleb kaaluda annuse suurendamist 300 mg-ni ja hoolikat ohutuse (sh neeru- ja maksafunktsiooni ning seerumi elektrolüütide) jälgimist, ning kui ravi on hästi talutav enam kui 2 nädala vältel, võib kaaluda annuse edasist suurendamist 450 mg-ni koos hoolika ohutuse jälgimisega. Ekspositsiooni vähenemine võib ilmneda ka teiste indutseerijate puhul, nagu näiteks fenütoiin, karbamasepiin, barbituraadid või naistepunaürt (*Hypericum perforatum*). Nende

toimeainete kombineerimisel erlotiniibiga peab olema ettevaatlik. Võimalusel tuleks kaaluda alternatiivsete ravimite kasutamist, millel puudub tugev CYP3A4 indutseeriv toime.

Kliinilistes uuringutes on kirjeldatud protrombiiniaja rahvusvahelise normaliseeritud suhte (*International Normalized Ratio*, INR) tõusu ja verejookse, sealhulgas seedetrakti verejooksu; mõned juhud on olnud seotud varfariini (vt lõik 4.8) ja mõned juhud MSPVA samaaegse manustamisega. Patsiente, kes võtavad varfariini või teisi kumariini tüüpi antikoagulante, tuleb jälgida protrombiiniaja või INR muutuste suhtes.

Farmakokineetilise koostoimeuuringu tulemused näitasid  $AUC_{inf}$ ,  $C_{max}$  ja plasmakontsentratsiooni olulist 2,8-, 1,5- ja 9-kordset vähenemist 24 tundi pärast Tarceva manustamist suitsetajatel mittedsuitsetajatega võrreldes (vt lõik 5.2). Seetõttu tuleb veel suitsetavatele patsientidele soovitada, et nad loobuksid suitsetamisest nii varakult kui võimalik pärast Tarceva-ravi alustamist, kuna vastasel korral väheneb erlotiniibi plasmakontsentratsioon. Ekspositsiooni languse kliinilist toimet ei ole nõuetekohaselt hinnatud, kuid tõenäoliselt on see kliiniliselt oluline.

Erlotiniib on toimeaine kandja P-glükoproteiini substraat. P- glükoproteiini inhibiitorite, nt tsüklosporiin ja verapamiil, samaaegne manustamine võib põhjustada erlotiniibi jaotumise ja eliminatsiooni muutumist. Selle koostoime tagajärjed, nt toksiline mõju kesknärvisüsteemile, ei ole kindlaks tehtud. Nimetatud olukordades peab olema ettevaatlik.

Erlotiniibi iseloomustab vähenenud lahustuvus pH väärtuste üle 5 juures. Ravimid, mis muudavad seedetrakti ülaosa pH-d, võivad muuta erlotiniibi lahustuvust ja seeläbi ravimi biosaadavust. Erlotiniibi manustamisel koos prootonpumba inhibiitori (PPI) omeprasooliga vähenesid erlotiniibi ekspositsioon [AUC] ja maksimaalne plasmakontsentratsioon [ $C_{max}$ ] vastavalt 46% ja 61%.  $T_{max}$  või poolväärtusaeg ei muutunud. Tarceva samaaegsel manustamisel koos H<sub>2</sub>-retseptorite blokaatori ranitidiiniga annuses 300 mg vähenesid erlotiniibi ekspositsioon [AUC] ja maksimaalne plasmakontsentratsioon [ $C_{max}$ ] vastavalt 33% ja 54%. Tarceva annuse suurendamine nende ravimi samaaegsel manustamisel ei kompenseeri tõenäoliselt ekspositsiooni langust. Ent kui Tarceva't manustati 2 tundi enne või 10 tundi pärast ranitidiini kaks korda päevas manustatavat 150 mg annust, vähenesid erlotiniibi ekspositsioon [AUC] ja maksimaalne plasmakontsentratsioon [ $C_{max}$ ] ainult 15% ja 17%. Antatsiidide toimet erlotiniibi imendumisele ei ole uuritud, kuid imendumine võib olla häiritud, põhjustades plasmakontsentratsiooni madala taseme. Kokkuvõttes tuleb vältida erlotiniibi kombineerimist prootonpumba inhibiitoritega. Kui Tarceva-ravi ajal on vajalik antatsiidide kasutamine, tuleb neid võtta vähemalt 4 tundi enne või 2 tundi pärast Tarceva ööpäevase annuse manustamist. Kui kaalutakse ranitidiini kasutamist, tuleb seda manustada erinevatel kellaaegadel; st Tarceva't tuleb manustada vähemalt 2 tundi enne või 10 tundi pärast ranitidiini manustamist.

Ib faasi uuringus ei täheldatud gemtsitabiini märkimisväärset toimet erlotiniibi farmakokineetikale ega erlotiniibi märkimisväärset toimet gemtsitabiini farmakokineetikale.

Erlotiniibi toimel suureneb plaatina kontsentratsioon. Kliinilises uuringus, kus erlotiniibiga samaaegselt manustati karboplatiini ja paklitakseeli, suurenes kogu plaatina  $AUC_{0-48}$  10,6%. Kuigi see erinevus on statistiliselt oluline, ei loetud selle ulatust kliiniliselt oluliseks. Kliinilises praktikas võib esineda muid kaasuvaid tegureid, mis viivad karboplatiini ekspositsiooni suurenemiseni, näiteks neerukahjustus. Puudus karboplatiini või paklitakseeli oluline mõju erlotiniibi farmakokineetikale.

Kapetsitabiin võib põhjustada erlotiniibi kontsentratsiooni suurenemist. Erlotiniibi manustamisel koos kapetsitabiiniga täheldati erlotiniibi AUC statistiliselt olulist suurenemist ja  $C_{max}$  piiripealset suurenemist, kui neid väärtusi võrreldi ühes teises uuringus täheldatud väärtustega, kus erlotiniibi kasutati monoterapiiana. Puudus erlotiniibi oluline mõju kapetsitabiini farmakokineetikale.

#### **4.6 Rasedus ja imetamine**

Rasedatel ei ole erlotiniibi kasutamist uuritud. Loomkatsetes on ilmnenud kahjulik toime reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Fertiilses eas naised peavad Tarceva-ravi ajal hoiduma rasedusest. Ravi ajal ja vähemalt 2 nädala jooksul pärast ravi lõppu tuleb

kasutada efektiivset rasestumisvastast meetodit. Ravi tohib rasedatel jätkata vaid juhul, kui potentsiaalne kasu emale ületab ohu lootele.

Ei ole teada, kas erlotiniib eritub rinnapiima. Võimaliku kahjuliku toime tõttu imikule tuleb emadele soovitada, et nad ei toidaks Tarceva-ravi ajal last rinnaga.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud; samas ei ole erlotiniib seotud vaimse võimekuse langusega.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Mitteväikerakk-kopsuvähk (Tarceva manustamine monoterapiana):

Randomiseeritud topeltpimeuuringus (BR.21; Tarceva manustamine teise valiku ravina) olid kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed lööve (75%) ja kõhulahtisus (54%). Enamik olid 1./2. raskusastme kõrvaltoimed, mis taandusid ilma ravita. Tarceva'ga ravitud patsientidel oli 3./4. astme lööbe ja kõhulahtisuse esinemissagedus vastavalt 9% ja 6%; kummagi kõrvaltoime tõttu katkestas uuringu 1% patsientidest. Annuse vähendamine lööbe ja kõhulahtisuse tõttu osutus vajalikuks vastavalt 6% ja 1% patsientidest. Uuringus BR.21 oli keskmine aeg lööbe tekkeni 8 päeva ja keskmine aeg kõhulahtisuse tekkeni 12 päeva.

Üldiselt avaldub lööve kerge või mõõduka erütematoosse ja papulopustuloosse lööbena, mis võib tekkida või süveneda päikese eest katmata nahapiirkondades. Patsientidel, kes viibivad päikese käes, soovitatakse kasutada kaitseriietust ja/või päikesekaitsevahendeid (nt mineraale sisaldavaid).

Tabelis 1 on NCI-CTC (*National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria*) raskusastme järgi kokku võetud kõrvaltoimed, mida esines sagedamini ( $\geq 3\%$ ) Tarceva'ga ravitud patsientidel kui platseebogrupis (keskses uuringus BR.21) ja vähemalt 10% Tarceva-grupi patsientidest.

Tabel 1: Väga sagedased kõrvaltoimed uuringus BR.21

NCI-CTC raskusaste	Erlotiniib N = 485			Platseebo N = 242		
	mistaheaste	3	4	mistaheaste	3	4
<b>MedDRA eelistatud termin</b>	%	%	%	%	%	%
Mistaheaste kõrvaltoimega patsiendid kokku	99	40	22	96	36	22
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>						
Infektsioon*	24	4	0	15	2	0
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>						
Anoreksia	52	8	1	38	5	<1
<i>Silma kahjustused</i>						
Konjunktiviit	12	<1	0	2	<1	0
Kuiv keratokonjunktiviit	12	0	0	3	0	0
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastinumi häired</i>						
Hingeldus	41	17	11	35	15	11
Köha	33	4	0	29	2	0

NCI-CTC raskusaste	Erlotiniib N = 485			Platseebo N = 242		
	mistaheaste	3	4	mistaheaste	3	4
MedDRA eelistatud termin	%	%	%	%	%	%
<i>Seedetrakti häired</i>						
Kõhulahtisus**	54	6	<1	18	<1	0
Iiveldus	33	3	0	24	2	0
Oksendamise	23	2	<1	19	2	0
Stomatiit	17	<1	0	3	0	0
Kõhuvalu	11	2	<1	7	1	<1
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>						
Lööve***	75	8	<1	17	0	0
Sügelus	13	<1	0	5	0	0
Nahakuivus	12	0	0	4	0	0
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>						
Väsimus	52	14	4	45	16	4

\*Tõsisteks infektsioonideks koos neutropeeniaga või ilma on olnud pneumoonia, sepsis ja tselluliit.

\*\*Võib põhjustada dehüdratsiooni, hüpokaleemia ja neerupuudulikkuse teket.

\*\*\*Lööve hõlmas aknetaolist löövet.

Ühes teises topeltpimedas, randomiseeritud, platseebokontrollitud III faasi uuringus BO18192 (SATURN); Tarceva't manustati säilitusravina pärast esmavaliku keemiaravi. Uuringus SATURN osales 889 kaugelearenenud, retsidiveerunud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti pärast esmavaliku standardset platiinapreparaati sisaldavat keemiaravi, uusi ohutuslaseid riske ei ilmnenud.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mida täheldati Tarceva'ga ravitud patsientidel uuringus BO18192, olid lööve ja kõhulahtisus (erineva raskusastme lööbe ja kõhulahtisuse esinemissagedus vastavalt 49% ja 20%), millest enamik olid 1./2. raskusastme kõrvaltoimed ning taandusid ilma ravita. 3. raskusastme lööve ja kõhulahtisus tekkisid vastavalt 6% ja 2% patsientidest. 4. raskusastme löövet või kõhulahtisust ei täheldatud. Lööbe ja kõhulahtisuse tõttu katkestas Tarceva-ravi vastavalt 1% ja <1% patsientidest. Annuse muutmist (ravi katkestamist või annuse vähendamist) vajas lööbe ja kõhulahtisuse tõttu vastavalt 8,3% ja 3% patsientidest.

#### Pankreasevähk (Tarceva manustamine koos gemtsitabiiniga):

Keskmes uuringus PA.3 pankreasevähiga patsientidel, kes said Tarceva't 100 mg pluss gemtsitabiini, olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed väsimus, lööve ja kõhulahtisus. Tarceva pluss gemtsitabiini grupis täheldati 3./4. raskusastme löövet ja kõhulahtisust 5 % patsientidest. Keskmise aeg lööbe ja kõhulahtisuse tekkeni oli vastavalt 10 ja 15 päeva. Nii lööbe kui kõhulahtisuse tõttu vähendati annust 2 % patsientidest ning uuringu katkestas kuni 1 % patsientidest, kes said Tarceva't pluss gemtsitabiini.

Tabelis 2 on NCI-CTC (*National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria*) raskusastme järgi kokku võetud kõrvaltoimed, mida esines keskmes uuringus PA.3 sagedamini ( $\geq 3$  %) Tarceva 100 mg pluss gemtsitabiini grupis kui platseebo pluss gemtsitabiini grupis ning vähemalt 10 % patsientidest Tarceva 100 mg pluss gemtsitabiini grupis.

Tabel 2: Väga sageli esinenud kõrvaltoimed uuringus PA.3 (100 mg kohort)

NCI-CTC raskusaste	Erlotiniib N = 259			Platseebo N = 256		
	mistahes raskusaste	3	4	mistahes raskusaste	3	4
<b>MedDRA eelistatud termin</b>	%	%	%	%	%	%
Mistahes kõrvaltoimega patsiendid kokku	99	48	22	97	48	16
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>						
Infektsioon*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>						
Kaalulangus	39	2	0	29	<1	0
<i>Psühhiaatrilised häired</i>						
Depressioon	19	2	0	14	<1	0
<i>Närvisüsteemi häired</i>						
Peavalu	15	<1	0	10	0	0
Neuropaatia	13	1	<1	10	<1	0
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastinumi häired</i>						
Köha	16	0	0	11	0	0
<i>Seedetrakti häired</i>						
Kõhulahtisus**	48	5	<	36	2	0
Stomatiit	22	<1	0	12	0	0
Düspepsia	17	<1	0	13	<1	0
Kõhupuhitus	13	0	0	9	<1	0
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>						
Lööve***	69	5	0	30	1	0
Alopeetsia	14	0	0	11	0	0
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>						
Palavik	36	3	0	30	4	0
Väsimus	73	14	2	70	13	2
Külmavärinad	12	0	0	9	0	0

\*Tõsisteks infektsioonideks koos neutropeeniaga või ilma on olnud pneumoonia, sepsis ja tselluliit.

\*\*Võib põhjustada dehüdratsiooni, hüpokaleemia ja neerupuudulikkuse teket.

\*\*\*Lööve hõlmas aknetaolist löövet.

#### Muud tähelepanekud:

Tarceva ohutuse hindamine põhineb enam kui 1200 patsiendilt saadud andmetel, kes olid raviks saanud vähemalt ühe Tarceva-monoteraapia 150 mg annuse, ning enam kui 300 patsiendilt saadud andmetel, kes said Tarceva't 100 mg või 150 mg kombinatsioonis gemtsitabiiniga.

Kõrvaltoimete esinemissageduse järgi liigitamiseks kasutatakse järgmisi termineid: väga sage (>1/10); sage (>1/100, <1/10); aeg-ajalt (>1/1000, <1/100); harv (>1/10000, <1/1000); väga harv (<1/10000), sealhulgas üksikjuhud.

Järgnevaid kõrvaltoimeid on täheldatud patsientidel, kes said Tarceva't monoteraapiana, ning patsientidel, kes said Tarceva't koos kemoteraapiaga.

Väga sageli esinenud kõrvaltoimed on loetletud tabelites 1 ja 2, muudesse esinemissageduse kategooriatesse kuuluvad kõrvaltoimed on toodud allpool.

*Seedetrakti häired:*

*Sage:* Seedetrakti verejooks. Kliinilistes uuringutes on mõned juhud olnud seotud varfariini (vt lõik 4.5) ja mõned MSPVA samaaegse manustamisega.  
*Aeg-ajalt:* Seedetrakti perforatsioonid.

*Naha ja nahaaluskoe kahjustused:*

*Sage:* Alopeetsia.  
*Sage (uuringus PA.3):* Naha kuivus.  
*Sage:* Paronühhia.  
*Aeg-ajalt:* Hirsutism, kulmude muutused ning haprad küüned ja küünte eraldumine.  
*Aeg-ajalt:* Kerged nahareaktsioonid, nagu hüperpigmentatsioon.  
*Väga harv:* Stevens-Johnsoni sündroomile/toksilisele epidermaalnekrolüüsile viitavad juhud, mis on mõningatel juhtudel lõppenud surmaga.

*Maksa ja sapiteede häired:*

*Väga sage (uuringus PA.3)*

*Sage (uuringus BR.21):* Kõrvalekalded maksafunktsiooni testides (sh alaniinaminotransferaasi [ALAT] ja aspartaaminotransferaasi [ASAT] aktiivsuse ning bilirubiinisalduse suurenemine). Need olid peamiselt kerge või mõõduka raskusega, mööduvad või seotud maksametastaasidega.

*Harv:* Tarceva kasutamise ajal on harva kirjeldatud maksapuudulikkuse teket (sh surmajuhtusid). Soodustavateks teguriteks on olnud olemasolev maksahaigus või samaaegne hepatotoksiliste ravimite kasutamine (vt lõik 4.4).

*Silma kahjustused:*

*Sage:* Sarvkestapõletik.  
*Sage:* Konjunktiviit uuringus PA.3.  
*Aeg-ajalt:* Ripsmete muutused (sh sissekasvanud ripsmed, ripsmete ülemäärane kasv ja tihenemine).  
*Väga harv:* Sarvkestahaavandid ja -perforatsioonid.

*Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:*

*Sage:* Ninaverejooks.  
*Aeg-ajalt:* Tõsine interstitsiaalne kopsuhaigus, sh surmaga lõppevad juhud Tarceva't mitteväikerakk-kopsuvähi või teiste kaugelearenenud soliidtuumorite raviks saanud patsientidel (vt lõik 4.4).

## 4.9 Üleannustamine

Terved isikud on talunud erlotiniibi ühekordseid suukaudseid annuseid kuni 1000 mg ja vähipatsiendid kuni 1600 mg. Tervetel isikutel olid korduvad kaks korda ööpäevas manustatavad 200 mg annused halvasti talutavad alles pärast mõnepäevast ravi. Nende uuringute andmete põhjal võivad tõsised kõrvaltoimed nagu kõhulahtisus, lööve ja võimalikult maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ilmnedä soovitatava annuse ületamisel. Üleannustamise kahtluse korral tuleb Tarceva manustamine lõpetada ja alustada sümptomaatilist ravi.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: antineoplastilised ained, ATC-kood: L01XE03

Erlotiniib on epidermaalse kasvufaktori retseptori/inimese epidermaalse kasvufaktori 1. tüüpi retseptori (EGFR, tuntud ka kui HER1) türosiinkinaasi inhibiitor. Erlotiniib inhibeerib tugevalt EGFR rakusisest fosforüülimist. EGFR on ekspresseeritud tervete rakkude ja vähirakkude pinnal. Mittekliinilistes mudelites viib EGFR fosfotürosiini inhibeerimine raku staasi ja/või surmani.

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk (Tarceva manustamine monoteraapiana):

##### Säilitusravi pärast esmavaliku keemiaravi:

Tarceva efektiivsust ja ohutust mitteväikerakk-kopsuvähi säilitusravina pärast esmavaliku keemiaravi on demonstreeritud randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud uuringus (BO18192, SATURN). Selles uuringus osales 889 lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti, kelle haigus ei progresseerunud pärast platinapreparaati sisaldava keemiaravi nelja tsükli. Patsiendid randomiseeriti 1:1 saama Tarceva't annuses 150 mg või platseebot suu kaudu üks kord päevas kuni haiguse progresseerumiseni. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (PFS) kõikidel patsientidel ja EGFR IHC-positiivse tuumoriga patsientidel. Uuringueelsed demograafilised andmed ja haigustunnused olid kahe ravigrupi vahel hästi tasakaalus. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel oli ECOG sooritusvõime (PS) >1, märkimisväärne kaasnev maksa- või neeruhaigus.

##### *- ITT populatsiooni tulemused:*

Kõikide patsientide (n=889) esmase PFS analüüsi põhjal oli Tarceva-grupis PFS riskisuhe (HR) 0,71 (95% CI, 0,62...0,82; p<0,0001) platseebogrupi suhtes. Keskmine PFS oli Tarceva-grupis 22,4 nädalat ja platseebogrupis 16,0 nädalat. PFS tulemusi kinnitas skaneeringute sõltumatu hindamine. Elukvaliteedi andmed ei näidanud erlotiniibist tingitud ebasoodsat mõju platseeboga võrreldes.

EGFR IHC-positiivsete tuumoritega patsientidel (n=621) täheldati PFS HR väärtust 0,69 (95% CI 0,58...0,82; p < 0,0001). Keskmine PFS oli 22,8 nädalat Tarceva-grupis (vahemik 0,1...78,9 nädalat) võrreldes 16,2 nädalaga platseebogrupis (vahemik 0,1...88,1 nädalat). Progressioonivaba elulemuse määr 6. kuul oli 27% ja 16% vastavalt Tarceva ja platseebo puhul.

Teise tulemusnäitaja – üldise elulemuse – suhtes oli HR 0,81 (95% CI, 0,70...0,95; p=0,0088). Keskmine üldine elulemus oli 12,0 kuud Tarceva-grupis ja 11,0 kuud platseebogrupis.

EGFR aktiveeruvate mutatsioonidega patsiendid said ravist suurimat kasu (n=49, PFS HR=0,10, 95% CI, 0,04...0,25; p<0,0001). EGFR metsikut tüüpi tuumoritega patsientidel (n=388) oli PFS HR 0,78 (95% CI, 0,63...0,96; p=0,0185) ja üldise elulemuse HR oli 0,77 (95% CI, 0,61...0,97; p=0,0243).

##### *- Kemoteraapia järgselt stabiilse haigusega patsiendid:*

Stabiilse haigusega patsientidel (n=487) oli PFS HR 0,68 (95% CI, 0,56...0,83; p<0,0001; mediaan 12,1 nädalat Tarceva-grupis ja 11,3 nädalat platseebogrupis) ning üldise elulemuse HR 0,72 (95% CI, 0,59...0,89; p=0,0019; mediaan 11,9 kuud Tarceva-grupis ja 9,6 kuud platseebogrupis).

Toimet üldisele elulemusele uuriti Tarceva't saavate stabiilse haigusega patsientide erinevate alagruppide lõikes. Ei ilmnenud olulisi kvalitatiivseid erinevusi soomusrakulise kartsinoomiga (HR 0,67, 95% CI, 0,48...0,92) ja mittesoomusrakulise kartsinoomiga (HR 0,76, 95% CI 0,59...1,00) ning EGFR aktiveeruvate mutatsioonidega (HR 0,48, 95% CI 0,14...1,62) ja ilma EGFR aktiveeruvate mutatsioonideta (HR=0,65, 95% CI 0,48...0,87) patsientide vahel.

##### Ravi pärast vähemalt ühe eelneva keemiaravi skeemi osutumist ebaefektiivseks:

Tarceva efektiivsust ja ohutust teise/kolmanda valiku ravina demonstreeriti randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus (BR.21), kus osales 731 lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti, kellel oli vähemalt üks keemiaravi skeem osutunud ebaefektiivseks. Patsiendid randomiseeriti 2:1 saama Tarceva't 150 mg või platseebot suu kaudu üks kord päevas. Uuringu tulemusnäitajateks olid üldine elulemus, progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS), ravivastuse sagedus, ravivastuse kestus, aeg kopsuvähiga seotud sümptomite (köha, hingeldus ja valu) süvenemiseni ja ohutus. Esmane tulemusnäitaja oli elulemus.

Demograafilised tunnused olid kahe ravigrupi vahel hästi tasakaalus. Umbes üks kolmandik patsientidest olid mehed ja ligikaudu ühel kolmandikul oli uuringueelne ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime (*performance status*, PS) 2 ning 9% oli uuringueelne ECOG PS 3. 93% ja 92% kõigist patsientidest vastavalt Tarceva- ja platseebogrupis olid saanud eelnevat platiinapreparaate sisaldavat ravi ning vastavalt 36% ja 37% kõigist patsientidest olid saanud eelnevat taksaanravi.

Surma kohandatud riskisuhe (*hazard ratio*, HR) Tarceva-grupis platseebogrupi suhtes oli 0,73 (95% CI, 0,60...0,87) ( $p = 0,001$ ). Patsientide protsent, kes olid elus 12 kuu möödudes, oli 31,2% ja 21,5% vastavalt Tarceva- ja platseebogrupis. Keskmine üldine elulemus oli Tarceva-grupis 6,7 kuud (95% usaldusvahemik [CI], 5,5...7,8 kuud) ja platseebogrupis 4,7 kuud (95% CI, 4,1...6,3 kuud).

Mõju üldisele elulemusele uuriti enamike patsientide alamrühmade lõikes. Tarceva mõju üldisele elulemusele oli sarnane patsientidel, kelle uuringueelne ECOG PS oli 2-3 (riskisuhe = 0,77; CI 0,6...1,0) või 0-1 (riskisuhe = 0,73; 0,6...0,9), meestel (riskisuhe = 0,76; CI 0,6...0,9) või naispatsientidel (riskisuhe = 0,80; CI 0,6...1,1), patsientidel alla 65 eluaasta (riskisuhe = 0,75; CI 0,6...0,9) või vanematel patsientidel (riskisuhe = 0,79; CI 0,6...1,0), patsientidel, kes olid saanud eelnevalt ühe ravikuuri (riskisuhe = 0,76; CI 0,6...1,0) või rohkem kui ühe eelneva ravikuuri (riskisuhe = 0,75; CI 0,6...1,0), valge rassi (riskisuhe = 0,79; CI 0,6...1,0) või Aasia päritolu patsientidel (riskisuhe = 0,61; 0,4...1,0), adenokartsinoomiga patsientidel (riskisuhe = 0,71; CI 0,6...0,9) või lamerakk-kartsinoomiga patsientidel (riskisuhe = 0,67; CI 0,5...0,9), kuid mitte teiste histoloogiatega patsientidel (riskisuhe = 1,04; CI 0,7...1,5), haiguse IV staadiumi diagnoosiga patsientidel (riskisuhe = 0,65; 0,5...0,8) või väiksema kui IV staadiumi diagnoosiga patsientidel (riskisuhe = 0,65; 0,5...0,8). Patsientidel, kes ei olnud kunagi suitsetanud, oli erlotiniibist palju suurem kasu (elulemuse riskisuhe = 0,42; CI 0,28...0,64). võrrelduna praeguste või endiste suitsetajatega (riskisuhe = 0,87; CI 0,71...1,05).

45% teadaoleva EGFR-ekspressiooni staatusega patsientide seas oli riskisuhe 0,68 (CI 0,49...0,94) EGFR-positiivsete tuumorite ja 0,93 (CI 0,63...1,36) EGFR-negatiivsete tuumoritega patsientidel (defineeritud IHC abil, kasutades *EGFR pharmDx* testikomplekti ja defineerides EGFR-negatiivsema juhu, kui värvub vähem kui 10% kasvajakarke). Ülejäänud 55%-l teadmata EGFR-ekspressiooni staatusega patsientidel oli riskisuhe 0,77 (CI 0,61...0,98).

Keskmine progressioonivaba elulemus oli Tarceva-grupis 9,7 nädalat (95% CI, 8,4...12,4 nädalat) ja platseebogrupis 8,0 nädalat (95% CI, 7,9...8,1 nädalat).

Objektiivne ravivastuse sagedus RECIST'i järgi oli Tarceva-grupis 8,9% (95% CI, 6,4...12,0%). Esimest 330 patsienti hinnati tsentraalselt (ravivastuse sagedus 6,2%); 401 patsienti hindas uurija (ravivastuse sagedus 11,2%).

Keskmine ravivastuse kestus oli 34,3 nädalat, jäädes vahemikku 9,7 ja 57,6+ nädalat. Patsientide osakaal, kes saavutasid täieliku ravivastuse, osalise ravivastuse või haiguse stabilisatsiooni, oli 44,0% ja 27,5% vastavalt Tarceva- ja platseebogrupis ( $p = 0,004$ ).

Tarceva elulemust pikendavat toimet täheldati ka patsientidel, kes ei saavutanud objektiivset kasvaja ravivastust (RECIST'i järgi). Seda tõendas surma riskisuhe 0,82 (95% CI, 0,68...0,99) patsientide seas, kelle parim ravivastus oli stabiilne haigus või haiguse progresseerumine.

Tarceva viis sümptomite vähenemiseni, pikendades platseeboga võrreldes oluliselt aega kõha, hingelduse ja valu süvenemiseni.

#### Pankreasevähk (Tarceva manustamine koos gemtsitabiiniga uuringus PA.3):

Tarceva efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis gemtsitabiiniga esmavaliku ravina hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus, kus osalesid lokaalselt kaugelearenenud, mitteopereeritava või metastaatilise pankreasevähiga patsiendid. Patsiendid randomiseeriti saama Tarceva't või platseebot üks kord päevas pideva raviskeemi alusel koos gemtsitabiiniga i.v. (1000 mg/m<sup>2</sup>, 1. tsükkel – 8-nädalase tsükli päevad 1, 8, 15, 22, 29, 36 ja 43; 2.

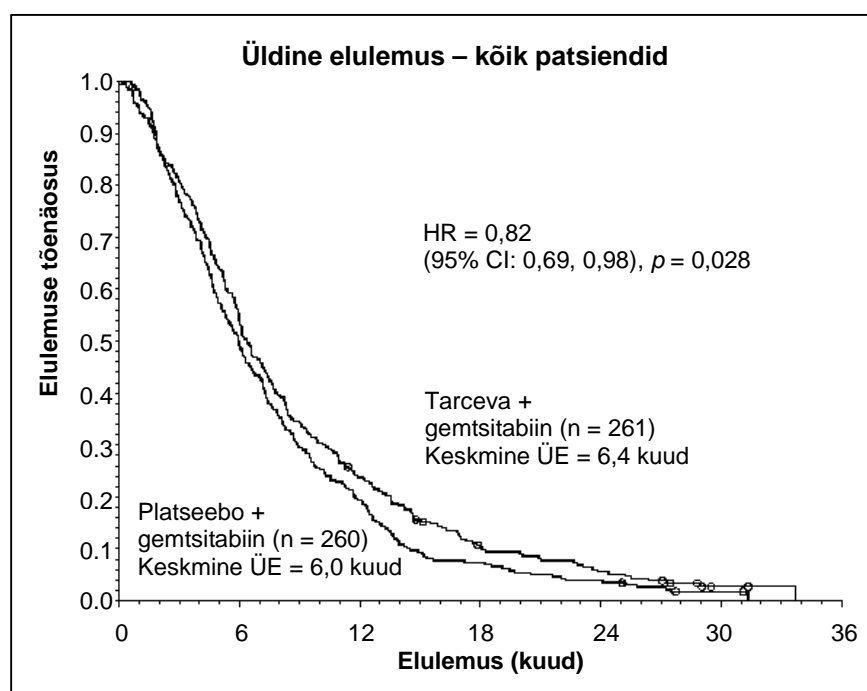
tsükkel ja järgnevad tsüklid – 4-nädalase tsükli päevad 1, 8 ja 15 [pankreasevähi raviks heakskiidetud annus ja manustamisskeem, vt gemtsitabiini ravimi omaduste kokkuvõte]). Tarceva't või platseebot manustati suu kaudu üks kord päevas kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatute kõrvaltoimete tekkeni. Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus.

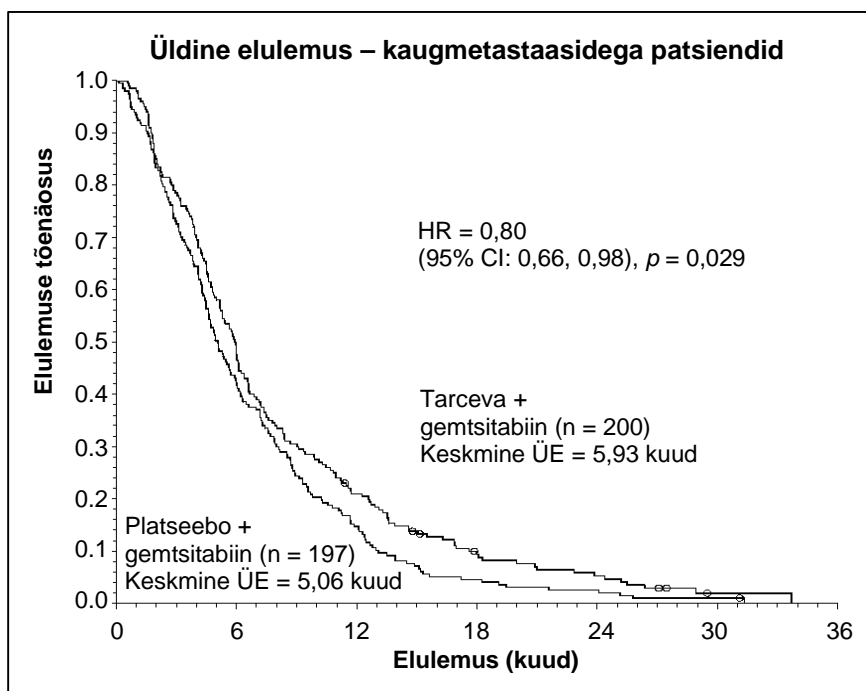
Patsientide uuringueelsed demograafilised ja haigust iseloomustavad tunnused olid sarnased kahes ravigrupis, kus manustati 100 mg Tarceva't pluss gemtsitabiini või platseebot pluss gemtsitabiini, välja arvatud naiste veidi suurem osakaal erlotiniibi/gemtsitabiini grupis võrreldes platseebo/gemtsitabiini grupiga:

Uuringueelne tunnus	Tarceva	Platseebo
Naised	51%	44%
Uuringueelne ECOG sooritusvõime (PS) = 0	31%	32%
Uuringueelne ECOG sooritusvõime (PS) = 1	51%	51%
Uuringueelne ECOG sooritusvõime (PS) = 2	17%	17%
Metastaatiline haigus uuringueelselt	77%	76%

Elulemust hinnati ITT (*intent-to-treat*) populatsioonis elulemuse järelandmete põhjal. Tulemused on toodud alljärgnevas tabelis (metastaatilise ja lokaalselt kaugelearenenud haigusega patsientide grupi tulemused on saadud uurivast alagrupi analüüsist).

Tulemus	Tarceva (kuud)	Platseebo (kuud)	Δ (kuud)	Δ CI	HR	HR CI	P-väärtus
Kõik patsiendid							
Üldise elulemuse mediaan	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Keskmine üldine elulemus	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Metastaatilise haigusega patsiendid							
Üldise elulemuse mediaan	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Keskmine üldine elulemus	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Lokaalselt kaugelearenenud haigusega patsiendid							
Üldise elulemuse mediaan	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Keskmine üldine elulemus	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			





*Post-hoc* analüüsi põhjal võivad Tarceva-ravist suuremat kasu saada patsiendid, kellel on uuringueelselt hea kliiniline seisund (madal valutugevus, hea elukvaliteet ja hea PS). Kasu ilmneb peamiselt madala valutugevuse skoori tõttu.

*Post-hoc* analüüsi põhjal oli Tarceva'ga ravitud patsientidel, kellel tekkis lööve, pikem üldine elulemus võrreldes patsientidega, kellel löövet ei tekkinud (keskmine üldine elulemus 7,2 kuud vs 5 kuud, HR:0,61).

90% Tarceva'ga ravitud patsientidest tekkis lööve esimese 44 päeva jooksul. Keskmine aeg lööbe tekkeni oli 10 päeva.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

**Imendumine:** Erlotiniibi maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub ligikaudu 4 tundi pärast suukaudset manustamist. Tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringus saadi absoluutse biosaadavuse väärtuseks 59%. Toit võib suurendada ravimi ekspositsiooni pärast suukaudse annuse manustamist.

**Jaotumine:** Erlotiniibi keskmine jaotusruumala on 232 l ja ravim jaotub inimeste kasvajakoesse. 4 patsiendi (3 mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti ja 1 kõrvivähiga patsient) osalusega uuringus, kus manustati Tarceva't 150 mg ööpäevastes suukaudsetes annustes, oli 9. päeval võetud kasvaproovides erlotiniibi kontsentratsioon keskmiselt 1185 ng/g koe kohta. See vastas üldisele keskmisele 63% (vahemik 5...161%) püsikontsentratsiooni faasis täheldatud maksimaalsetest plasmakontsentratsiooni väärtustest. Esmaseid aktiivseid metaboliite leidis kasvajas keskmises kontsentratsioonis 160 ng/g koe kohta, mis vastas üldisele keskmisele 113% (vahemik 88...130%) püsikontsentratsiooni faasi maksimaalsetest plasmakontsentratsiooni väärtustest. Seonduvus plasmavalkudega on ligikaudu 95%. Erlotiniib seonduv seerumi albumiiniga ja alfa-1 happe glükoproteiiniga (AAG).

**Metabolism:** Erlotiniib metaboliseerub maksas inimese maksa tsütokroomide, peamiselt CYP3A4 ja vähemal määral CYP1A2 kaudu. Erlotiniibi metaboolsele kliirensile võivad kaasa aidata ekstrahepaatiline metabolism CYP3A4 kaudu sooles, CYP1A1 kaudu kopsus ja 1B1 kaudu kasvajakoes.

Kindlaks on tehtud kolm peamist metabolismi rada: 1) kummagi või mõlema kõrvalahela O-demetüleerumine, millele järgneb oksüdatsioon karboksüülhapeteks; 2) atsetüleenmetaboliidi oksüdatsioon, millele järgneb hüdroolüüs arüülkarboksüülhapeteks; ja 3) fenüül-atsetüleenmetaboliidi

aromaatne hüdroksüleerumine. Mittekliinilistes *in vitro* testides ja *in vivo* kasvajamudelites oli erlotiniibi põhimetaboliitidel OSI-420 ja OSI-413, mis tekivad kummagi kõrvalahela O-demetüleerumisel, võrreldav toime erlotiniibiga. Nende sisaldus plasmas on <10% erlotiniibi sisaldusest ja neil on erlotiniibiga sarnane farmakokineetika.

**Eliminatsioon:** Erlotiniib eritub peamiselt roojaga (>90%) metaboliitide kujul, neerude kaudu eritub vaid väike kogus (umbes 9%) suukaudsest annusest. Muutumatu kujul eritub alla 2% suukaudselt manustatud annusest. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs Tarceva monoterapiat saanud 591 patsiendil näitab, et keskmine kliirens on 4,47 l/tunnis ja keskmine poolväärtusaeg 36,2 tundi. Seega on püsikontsentratsiooni faasi plasmakontsentratsiooni saabumise aeg arvatavasti umbes 7...8 päeva.

#### Farmakokineetika eri-gruppides:

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei täheldatud kliiniliselt olulist seost prognoositud kliirensi ning patsiendi vanuse, kehakaalu, soo ja etnilise kuuluvuse vahel. Patsiendi faktorid, mis olid korrelatsioonis erlotiniibi farmakokineetikaga, olid seerumi üldbilirubiin, AAG ja suitsetamine. Suuremat seerumi üldbilirubiini sisaldust ja AAG kontsentratsiooni seostati erlotiniibi vähenenud kliirensiga. Nende erinevuste kliiniline tähtsus on teadmata. Samas oli suitsetajatel suurenenud erlotiniibi kliirens. See leidis kinnitust farmakokineetilises uuringus, mis viidi läbi mitteduitsetavatel ja duitsetavatel tervetel uuritavatel, kes said erlotiniibi ühekordse 150 mg suukaudse annuse.  $C_{max}$  geomeetiline keskmine mitteduitsetajatel oli 1056 ng/ml ja duitsetajatel 689 ng/ml; duitsetajate ja mitteduitsetajate keskmine suhe oli 65,2% (95% CI: 44,3...95,9;  $p = 0,031$ ).  $AUC_{0-inf}$  geomeetiline keskmine mitteduitsetajatel oli 18726 ng•h/ml ja duitsetajatel 6718 ng•h/ml; keskmine suhe 35,9% (95% CI: 23,7...54,3;  $p < 0,0001$ ).  $C_{24h}$  geomeetiline keskmine mitteduitsetajatel oli 288 ng/ml ja duitsetajatel 34,8 ng/ml; keskmine suhe 12,1% (95% CI: 4,82...30,2;  $p = 0,0001$ ).

Keskmes III faasi mitteväikerakk-kopsuvähi uuringus saavutasid duitsetajad erlotiniibi püsikontsentratsiooni faasi minimaalse plasmakontsentratsiooni 0,65 µg/ml ( $n=16$ ), mis oli ligikaudu kaks korda väiksem kui endistel duitsetajatel või patsientidel, kes ei ole kunagi duitsetanud (1,28 µg/ml,  $n=108$ ). Selle toimega kaasnes erlotiniibi plasma kliirensi 24% suuremine. I faasi annuse järk-järgulise suurendamise uuringus duitsetavatel mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel näitasid püsikontsentratsiooni faasi farmakokineetilised analüüsid erlotiniibi ekspositsiooni annusega proportsionaalset suuremist, kui Tarceva annust suurendati 150 mg-lt kuni maksimaalse talutava annuseni 300 mg. Selles uuringus oli duitsetajatel püsikontsentratsiooni faasi minimaalne plasmakontsentratsioon 300 mg annuse kasutamisel 1,22 µg/ml ( $n=17$ ).

Farmakokineetiliste uuringute tulemuste põhjal tuleb duitsetajatele soovitada, et nad loobuksid Tarceva-ravi ajal duitsetamisest, kuna vastasel korral võib väheneda ravimi plasmakontsentratsioon.

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal võib opioidi toimesel ravimi plasmakontsentratsioon suureneeda umbes 11%.

Viidi läbi teine populatsiooni farmakokineetiline analüüs, mis ühendas endas erlotiniibi andmeid 204 pankreasevähiga patsiendilt, kes said erlotiniibi koos gemtsitabiiniga. See analüüs näitas, et erlotiniibi kliirensit mõjutavad ühismuutujad olid pankreasevähi uuringu patsientidel väga sarnased nendega, mida täheldati eelnevas monoterapias farmakokineetilises analüüsis. Ei tehtud kindlaks uute ühismuutujate toimeid. Gemtsitabiini samaaegsel manustamisel puudus mõju erlotiniibi plasma kliirensile.

Laste või eakate patsientidega ei ole spetsiifilisi uuringuid läbi viidud.

**Maksakahjustus:** Erlotiniib metaboliseerub põhiliselt maksas. Soliidtuumorite ja mõõduka maksafunktsiooni häirega (Child-Pugh skoor 7...9) patsientidel olid erlotiniibi geomeetiline keskmine  $AUC_{0-t}$  ja  $C_{max}$  vastavalt 27000 ng•h/ml ja 805 ng/ml võrreldes väärtustega 29300 ng•h/ml ja 1090 ng/ml adekvaatse maksafunktsiooniga patsientidel, sealhulgas primaarse maksavähi või maksametastaasidega patsientidel. Kuigi mõõduka maksafunktsiooni häirega patsientidel oli  $C_{max}$  statistiliselt oluliselt väiksem, ei loeta seda erinevust kliiniliselt oluliseks. Puuduvad andmed raske

maksafunktsiooni häire mõju kohta erlotiniibi farmakokineetikale. Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis oli üldbilirubiini suurenenud sisaldus seerumis seotud erlotiniibi aeglasema kliirensiga.

*Neerukahjustus:* Erlotiniib ja tema metaboliidid ei eritu oluliselt neerude kaudu, kuna uriiniga eritub alla 9% ühekordselt manustatud annusest. Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei täheldatud kliiniliselt olulist seost erlotiniibi kliirensi ja kreatiniinikliirensi vahel, kuid puuduvad andmed patsientide kohta kreatiniini kliirensiga <15ml/min.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Pikaajalise manustamise toimed, mida täheldati vähemalt ühel loomaliigil või uuringus, olid toime sarvkestale (atroofia, haavandid), nahale (follikulaarne degeneratsioon ja põletik, punetus ja alopeetsia), munasarjadele (atroofia), maksale (maksanekroos), neerudele (papillinekroos või neerutorukeste laienemine) ning seedetraktile (aeglustunud mao tühjenemine ja kõhulahtisus). Erütrotsüütide arv vähenes ja leukotsüütide (peamiselt neutrofiilide) arv suurenes. Täheldati maksaensüümide (ASAT, ALAT) aktiivsuse ja bilirubiinisalduse raviga seotud suurenemist. Neid leide täheldati kontsentratsioonide puhul, mis olid tunduvalt väiksemad kliiniliselt saavutatavatest kontsentratsioonidest.

Toimemehhanismi põhjal on erlotiniib potentsiaalne teratogeen. Andmed reproduktsioonitoksilisuse uuringutest, kus rottidele ja küülikutele manustati maksimaalsele talutavale annusele lähedasi ja/või emasloomale toksilisi annuseid, näitasid reproduktiivseid (embrüotoksilisus rottidel, embrüo resorptsioon ja fetotoksilisus küülikutel) ning arenguhäireid (poegade kasvu aeglustumine ja elulemuse vähenemine küülikutel), samas ei ilmnenud teratogeenset toimet ega mõju viljakusele. Neid leide täheldati kliiniliselt saavutatavate kontsentratsioonide puhul.

Tavalistes genotoksilisuse uuringutes saadi erlotiniibi testimisel negatiivne vastus. Kartsinogeensusuuringuid ei ole läbi viidud.

Pärast UV-kiiritust täheldati rottidel kergest fototoksilist nahareaktsiooni.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

*Tableti sisu:*

Laktoosmonohüdraat  
Tselluloos, mikrokristalne (E460)  
Naatriumglükolaattärklis tüüp A  
Naatriumlaurüülsulfaat  
Magneesiumstearaat (E470 b)

*Tableti kate:*

Hüdroksüpropüülselluloos (E463)  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool  
Hüpromelloos (E464)

*Hall trükitint:*

Šellak (E904)  
Kollane raudoksiid (E172)  
Must raudoksiid (E172)  
Titaandioksiid (E171)

## **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alumiiniumfooliumiga suletud PVC-blister, mis sisaldab 30 tabletti.

## **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/05/311/002

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

19. september 2005

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tarceva 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tarceva 150 mg

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg erlotiniibi (erlotiniibvesinikkloriidina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Valged kuni kollakad ümmargused kaksikkumerad tabletid, mille ühele küljele on pruunis kirjas trükitud 'Tarceva 150' ja logo.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk:

Tarceva on näidustatud monoteerapiana lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi säilitusraviks, kui haigus on stabiilne pärast 4 tsüklit standardset platiinapreparaati sisaldavat esmavaliku kemoteraapiat.

Tarceva on näidustatud ka lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks, kui vähemalt üks eelnev keemiaravi skeem on osutunud ebaefektiivseks.

Tarceva määramisel tuleb arvestada faktoreid, mis on seotud elulemuse pikenemisega.

Pikenenud elulemust või ravi teisi kliiniliselt olulisi toimeid ei ole ilmnenud EGFR-negatiivse kasvaja patsientidel (vt lõik 5.1).

#### Pankreasevähk:

Tarceva kombinatsioonis gemtsitabiiniga on näidustatud metastaatilise pankreasevähi raviks.

Tarceva määramisel tuleb arvestada faktoreid, mis on seotud elulemuse pikenemisega (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Lokaalselt kaugelearenenud haigusega patsientidel elulemuse pikenemist ei ilmnenud.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Tarceva ravi peab määrama vähiravi kogemusega arst.

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk:

Tarceva soovitatav ööpäevane annus on 150 mg, manustatuna vähemalt üks tund enne või kaks tundi pärast sööki.

#### Pankreasevähk:

Tarceva soovitatav ööpäevane annus on 100 mg, manustatuna vähemalt üks tund enne või kaks tundi pärast sööki ja kombinatsioonis gemtsitabiiniga (pankreasevähi näidustuse puhul vt gemtsitabiini ravimi omaduste kokkuvõte).

Patsientidel, kellel ei teki löövet esimese 4...8 ravinädala jooksul, võib uuesti hinnata edasist ravi Tarceva'ga (vt lõik 5.1).

Kui vajalik on annuse kohandamine, tuleb seda vähendada 50 mg kaupa (vt lõik 4.4).

Tarceva on saadaval 25 mg, 100 mg ja 150 mg tugevustena.

CYP3A4 substraatide ja modulaatorite samaaegsel kasutamisel võib vajalikuks osutada annuse korrigeerimine (vt lõik 4.5).

Maksakahjustus: Erlotiniib metaboliseerub maksas ja eritub sapiga. Kuigi erlotiniibi ekspositsioon oli sarnane mõõduka maksafunktsiooni häire (Child-Pugh skoor 7...9) ja adekvaatse maksafunktsiooniga patsientidel, peab olema ettevaatlik Tarceva manustamisel maksakahjustusega patsientidele. Tõsiste kõrvaltoimete tekkimisel tuleb Tarceva annust vähendada või ravi katkestada. Raske maksafunktsiooni häirega (ASAT/SGOT ja ALAT/SGPT väärtused > 5 x kõrgemad normivahemiku ülempiirist) patsientidel ei ole erlotiniibi ohutust ja efektiivsust uuritud. Raske maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole Tarceva kasutamine soovitatav (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus: Neerukahjustusega (seerumi kreatiniinisaldus >1,5 korra suurem normivahemiku ülempiirist) patsientidel ei ole erlotiniibi ohutust ja efektiivsust uuritud. Farmakokineetiliste andmete põhjal ei ole kerge või keskmise raskusega neerukahjustuse korral vaja annust korrigeerida (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole Tarceva kasutamine soovitatav.

Kasutamine lastel: Alla 18-aastastel patsientidel ei ole erlotiniibi ohutust ja efektiivsust uuritud. Tarceva kasutamine lastel ei ole soovitatav.

Suitsetajad: On tõestatud, et sigarettide suitsetamine vähendab erlotiniibi ekspositsiooni 50...60% võrra. Suitsetavatel mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel oli Tarceva maksimaalne talutav annus 300 mg. Suitsetamist jätkavatel patsientidel ei ole soovitatud algannustest suurema annuse efektiivsust ja pikaajalist ohutust kindlaks tehtud (vt lõigud 4.5 ja 5.2). Kuna suitsetamine vähendab erlotiniibi plasmakontsentratsiooni, tuleb suitsetajatel soovitada suitsetamisest loobuda.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus erlotiniibi või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

### 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tugevad CYP3A4 indutseerijad võivad vähendada erlotiniibi toimet, samal ajal kui tugevad CYP3A4 inhibiitorid võivad viia toksilisuse suurenemiseni. Samaaegset ravi sellist tüüpi ravimitega tuleb vältida (vt lõik 4.5).

Suitsetajatele tuleb soovitada, et nad loobuksid suitsetamisest, kuna suitsetajatel on erlotiniibi plasmakontsentratsioon madalam kui mittesuitsetajatel. Plasmakontsentratsiooni langus on tõenäoliselt kliiniliselt oluline (vt lõik 4.5).

Tarceva't mitteväikerakk-kopsuvähi (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), pankreasevähi või teiste kaugelearenenud soliidtuumorite raviks saanud patsientidel on aeg-ajalt kirjeldatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (*interstitial lung disease*, ILD) taolisi tüsistusi, muuhulgas surmaga lõppevaid juhtusid. Mitteväikerakk-kopsuvähi keskses uuringus BR.21 oli ILD-taoliste tüsistuste esinemissagedus (0,8%) ühesugune nii platseebo- kui Tarceva-grupis. Pankreasevähi uuringus, kus kasutati kombinatsiooni gemtsitabiiniga, oli ILD-taoliste tüsistuste esinemissagedus 2,5 % Tarceva pluss gemtsitabiini grupis ning 0,4 % platseebo pluss gemtsitabiini grupis. Üldine esinemissagedus kõigis uuringutes (sh kontrollimata uuringud ja samaaegse keemiaraviga uuringud) Tarceva'ga ravitud patsientidel on ligikaudu 0,6%, võrreldes 0,2%-ga platseebot saanud patsientidel. ILD-taoliste tüsistuste kahtlusega patsientidele pandud diagnoosid olid pneumoniit, kiirguspneumoniit, ülitundlikkuspneumoniit, interstitsiaalne pneumoonia, interstitsiaalne kopsuhaigus, oblitereriv bronhioliit, kopsufibroos, äge respiratoorne distress-sündroom (*Acute Respiratory Distress Syndrome*, ARDS), alveoliit ja kopsuinfiltraadid. Sümptomid ilmsid mõned päevad kuni mitu kuud pärast Tarceva-ravi alustamist. Sageli esines segavaid või soodustavaid faktoreid, nagu samaaegne või eelnev keemiaravi, eelnev

kiiritusravi, olemasolev parenhümatosne kopsuhaigus, metastaatiline kopsuhaigus või kopsuinfektsioonid.

Patsientidel, kellel tekivad ägeda algusega uued ja/või progresseeruvad ebaselge põhjusega kopsusümptomid, nagu hingeldus, köha ja palavik, tuleb Tarceva-ravi katkestada kuni diagnoosi selgumiseni. Patsiente, kes saavad samaaegselt erlotiniib- ja gemtsitabiinravi, tuleks hoolikalt jälgida ILD-laadse toksilisuse tekkimise osas. Kui diagnoositakse interstitsiaalset kopsuhaigust, tuleb Tarceva ära jätta ja vajadusel alustada sobivat ravi (vt lõik 4.8).

Kõhulahtisust on esinenud ligikaudu 50% Tarceva-ravi saanud patsientidest ning mõõdukat või tõsist kõhulahtisust tuleb ravida nt loperamiidiga. Mõnel juhul võib vajalikuks osutuda annuse vähendamine. Kliinilistes uuringutes vähendati annuseid 50 mg kaupa. Annuse vähendamist 25 mg kaupa ei ole uuritud. Veetustumist põhjustava tõsise või püsiva kõhulahtisuse, iivelduse, isutuse või oksendamise korral tuleb Tarceva-ravi katkestada ja rakendada vajalikke meetmeid dehüdratsiooni raviks (vt lõik 4.8). Harva on kirjeldatud hüpokaleemiat ja neerupuudulikkust (sh surmajuhtusid). Mõned juhud tekkisid kõhulahtisuse, oksendamise ja/või isutuse tõttu tekkinud tõsise dehüdratsiooni tagajärjel, samal ajal kui muude juhtude teket soodustas samaaegne kemoteraapia. Tõsisema või püsivama kõhulahtisuse korral või dehüdratsiooni põhjustavatel juhtudel, eriti raskendavate riskifaktoritega patsientidel (samaaegselt kasutatavad ravimid, sümptomid või haigused või muud soodustavad seisundid, sh kõrgem vanus), tuleb Tarceva-ravi katkestada ja rakendada vajalikke meetmeid, et patsiendid intensiivselt intravenoosselt rehüdreerida. Lisaks tuleb jälgida neerufunktsiooni ja seerumi elektrolüütide (sh kaaliumi) sisaldust patsientidel, kellel on risk dehüdratsiooni tekkeks.

Tarceva kasutamise ajal on harva kirjeldatud maksapuudulikkuse teket (sh surmajuhtusid). Soodustavateks teguriteks on olnud olemasolev maksahaigus või samaaegne hepatotoksiliste ravimite kasutamine. Seetõttu tuleb nendel patsientidel kaaluda regulaarselt maksafunktsiooni kontrolli. Kui tekivad tõsised maksafunktsiooni häired, tuleb Tarceva manustamine katkestada (vt lõik 4.8). Tarceva't ei soovitata kasutada raske maksafunktsiooni häirega patsientidel.

Tarceva't saavatel patsientidel on suurem risk seedetrakti perforatsiooni tekkeks, mida on täheldatud aeg-ajalt. Risk on suurenenud patsientidel, kes saavad samaaegselt angiogeneesi pärssivaid ravimeid, kortikosteroide, MSPVAsid ja/või taksaani sisaldavat kemoteraapiat või kellel on anamneesis peptiline haavand või divertikuliit. Seedetrakti perforatsiooni tekkimisel tuleb Tarceva-ravi püsivalt lõpetada (vt lõik 4.8).

Kirjeldatud on bulloosseid, villilisi ja eksfoliatiivseid nahakahjustusi, sealhulgas väga harva Stevens-Johnsoni sündroomile/toksilisele epidermaalnekroolüüsile viitavaid juhtusid, mis mõningatel juhtudel lõppesid surmaga (vt lõik 4.8). Raskekujuliste bulloosete, villiliste või eksfoliatiivsete kahjustuste tekkimisel tuleb Tarceva-ravi katkestada või lõpetada.

Väga harva on Tarceva kasutamise ajal kirjeldatud silma sarvkesta perforatsiooni või haavandite teket. Muudeks Tarceva-ravi ajal täheldatud silmakahjustusteks on ripsmete ebanormaalne kasv, kuiv keratokonjunktiviit või keratiit, mis on samuti sarvkesta perforatsiooni/haavandite riskifaktoriteks. Ägedate silmakahjustuste (nt silmavalu) tekkimisel/süvenemisel tuleb Tarceva-ravi katkestada või lõpetada (vt lõik 4.8).

Tabletid sisaldavad laktoosi ja neid ei tohi manustada patsientidele, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, Lapp'i laktaasidefitsiit või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

Erlotiniibi iseloomustab vähenenud lahustuvus pH väärtuste üle 5 juures. Ravimid, mis muudavad seedetrakti ülaosa pH-d (nt prootonpumba inhibiitorid, H<sub>2</sub>-retseptorite blokaatorid ja antatsiidid), võivad muuta erlotiniibi lahustuvust ja seeläbi ravimi bioaadavust. Tarceva annuse suurendamine nende ravimite samaaegsel manustamisel ei kompenseeri tõenäoliselt ekspositsiooni langust. Erlotiniibi kombineerimist prootonpumba inhibiitoritega tuleb vältida. Erlotiniibi ning H<sub>2</sub>-retseptorite blokaatorite ja antatsiidide samaaegse manustamise toime on teadmata, kuid tõenäoline on bioaadavuse vähenemine. Seetõttu tuleb nimetatud kombinatsioonide samaaegset kasutamist vältida

(vt lõik 4.5). Kui Tarceva-ravi ajal on vajalik antatsiidide kasutamine, tuleb neid võtta vähemalt 4 tundi enne või 2 tundi pärast Tarceva ööpäevase annuse manustamist.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Erlotiniib on tugevatoimeline CYP1A1 inhibiitor ning mõõdukas CYP3A4 ja CYP2C8 inhibiitor, ning samuti UGT1A1 vahendusel toimuva glükuronidatsiooni tugev inhibiitor *in vitro*.

CYP1A1 tugeva inhibeerimise füsioloogiline tähtsus on teadmata, kuna CYP1A1 ekspressioon inimese kudedes on väga piiratud.

Kui erlotiniibi manustati koos tsiprofloksatsiiniga, mis on mõõdukas CYP1A2 inhibiitor, suurenes erlotiniibi ekspositsioon [AUC] märkimisväärselt 39%, samal ajal kui  $C_{max}$  statistiliselt olulist muutust ei täheldatud. Sarnaselt suurenes aktiivse metaboliidi ekspositsioon, AUC ja  $C_{max}$  vastavalt umbes 60% ja 48%. Selle suurenemise kliiniline tähtsus ei ole kindlaks tehtud. Ettevaatlik peab olema tsiprofloksatsiini või tugevate CYP1A2 inhibiitorite (nt fluvoksamiini) kombineerimisel erlotiniibiga. Kui täheldatakse erlotiniibiga seotud kõrvaltoimeid, võib erlotiniibi annust vähendada.

Eelnev ravi Tarceva'ga või selle samaaegne manustamine ei muutnud prototüüpsete CYP3A4 substraatide midasolaami ja erütromütsiini kliirensit, kuid vähendas midasolaami suukaudset biosaadavust kuni 24%. Ühest teisest kliinilisest uuringust ilmnas, et erlotiniib ei mõjuta samaaegselt manustatud CYP3A4/2C8 substraadi paklitakseeli farmakokineetikat. Seetõttu ei ole tõenäoline märkimisväärne mõju teiste CYP3A4 substraatide kliirensile.

Glükuronidatsiooni inhibeerimine võib põhjustada koostoimeid ravimitega, mis on UGT1A1 substraadid ja metaboliseeruvad ainult selle kaudu. Patsientidel, kellel on madal UGT1A1 ekspressioonitase või esineb geneetilisi glükuronidatsiooni häireid (nt Gilbert'i sündroom), võib tekkida seerumi bilirubiinisalduse suurenemine ja neid tuleb ravida ettevaatusega..

Erlotiniib metaboliseerub maksas inimese maksa tsütokroomide, peamiselt CYP3A4 ja vähemal määral CYP1A2 kaudu. Erlotiniibi metaboolsele kliirensile võivad kaasa aidata ka ekstrahepaatiline metabolism CYP3A4 kaudu sooles, CYP1A1 kaudu kopsus ja CYP1B1 kaudu kasvajakoes. Võimalikud on koostoimed toimeainetega, mis metaboliseeruvad nende ensüümide kaudu või on nende inhibiitorid või indutseerijad.

Tugevate CYP3A4 aktiivsuse inhibiitorite toime väheneb erlotiniibi metabolism ja suureneb plasmakontsentratsioon. Kliinilises uuringus suurenes erlotiniibi ja tugeva CYP3A4 inhibiitori ketokonasooli (200 mg suu kaudu kaks korda päevas 5 päeva jooksul) koosmanustamisel erlotiniibi ekspositsioon (AUC 86% ja  $C_{max}$  69%). Seetõttu peab olema ettevaatlik erlotiniibi kombineerimisel tugeva CYP3A4 inhibiitoriga, nagu asooli tüüpi seentevastased ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool), proteaasi inhibiitorid, erütromütsiin või klaritromütsiin. Vajadusel tuleb erlotiniibi annust vähendada, eriti toksilisuse ilmnemisel.

Tugevate CYP3A4 aktiivsuse indutseerijate toime kiireneb erlotiniibi metabolism ja väheneb oluliselt plasmakontsentratsioon. Kliinilises uuringus viis erlotiniibi ja tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiini (600 mg suukaudselt üks kord päevas 7 päeva jooksul) koosmanustamine erlotiniibi keskmise AUC 69% vähenemiseni. Rifampitsiini manustamisel koos Tarceva ühekordse 450 mg annusega oli erlotiniibi keskmine ekspositsioon (AUC) 57,5% väiksem kui pärast Tarceva ühekordse 150 mg annuse manustamist ilma rifampitsiiniravita. Seetõttu tuleb vältida Tarceva manustamist koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega. Kui Tarceva ja tugeva CYP3A4 indutseerija (nt rifampitsiini) samaaegne kasutamine on siiski vajalik, tuleb kaaluda annuse suurendamist 300 mg-ni ja hoolikat ohutuse (sh neeru- ja maksafunktsiooni ning seerumi elektrolüütide) jälgimist, ning kui ravi on hästi talutav enam kui 2 nädala vältel, võib kaaluda annuse edasist suurendamist 450 mg-ni koos hoolika ohutuse jälgimisega. Ekspositsiooni vähenemine võib ilmneda ka teiste indutseerijate puhul, nagu näiteks fenütoin, karbamasepiin, barbituraadid või naistepunaürt (*Hypericum perforatum*). Nende

toimeainete kombineerimisel erlotiniibiga peab olema ettevaatlik. Võimalusel tuleks kaaluda alternatiivsete ravimite kasutamist, millel puudub tugev CYP3A4 indutseeriv toime.

Kliinilistes uuringutes on kirjeldatud protrombiiniaja rahvusvahelise normaliseeritud suhte (*International Normalized Ratio*, INR) tõusu ja verejookse, sealhulgas seedetrakti verejooksu; mõned juhud on olnud seotud varfariini (vt lõik 4.8) ja mõned juhud MSPVA samaaegse manustamisega. Patsiente, kes võtavad varfariini või teisi kumariini tüüpi antikoagulante, tuleb jälgida protrombiiniaja või INR muutuste suhtes.

Farmakokineetilise koostoimeuuringu tulemused näitasid  $AUC_{inf}$ ,  $C_{max}$  ja plasmakontsentratsiooni olulist 2,8-, 1,5- ja 9-kordset vähenemist 24 tundi pärast Tarceva manustamist suitsetajatel mittedsuitsetajatega võrreldes (vt lõik 5.2). Seetõttu tuleb veel suitsetavatele patsientidele soovitada, et nad loobuksid suitsetamisest nii varakult kui võimalik pärast Tarceva-ravi alustamist, kuna vastasel korral väheneb erlotiniibi plasmakontsentratsioon. Ekspositsiooni languse kliinilist toimet ei ole nõuetekohaselt hinnatud, kuid tõenäoliselt on see kliiniliselt oluline.

Erlotiniib on toimeaine kandja P-glükoproteiini substraat. P-glükoproteiini inhibiitorite, nt tsüklosporiin ja verapamiil, samaaegne manustamine võib põhjustada erlotiniibi jaotumise ja eliminatsiooni muutumist. Selle koostoime tagajärjed, nt toksiline mõju kesknärvisüsteemile, ei ole kindlaks tehtud. Nimetatud olukordades peab olema ettevaatlik.

Erlotiniibi iseloomustab vähenenud lahustuvus pH väärtuste üle 5 juures. Ravimid, mis muudavad seedetrakti ülaosa pH-d, võivad muuta erlotiniibi lahustuvust ja seeläbi ravimi biosaadavust. Erlotiniibi manustamisel koos prootonpumba inhibiitori (PPI) omeprasooliga vähenesid erlotiniibi ekspositsioon [AUC] ja maksimaalne plasmakontsentratsioon [ $C_{max}$ ] vastavalt 46% ja 61%.  $T_{max}$  või poolväärtusaeg ei muutunud. Tarceva samaaegsel manustamisel koos H<sub>2</sub>-retseptorite blokaatori ranitidiiniga annuses 300 mg vähenesid erlotiniibi ekspositsioon [AUC] ja maksimaalne plasmakontsentratsioon [ $C_{max}$ ] vastavalt 33% ja 54%. Tarceva annuse suurendamine nende ravimi samaaegsel manustamisel ei kompenseeri tõenäoliselt ekspositsiooni langust. Ent kui Tarceva't manustati 2 tundi enne või 10 tundi pärast ranitidiini kaks korda päevas manustatavat 150 mg annust, vähenesid erlotiniibi ekspositsioon [AUC] ja maksimaalne plasmakontsentratsioon [ $C_{max}$ ] ainult 15% ja 17%. Antatsiidide toimet erlotiniibi imendumisele ei ole uuritud, kuid imendumine võib olla häiritud, põhjustades plasmakontsentratsiooni madala taseme. Kokkuvõttes tuleb vältida erlotiniibi kombineerimist prootonpumba inhibiitoritega. Kui Tarceva-ravi ajal on vajalik antatsiidide kasutamine, tuleb neid võtta vähemalt 4 tundi enne või 2 tundi pärast Tarceva ööpäevase annuse manustamist. Kui kaalutakse ranitidiini kasutamist, tuleb seda manustada erinevatel kellaaegadel; st Tarceva't tuleb manustada vähemalt 2 tundi enne või 10 tundi pärast ranitidiini manustamist.

Ib faasi uuringus ei täheldatud gemsitabiini märkimisväärset toimet erlotiniibi farmakokineetikale ega erlotiniibi märkimisväärset toimet gemsitabiini farmakokineetikale.

Erlotiniibi toimel suureneb plaatina kontsentratsioon. Kliinilises uuringus, kus erlotiniibiga samaaegselt manustati karboplatiini ja paklitakseeli, suurenes kogu plaatina  $AUC_{0-48}$  10,6%. Kuigi see erinevus on statistiliselt oluline, ei loetud selle ulatust kliiniliselt oluliseks. Kliinilises praktikas võib esineda muid kaasuvaid tegureid, mis viivad karboplatiini ekspositsiooni suurenemiseni, näiteks neerukahjustus. Puudus karboplatiini või paklitakseeli oluline mõju erlotiniibi farmakokineetikale.

Kapetsitabiin võib põhjustada erlotiniibi kontsentratsiooni suurenemist. Erlotiniibi manustamisel koos kapetsitabiiniga täheldati erlotiniibi AUC statistiliselt olulist suurenemist ja  $C_{max}$  piiripealset suurenemist, kui neid väärtusi võrreldi ühes teises uuringus täheldatud väärtustega, kus erlotiniibi kasutati monoterapiiana. Puudus erlotiniibi oluline mõju kapetsitabiini farmakokineetikale.

#### 4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedatel ei ole erlotiniibi kasutamist uuritud. Loomkatsetes on ilmnenud kahjulik toime reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Fertiilses eas naised peavad Tarceva-ravi ajal hoiduma rasedusest. Ravi ajal ja vähemalt 2 nädala jooksul pärast ravi lõppu tuleb

kasutada efektiivset rasestumisvastast meetodit. Ravi tohib rasedatel jätkata vaid juhul, kui potentsiaalne kasu emale ületab ohu lootele.

Ei ole teada, kas erlotiniib eritub rinnapiima. Võimaliku kahjuliku toime tõttu imikule tuleb emadele soovitada, et nad ei toidaks Tarceva-ravi ajal last rinnaga.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud; samas ei ole erlotiniib seotud vaimse võimekuse langusega.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Mitteväikerakk-kopsuvähk (Tarceva manustamine monoterapiana):

Randomiseeritud topeltpimeuuringus (BR.21; Tarceva manustamine teise valiku ravina) olid kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed lööve (75 %) ja kõhulahtisus (54 %). Enamik olid 1./2. raskusastme kõrvaltoimed, mis taandusid ilma ravita. Tarceva'ga ravitud patsientidel oli 3./4. astme lööbe ja kõhulahtisuse esinemissagedus vastavalt 9 % ja 6 %; kummagi kõrvaltoime tõttu katkestas uuringu 1% patsientidest. Annuse vähendamine lööbe ja kõhulahtisuse tõttu osutus vajalikuks vastavalt 6 % ja 1 % patsientidest. Uuringus BR.21 oli keskmine aeg lööbe tekkeni 8 päeva ja keskmine aeg kõhulahtisuse tekkeni 12 päeva.

Üldiselt avaldub lööve kerge või mõõduka erütematoosse ja papulopustuloosse lööbena, mis võib tekkida või süveneda päikese eest katmata nahapiirkondades. Patsientidel, kes viibivad päikese käes, soovitatakse kasutada kaitseriietust ja/või päikesekaitsevahendeid (nt mineraale sisaldavaid).

Tabelis 1 on NCI-CTC (*National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria*) raskusastme järgi kokku võetud kõrvaltoimed, mida esines sagedamini ( $\geq 3$  %) Tarceva'ga ravitud patsientidel kui platseebogrupis (keskses uuringus BR.21) ja vähemalt 10% Tarceva-grupi patsientidest.

Tabel 1: Väga sagedased kõrvaltoimed uuringus BR.21

NCI-CTC raskusaste	Erlotiniib N = 485			Platseebo N = 242		
	mistahes aste	3	4	mistahes aste	3	4
<b>MedDRA eelistatud termin</b>	%	%	%	%	%	%
Mistahes kõrvaltoimega patsiendid kokku	99	40	22	96	36	22
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>						
Infektsioon*	24	4	0	15	2	0
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>						
Anoreksia	52	8	1	38	5	<1
<i>Silma kahjustused</i>						
Konjunktiviit	12	<1	0	2	<1	0
Kuiv keratokonjunktiviit	12	0	0	3	0	0
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>						
Hingeldus	41	17	11	35	15	11
Köha	33	4	0	29	2	0

NCI-CTC raskusaste	Erlotiniib N = 485			Platseebo N = 242		
	mistaheaste	3	4	mistaheaste	3	4
MedDRA eelistatud termin	%	%	%	%	%	%
<i>Seedetrakti häired</i>						
Kõhulahtisus**	54	6	<1	18	<1	0
Iiveldus	33	3	0	24	2	0
Oksendamise	23	2	<1	19	2	0
Stomatiit	17	<1	0	3	0	0
Kõhuvalu	11	2	<1	7	1	<1
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>						
Lööve***	75	8	<1	17	0	0
Sügelus	13	<1	0	5	0	0
Nahakuivus	12	0	0	4	0	0
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>						
Väsimus	52	14	4	45	16	4

\*Tõsisteks infektsioonideks koos neutropeeniaga või ilma on olnud pneumoonia, sepsis ja tselluliit.

\*\*Võib põhjustada dehüdratsiooni, hüpokaleemia ja neerupuudulikkuse teket.

\*\*\*Lööve hõlmas aknetaolist löövet.

Ühes teises topeltpimedas, randomiseeritud, platseebokontrollitud III faasi uuringus BO18192 (SATURN); Tarceva't manustati säilitusravina pärast esmavaliku keemiaravi. Uuringus SATURN osales 889 kaugelearenenud, retsidiveerunud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti pärast esmavaliku standardset platiinapreparaati sisaldavat keemiaravi, uusi ohutuslaseid riske ei ilmnenud.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mida täheldati Tarceva'ga ravitud patsientidel uuringus BO18192, olid lööve ja kõhulahtisus (erineva raskusastme lööbe ja kõhulahtisuse esinemissagedus vastavalt 49% ja 20%), millest enamik olid 1./2. raskusastme kõrvaltoimed ning taandusid ilma ravita. 3. raskusastme lööve ja kõhulahtisus tekkisid vastavalt 6% ja 2% patsientidest. 4. raskusastme löövet või kõhulahtisust ei täheldatud. Lööbe ja kõhulahtisuse tõttu katkestas Tarceva-ravi vastavalt 1% ja <1% patsientidest. Annuse muutmist (ravi katkestamist või annuse vähendamist) vajas lööbe ja kõhulahtisuse tõttu vastavalt 8,3% ja 3% patsientidest.

#### Pankreasevähk (Tarceva manustamine koos gemtsitabiiniga):

Kesktes uuringus PA.3 pankreasevähiga patsientidel, kes said Tarceva't 100 mg pluss gemtsitabiini, olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed väsimus, lööve ja kõhulahtisus. Tarceva pluss gemtsitabiini grupis täheldati 3./4. raskusastme löövet ja kõhulahtisust 5 % patsientidest. Keskmine aeg lööbe ja kõhulahtisuse tekkeni oli vastavalt 10 ja 15 päeva. Nii lööbe kui kõhulahtisuse tõttu vähendati annust 2 % patsientidest ning uuringu katkestas kuni 1 % patsientidest, kes said Tarceva't pluss gemtsitabiini.

Tabelis 2 on NCI-CTC (*National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria*) raskusastme järgi kokku võetud kõrvaltoimed, mida esines kesktes uuringus PA.3 sagedamini ( $\geq 3$  %) Tarceva 100 mg pluss gemtsitabiini grupis kui platseebo pluss gemtsitabiini grupis ning vähemalt 10 % patsientidest Tarceva 100 mg pluss gemtsitabiini grupis.

Tabel 2: Väga sageli esinenud kõrvaltoimed uuringus PA.3 (100 mg kohort)

	Erlotiniib N = 259			Platseebo N = 256		
	mistahes raskus- aste	3	4	mistahes raskus- aste	3	4
<b>NCI-CTC raskusaste</b>						
<b>MedDRA eelistatud termin</b>	%	%	%	%	%	%
Mistahes kõrvaltoimega patsiendid kokku	99	48	22	97	48	16
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>						
Infektsioon*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>						
Kaalulangus	39	2	0	29	<1	0
<i>Psühhiaatrilised häired</i>						
Depressioon	19	2	0	14	<1	0
<i>Närvisüsteemi häired</i>						
Peavalu	15	<1	0	10	0	0
Neuropaatia	13	1	<1	10	<1	0
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastinumid häired</i>						
Köha	16	0	0	11	0	0
<i>Seedetrakti häired</i>						
Kõhulahtisus**	48	5	<	36	2	0
Stomatiit	22	<1	0	12	0	0
Düspepsia	17	<1	0	13	<1	0
Kõhupuhitus	13	0	0	9	<1	0
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>						
Lööve***	69	5	0	30	1	0
Alopeetsia	14	0	0	11	0	0
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>						
Palavik	36	3	0	30	4	0
Väsimus	73	14	2	70	13	2
Külmavärinad	12	0	0	9	0	0

\*Tõsisteks infektsioonideks koos neutropeeniaga või ilma on olnud pneumoonia, sepsis ja tselluliit.

\*\*Võib põhjustada dehüdratsiooni, hüpokaleemia ja neerupuudulikkuse teket.

\*\*\*Lööve hõlmas aknetaolist löövet.

#### Muud tähelepanekud:

Tarceva ohutuse hindamine põhineb enam kui 1200 patsiendilt saadud andmetel, kes olid raviks saanud vähemalt ühe Tarceva-monoteraapia 150 mg annuse, ning enam kui 300 patsiendilt saadud andmetel, kes said Tarceva't 100 mg või 150 mg kombinatsioonis gemtsitabiiniga.

Kõrvaltoimete esinemissageduse järgi liigitamiseks kasutatakse järgmisi termineid: väga sage (>1/10); sage (>1/100, <1/10); aeg-ajalt (>1/1000, <1/100); harv (>1/10000, <1/1000); väga harv (<1/10000), sealhulgas üksikjuhud.

Järgnevaid kõrvaltoimeid on täheldatud patsientidel, kes said Tarceva't monoteraapiana, ning patsientidel, kes said Tarceva't koos kemoteraapiaga.

Väga sageli esinenud kõrvaltoimed on loetletud tabelites 1 ja 2, muudesse esinemissageduse kategooriatesse kuuluvad kõrvaltoimed on toodud allpool.

*Seedetrakti häired:*

*Sage:* Seedetrakti verejooks. Kliinilistes uuringutes on mõned juhud olnud seotud varfariini (vt lõik 4.5) ja mõned MSPVA samaaegse manustamisega.  
*Aeg-ajalt:* Seedetrakti perforatsioonid.

*Naha ja nahaaluskoe kahjustused:*

*Sage:* Alopeetsia.  
*Sage (uuringus PA.3):* Naha kuivus.  
*Sage:* Paronühhia.  
*Aeg-ajalt:* Hirsutism, kulmude muutused ning haprad küüned ja küünte eraldumine.  
*Aeg-ajalt:* Kerged nahareaktsioonid, nagu hüperpigmentatsioon.  
*Väga harv:* Stevens-Johnsoni sündroomile/toksilisele epidermaalnekrolüüsile viitavad juhud, mis on mõningatel juhtudel lõppenud surmaga.

*Maksa ja sapiteede häired:*

*Väga sage (uuringus PA.3)*

*Sage (uuringus BR.21):* Kõrvalekalded maksafunktsiooni testides (sh alaniinaminotransferaasi [ALAT] ja aspartaaminotransferaasi [ASAT] aktiivsuse ning bilirubiinisalduse suurenemine). Need olid peamiselt kerge või mõõduka raskusega, mööduvad või seotud maksametastaasidega.

*Harv:* Tarceva kasutamise ajal on harva kirjeldatud maksapuudulikkuse teket (sh surmajuhtusid). Soodustavateks teguriteks on olnud olemasolev maksahaigus või samaaegne hepatotoksiliste ravimite kasutamine (vt lõik 4.4).

*Silma kahjustused:*

*Sage:* Sarvkestapõletik.  
*Sage:* Konjunktiviit uuringus PA3.  
*Aeg-ajalt:* Ripsmete muutused (sh sissekasvanud ripsmed, ripsmete ülemäärane kasv ja tihenemine).  
*Väga harv:* Sarvkestahaavandid ja -perforatsioonid.

*Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:*

*Sage:* Ninaverejooks.  
*Aeg-ajalt:* Tõsine interstitsiaalne kopsuhaigus, sh surmaga lõppevad juhud Tarceva't mitteväikerakk-kopsuvähi või teiste kaugelearenenud soliidtuumorite raviks saanud patsientidel (vt lõik 4.4).

## 4.9 Üleannustamine

Terved isikud on talunud erlotiniibi ühekordseid suukaudseid annuseid kuni 1000 mg ja vähipatsiendid kuni 1600 mg. Tervetel isikutel olid korduvad kaks korda ööpäevas manustatavad 200 mg annused halvasti talutavad alles pärast mõnepäevast ravi. Nende uuringute andmete põhjal võivad tõsised kõrvaltoimed nagu kõhulahtisus, lööve ja võimalikult maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ilmnedä soovitatava annuse ületamisel. Üleannustamise kahtluse korral tuleb Tarceva manustamine lõpetada ja alustada sümptomaatilist ravi.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: antineoplastilised ained, ATC-kood: L01XE03

Erlotiniib on epidermaalse kasvufaktori retseptori/epidermaalse kasvufaktori 1. tüüpi retseptori retseptori (EGFR, tuntud ka kui HER1) türosiinkinaasi inhibiitor. Erlotiniib inhibeerib tugevalt EGFR rakusisest fosforüülimist. EGFR on ekspresseeritud tervete rakkude ja vähirakkude pinnal. Mittekliinilistes mudelites viib EGFR fosfotürosiini inhibeerimine raku staasi ja/või surmani.

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk (Tarceva manustamine monoteraapiana):

##### Säilitusravi pärast esmavaliku keemiaravi:

Tarceva efektiivsust ja ohutust mitteväikerakk-kopsuvähi säilitusravina pärast esmavaliku keemiaravi on demonstreeritud randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud uuringus (BO18192, SATURN). Selles uuringus osales 889 lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti, kelle haigus ei progresseerunud pärast platinapreparaati sisaldava keemiaravi nelja tsükli. Patsiendid randomiseeriti 1:1 saama Tarceva't annuses 150 mg või platseebot suu kaudu üks kord päevas kuni haiguse progresseerumiseni. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (PFS) kõikidel patsientidel ja EGFR IHC-positiivse tuumoriga patsientidel. Uuringueelsed demograafilised andmed ja haigustunnused olid kahe ravigrupi vahel hästi tasakaalus. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel oli ECOG sooritusvõime (PS) >1, märkimisväärne kaasnev maksa- või neeruhaigus.

##### *- ITT populatsiooni tulemused:*

Kõikide patsientide (n=889) esmase PFS analüüsi põhjal oli Tarceva-grupis PFS riskisuhe (HR) 0,71 (95% CI, 0,62...0,82; p<0,0001) platseebogrupi suhtes. Keskmine PFS oli Tarceva-grupis 22,4 nädalat ja platseebogrupis 16,0 nädalat. PFS tulemusi kinnitas skaneeringute sõltumatu hindamine. Elukvaliteedi andmed ei näidanud erlotiniibist tingitud ebasoodsat mõju platseeboga võrreldes.

EGFR IHC-positiivsete tuumoritega patsientidel (n=621) täheldati PFS HR väärtust 0,69 (95% CI 0,58...0,82; p < 0,0001). Keskmine PFS oli 22,8 nädalat Tarceva-grupis (vahemik 0,1...78,9 nädalat) võrreldes 16,2 nädalaga platseebogrupis (vahemik 0,1...88,1 nädalat). Progressioonivaba elulemuse määr 6. kuul oli 27% ja 16% vastavalt Tarceva ja platseebot puhul.

Teise tulemusnäitaja – üldise elulemuse – suhtes oli HR 0,81 (95% CI, 0,70...0,95; p=0,0088). Keskmine üldine elulemus oli 12,0 kuud Tarceva-grupis ja 11,0 kuud platseebogrupis.

EGFR aktiveeruvate mutatsioonidega patsiendid said ravist suurimat kasu (n=49, PFS HR=0,10, 95% CI, 0,04...0,25; p<0,0001). EGFR metsikut tüüpi tuumoritega patsientidel (n=388) oli PFS HR 0,78 (95% CI, 0,63...0,96; p=0,0185) ja üldise elulemuse HR oli 0,77 (95% CI, 0,61...0,97; p=0,0243).

##### *- Kemoteraapia järgselt stabiilse haigusega patsiendid:*

Stabiilse haigusega patsientidel (n=487) oli PFS HR 0,68 (95% CI, 0,56...0,83; p<0,0001; mediaan 12,1 nädalat Tarceva-grupis ja 11,3 nädalat platseebogrupis) ning üldise elulemuse HR 0,72 (95% CI, 0,59...0,89; p=0,0019; mediaan 11,9 kuud Tarceva-grupis ja 9,6 kuud platseebogrupis).

Toimet üldisele elulemusele uuriti Tarceva't saavate stabiilse haigusega patsientide erinevate alagruppide lõikes. Ei ilmnenud olulisi kvalitatiivseid erinevusi soomusrakulise kartsinoomiga (HR 0,67, 95% CI, 0,48...0,92) ja mittesoomusrakulise kartsinoomiga (HR 0,76, 95% CI 0,59...1,00) ning EGFR aktiveeruvate mutatsioonidega (HR 0,48, 95% CI 0,14...1,62) ja ilma EGFR aktiveeruvate mutatsioonideta (HR=0,65, 95% CI 0,48...0,87) patsientide vahel.

##### Ravi pärast vähemalt ühe eelneva keemiaravi skeemi osutumist ebaefektiivseks:

Tarceva efektiivsust ja ohutust teise/kolmanda valiku ravina demonstreeriti randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus (BR.21), kus osales 731 lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti, kellel oli vähemalt üks keemiaravi skeem osutunud ebaefektiivseks. Patsiendid randomiseeriti 2:1 saama Tarceva't 150 mg või platseebot suu kaudu üks kord päevas. Uuringu tulemusnäitajateks olid üldine elulemus, progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS), ravivastuse sagedus, ravivastuse kestus, aeg kopsuvähiga seotud sümptomite (köha, hingeldus ja valu) süvenemiseni ja ohutus. Esmane tulemusnäitaja oli elulemus.

Demograafilised tunnused olid kahe ravigrupi vahel hästi tasakaalus. Umbes üks kolmandik patsientidest olid mehed ja ligikaudu ühel kolmandikul oli uuringueelne ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime (*performance status*, PS) 2 ning 9 % oli uuringueelne ECOG PS 3. 93 % ja 92 % kõigist patsientidest vastavalt Tarceva- ja platseebogrupis olid saanud eelnevat platiinapreparaate sisaldavat ravi ning vastavalt 36 % ja 37 % kõigist patsientidest olid saanud eelnevat taksaanravi.

Surma kohandatud riskisuhe (*hazard ratio*, HR) Tarceva-grupis platseebogrupi suhtes oli 0,73 (95% CI, 0,60...0,87) ( $p = 0,001$ ). Patsientide protsent, kes olid elus 12 kuu möödudes, oli 31,2 % ja 21,5 % vastavalt Tarceva- ja platseebogrupis. Keskmine üldine elulemus oli Tarceva-grupis 6,7 kuud (95% usaldusvahemik [CI], 5,5...7,8 kuud) ja platseebogrupis 4,7 kuud (95% CI, 4,1...6,3 kuud).

Mõju üldisele elulemusele uuriti enamike patsientide alamrühmade lõikes. Tarceva mõju üldisele elulemusele oli sarnane patsientidel, kelle uuringueelne ECOG PS oli 2-3 (riskisuhe = 0,77; CI 0,6...1,0) või 0-1 (riskisuhe = 0,73; 0,6...0,9), meestel (riskisuhe = 0,76; CI 0,6...0,9) või naispatsientidel (riskisuhe = 0,80; CI 0,6...1,1), patsientidel alla 65 eluaasta (riskisuhe = 0,75; CI 0,6...0,9) või vanematel patsientidel (riskisuhe = 0,79; CI 0,6...1,0), patsientidel, kes olid saanud eelnevalt ühe ravikuuri (riskisuhe = 0,76; CI 0,6...1,0) või rohkem kui ühe eelneva ravikuuri (riskisuhe = 0,75; CI 0,6...1,0), valge rassi (riskisuhe = 0,79; CI 0,6...1,0) või Aasia päritolu patsientidel (riskisuhe = 0,61; 0,4...1,0), adenokartsinoomiga patsientidel (riskisuhe = 0,71; CI 0,6...0,9) või lamerakk-kartsinoomiga patsientidel (riskisuhe = 0,67; CI 0,5...0,9), kuid mitte teiste histoloogiatega patsientidel (riskisuhe = 1,04; CI 0,7...1,5), haiguse IV staadiumi diagnoosiga patsientidel (riskisuhe = 0,65; 0,5...0,8) või väiksema kui IV staadiumi diagnoosiga patsientidel (riskisuhe = 0,65; 0,5...0,8). Patsientidel, kes ei olnud kunagi suitsetanud, oli erlotiniibist palju suurem kasu (elulemuse riskisuhe = 0,42; CI 0,28...0,64). võrrelduna praeguste või endiste suitsetajatega (riskisuhe = 0,87; CI 0,71...1,05).

45% teadaoleva EGFR-ekspressiooni staatusega patsientide seas oli riskisuhe 0,68 (CI 0,49...0,94) EGFR-positiivsete tuumorite ja 0,93 (CI 0,63...1,36) EGFR-negatiivsete tuumoritega patsientidel (defineeritud IHC abil, kasutades *EGFR pharmDx* testikomplekti ja defineerides EGFR-negatiivsema juhu, kui värvub vähem kui 10% kasvajakarke). Ülejäänud 55%-l teadmata EGFR-ekspressiooni staatusega patsientidel oli riskisuhe 0,77 (CI 0,61...0,98).

Keskmine progressioonivaba elulemus oli Tarceva-grupis 9,7 nädalat (95% CI, 8,4...12,4 nädalat) ja platseebogrupis 8,0 nädalat (95% CI, 7,9...8,1 nädalat).

Objektiivne ravivastuse sagedus RECIST'i järgi oli Tarceva-grupis 8,9 % (95 % CI, 6,4...12,0 %). Esimest 330 patsienti hinnati tsentraalselt (ravivastuse sagedus 6,2%); 401 patsienti hindas uurija (ravivastuse sagedus 11,2 %).

Keskmine ravivastuse kestus oli 34,3 nädalat, jäädes vahemikku 9,7 ja 57,6+ nädalat. Patsientide osakaal, kes saavutasid täieliku ravivastuse, osalise ravivastuse või haiguse stabilisatsiooni, oli 44,0% ja 27,5 % vastavalt Tarceva- ja platseebogrupis ( $p = 0,004$ ).

Tarceva elulemust pikendavat toimet täheldati ka patsientidel, kes ei saavutanud objektiivset kasvaja ravivastust (RECIST'i järgi). Seda tõendas surma riskisuhe 0,82 (95 % CI, 0,68...0,99) patsientide seas, kelle parim ravivastus oli stabiilne haigus või haiguse progresseerumine.

Tarceva viis sümptomite vähenemiseni, pikendades platseeboga võrreldes oluliselt aega kõha, hingelduse ja valu süvenemiseni.

#### Pankreasevähk (Tarceva manustamine koos gemtsitabiiniga uuringus PA.3):

Tarceva efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis gemtsitabiiniga esmavaliku ravina hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus, kus osalesid lokaalselt kaugelearenenud, mitteopereeritava või metastaatilise pankreasevähiga patsiendid. Patsiendid randomiseeriti saama Tarceva't või platseebot üks kord päevas pideva raviskeemi alusel koos gemtsitabiiniga i.v. (1000 mg/m<sup>2</sup>, 1. tsükkel – 8-nädalase tsükli päevad 1, 8, 15, 22, 29, 36 ja 43; 2.

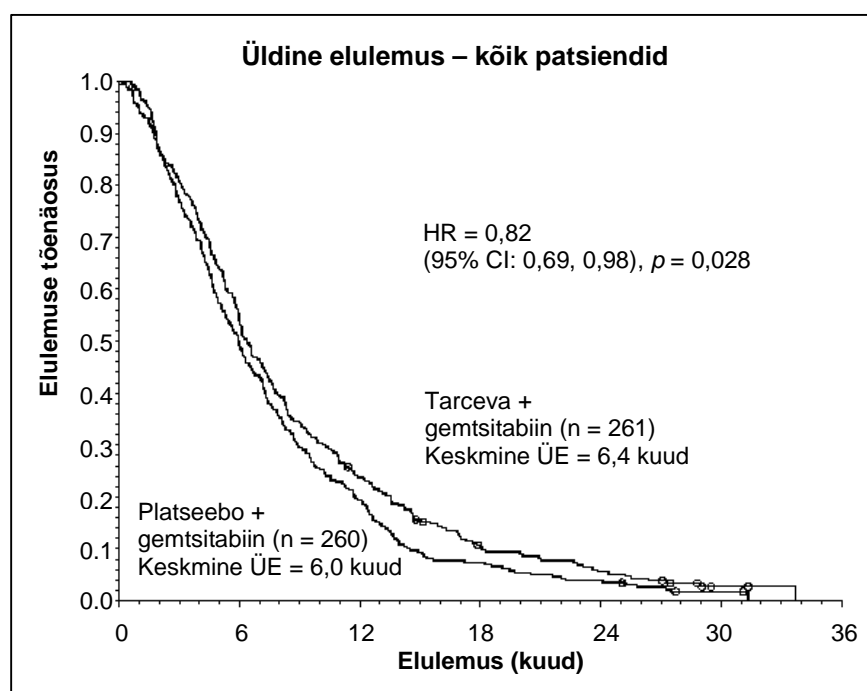
tsükkel ja järgnevad tsüklid – 4-nädalase tsükli päevad 1, 8 ja 15 [pankreasevähi raviks heakskiidetud annus ja manustamisskeem, vt gemtsitabiini ravimi omaduste kokkuvõte]). Tarceva't või platseebot manustati suu kaudu üks kord päevas kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatute kõrvaltoimete tekkeni. Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus.

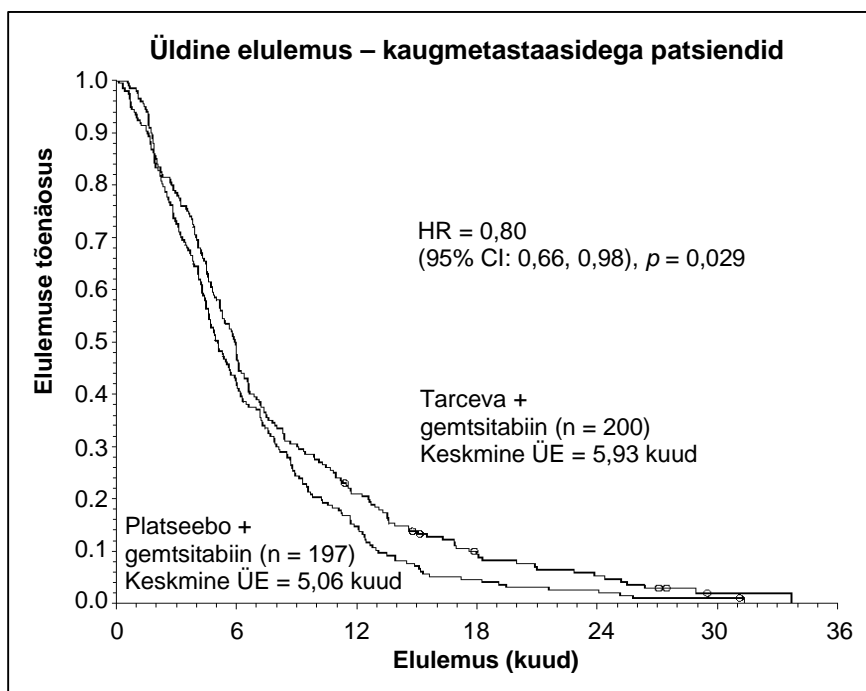
Patsientide uuringueelsed demograafilised ja haigust iseloomustavad tunnused olid sarnased kahes ravigrupis, kus manustati 100 mg Tarceva't pluss gemtsitabiini või platseebot pluss gemtsitabiini, välja arvatud naiste veidi suurem osakaal erlotiniibi/gemtsitabiini grupis võrreldes platseebo/gemtsitabiini grupiga:

Uuringueelne tunnus	Tarceva	Platseebo
Naised	51%	44%
Uuringueelne ECOG sooritusvõime (PS) = 0	31%	32%
Uuringueelne ECOG sooritusvõime (PS) = 1	51%	51%
Uuringueelne ECOG sooritusvõime (PS) = 2	17%	17%
Metastaatiline haigus uuringueelselt	77%	76%

Elulemust hinnati ITT (*intent-to-treat*) populatsioonis elulemuse järelandmete põhjal. Tulemused on toodud alljärgnevas tabelis (metastaatilise ja lokaalselt kaugelearenenud haigusega patsientide grupi tulemused on saadud uurivast alagrupi analüüsist).

Tulemus	Tarceva (kuud)	Platseebo (kuud)	Δ (kuud)	Δ CI	HR	HR CI	P-väärtus
Kõik patsiendid							
Üldise elulemuse mediaan	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Keskmine üldine elulemus	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Metastaatilise haigusega patsiendid							
Üldise elulemuse mediaan	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Keskmine üldine elulemus	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Lokaalselt kaugelearenenud haigusega patsiendid							
Üldise elulemuse mediaan	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Keskmine üldine elulemus	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			





*Post-hoc* analüüsi põhjal võivad Tarceva-ravist suuremat kasu saada patsiendid, kellel on uuringueelselt hea kliiniline seisund (madal valutugevus, hea elukvaliteet ja hea PS). Kasu ilmneb peamiselt madala valutugevuse skoori tõttu.

*Post-hoc* analüüsi põhjal oli Tarceva'ga ravitud patsientidel, kellel tekkis lööve, pikem üldine elulemus võrreldes patsientidega, kellel löövet ei tekkinud (keskmine üldine elulemus 7,2 kuud vs 5 kuud, HR:0,61).

90% Tarceva'ga ravitud patsientidest tekkis lööve esimese 44 päeva jooksul. Keskmine aeg lööbe tekkeni oli 10 päeva.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

**Imendumine:** Erlotiniibi maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub ligikaudu 4 tundi pärast suukaudset manustamist. Tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringus saadi absoluutse biosaadavuse väärtuseks 59 %. Toit võib suurendada ravimi ekspositsiooni pärast suukaudse annuse manustamist.

**Jaotumine:** Erlotiniibi keskmine jaotusruumala on 232 l ja ravim jaotub inimeste kasvajakoesse. 4 patsiendi (3 mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti ja 1 kõrvivähiga patsient) osalusega uuringus, kus manustati Tarceva't 150 mg ööpäevastes suukaudsetes annustes, oli 9. päeval võetud kasvaproovides erlotiniibi kontsentratsioon keskmiselt 1185 ng/g koe kohta. See vastas üldisele keskmisele 63% (vahemik 5...161%) püsikontsentratsiooni faasis täheldatud maksimaalsetest plasmakontsentratsiooni väärtustest. Esmaseid aktiivseid metaboliite leidis kasvajas keskmises kontsentratsioonis 160 ng/g koe kohta, mis vastas üldisele keskmisele 113 % (vahemik 88...130 %) püsikontsentratsiooni faasi maksimaalsetest plasmakontsentratsiooni väärtustest. Seonduvus plasmavalkudega on ligikaudu 95%. Erlotiniib seondub seerumi albumiiniga ja alfa-1 happe glükoproteiiniga (AAG).

**Metabolism:** Erlotiniib metaboliseerub maksas inimese maksa tsütokroomide, peamiselt CYP3A4 ja vähemal määral CYP1A2 kaudu. Erlotiniibi metaboolsele kliirensile võivad kaasa aidata ekstrahepaatiline metabolism CYP3A4 kaudu sooles, CYP1A1 kaudu kopsus ja 1B1 kaudu kasvajakoes.

Kindlaks on tehtud kolm peamist metabolismi rada: 1) kummagi või mõlema kõrvalahela O-demetüleerumine, millele järgneb oksüdatsioon karboksüülhapeteks; 2) atsetüleenmetaboliidi oksüdatsioon, millele järgneb hüdroolüüs arüülkarboksüülhapeteks; ja 3) fenüül-atsetüleenmetaboliidi

aromaatne hüdroksüleerumine. Mittekliinilistes *in vitro* testides ja *in vivo* kasvajamudelites oli erlotiniibi põhimetaboliitidel OSI-420 ja OSI-413, mis tekivad kummagi kõrvalahela O-demetüleerumisel, võrreldav toime erlotiniibiga. Nende sisaldus plasmas on <10% erlotiniibi sisaldusest ja neil on erlotiniibiga sarnane farmakokineetika.

**Eliminatsioon:** Erlotiniib eritub peamiselt roojaga (>90%) metaboliitide kujul, neerude kaudu eritub vaid väike kogus (umbes 9%) suukaudsest annusest. Muutumatu kujul eritub alla 2% suukaudselt manustatud annusest. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs Tarceva monoterapiat saanud 591 patsiendil näitab, et keskmine kliirens on 4,47 l/tunnis ja keskmine poolväärtusaeg 36,2 tundi. Seega on püsikontsentratsiooni faasi plasmakontsentratsiooni saabumise aeg arvatavasti umbes 7...8 päeva.

#### Farmakokineetika eri gruppides:

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei täheldatud kliiniliselt olulist seost prognoositud kliirensi ning patsiendi vanuse, kehakaalu, soo ja etnilise kuuluvuse vahel. Patsiendi faktorid, mis olid korrelatsioonis erlotiniibi farmakokineetikaga, olid seerumi üldbilirubiin, AAG ja suitsetamine. Suuremat seerumi üldbilirubiini sisaldust ja AAG kontsentratsiooni seostati erlotiniibi vähenenud kliirensiga. Nende erinevuste kliiniline tähtsus on teadmata. Samas oli suitsetajatel suurenenud erlotiniibi kliirens.

See leidis kinnitust farmakokineetilises uuringus, mis viidi läbi mittesuitsetavatel ja suitsetavatel tervetel uuritavatel, kes said erlotiniibi ühekordse 150 mg suukaudse annuse.  $C_{max}$  geomeetiline keskmine mittesuitsetajatel oli 1056 ng/ml ja suitsetajatel 689 ng/ml; suitsetajate ja mittesuitsetajate keskmine suhe oli 65,2% (95% CI: 44,3...95,9;  $p = 0,031$ ).  $AUC_{0-inf}$  geomeetiline keskmine mittesuitsetajatel oli 18726 ng•h/ml ja suitsetajatel 6718 ng•h/ml; keskmine suhe 35,9% (95% CI: 23,7...54,3;  $p < 0,0001$ ).  $C_{24h}$  geomeetiline keskmine mittesuitsetajatel oli 288 ng/ml ja suitsetajatel 34,8 ng/ml; keskmine suhe 12,1% (95% CI: 4,82...30,2;  $p = 0,0001$ ).

Keskmes III faasi mitteväikerakk-kopsuvähi uuringus saavutasid suitsetajad erlotiniibi püsikontsentratsiooni faasi minimaalse plasmakontsentratsiooni 0,65 µg/ml ( $n=16$ ), mis oli ligikaudu kaks korda väiksem kui endistel suitsetajatel või patsientidel, kes ei ole kunagi suitsetanud (1,28 µg/ml,  $n=108$ ). Selle toimega kaasnes erlotiniibi plasma kliirensi 24% suurenemine. I faasi annuse järk-järgulise suurendamise uuringus suitsetavatel mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel näitasid püsikontsentratsiooni faasi farmakokineetilised analüüsid erlotiniibi ekspositsiooni annusega proportsionaalset suurenemist, kui Tarceva annust suurendati 150 mg-lt kuni maksimaalse talutava annuseni 300 mg. Selles uuringus oli suitsetajatel püsikontsentratsiooni faasi minimaalne plasmakontsentratsioon 300 mg annuse kasutamisel 1,22 µg/ml ( $n=17$ ).

Farmakokineetiliste uuringute tulemuste põhjal tuleb suitsetajatele soovitada, et nad loobuksid Tarceva-ravi ajal suitsetamisest, kuna vastasel korral võib väheneda ravimi plasmakontsentratsioon.

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal võib opioidi toimel ravimi plasmakontsentratsioon suureneda umbes 11%.

Viidi läbi teine populatsiooni farmakokineetiline analüüs, mis ühendas endas erlotiniibi andmeid 204 pankreasevähiga patsiendilt, kes said erlotiniibi koos gemtsitabiiniga. See analüüs näitas, et erlotiniibi kliirensit mõjutavad ühismuutujad olid pankreasevähi uuringu patsientidel väga sarnased nendega, mida täheldati eelnevas monoterapias farmakokineetilises analüüsis. Ei tehtud kindlaks uute ühismuutujate toimeid. Gemtsitabiini samaaegsel manustamisel puudus mõju erlotiniibi plasma kliirensile.

Laste või eakate patsientidega ei ole spetsiifilisi uuringuid läbi viidud.

**Maksakahjustus:** Erlotiniib metaboliseerub põhiliselt maksas. Soliidtuumorite ja mõõduka maksafunktsiooni häirega (Child-Pugh skoor 7...9) patsientidel olid erlotiniibi geomeetiline keskmine  $AUC_{0-t}$  ja  $C_{max}$  vastavalt 27000 ng•h/ml ja 805 ng/ml võrreldes väärtustega 29300 ng•h/ml ja 1090 ng/ml adekvaatse maksafunktsiooniga patsientidel, sealhulgas primaarse maksavähi või maksametastaasidena patsientidel. Kuigi mõõduka maksafunktsiooni häirega patsientidel oli  $C_{max}$

statistiliselt oluliselt väiksem, ei loeta seda erinevust kliiniliselt oluliseks. Puuduvad andmed raske maksafunktsiooni häire mõju kohta erlotiniibi farmakokineetikale. Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis oli üldbilirubiini suurenenud sisaldus seerumis seotud erlotiniibi aeglasema kliirensiga.

*Neerukahjustus:* Erlotiniib ja tema metaboliidid ei eritu oluliselt neerude kaudu, kuna uriiniga eritub alla 9% ühekordselt manustatud annusest. Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei täheldatud kliiniliselt olulist seost erlotiniibi kliirensi ja kreatiniinikliirensi vahel, kuid puuduvad andmed patsientide kohta kreatiniini kliirensiga <15ml/min.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Pikaajalise manustamise toimed, mida täheldati vähemalt ühel loomaliigil või uuringus, olid toime sarvkestale (atroofia, haavandid), nahale (follikulaarne degeneratsioon ja põletik, punetus ja alopeetsia), munasarjadele (atroofia), maksale (maksanekroos), neerudele (papillinekroos või neerutorukeste laienemine) ning seedetraktile (aeglustunud mao tühjenemine ja kõhulahtisus). Erütrotsüütide arv vähenes ja leukotsüütide (peamiselt neutrofiilide) arv suurenes. Täheldati maksaensüümide (ASAT, ALAT) aktiivsuse ja bilirubiinisalduse raviga seotud suurenemist. Neid leide täheldati kontsentratsioonide puhul, mis olid tunduvalt väiksemad kliiniliselt saavutatavatest kontsentratsioonidest.

Toimemehhanismi põhjal on erlotiniib potentsiaalne teratogeen. Andmed reproduktsioonitoksilisuse uuringutest, kus rottidele ja küülikutele manustati maksimaalsele talutavale annusele lähedasi ja/või emasloomale toksilisi annuseid, näitasid reproduktiivseid (embrüotoksilisus rottidel, embrüo resorptsioon ja fetotoksilisus küülikutel) ning arenguhäireid (poegade kasvu aeglustumine ja elulemuse vähenemine küülikutel), samas ei ilmnenud teratogeenset toimet ega mõju viljakusele. Neid leide täheldati kliiniliselt saavutatavate kontsentratsioonide puhul.

Tavalistes genotoksilisuse uuringutes saadi erlotiniibi testimisel negatiivne vastus. Kartsinogeensuuringuid ei ole läbi viidud.

Pärast UV-kiiritust täheldati rottidel kerget fototoksilist nahareaktsiooni.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

*Tableti sisu:*

Laktoosmonohüdraat  
Tselluloos, mikrokristalne (E460)  
Naatriumglükolaattärklis tüüp A  
Naatriumlaurüülsulfaat  
Magneesiumstearaat (E470 b)

*Tableti kate:*

Hüdroksüpropüütselluloos (E463)  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool  
Hüpromelloos (E464)

*Pruun trükitint:*

Šellak (E904)  
Punane raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alumiiniumfooliumiga suletud PVC-blister, mis sisaldab 30 tabletti.

### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/05/311/003

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

19. september 2005

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

## **LISA II**

- A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST**
- B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

## A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST

Ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

## B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

- **MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, 4.2)

- **TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA TÕHUSAT KASUTAMIST**

Ei ole kohaldatav.

- **MUUD TINGIMUSED**

### Riski juhtimise plaan

Müügiloa hoidja kohustub teostama uuringuid ja täiendavaid ravimiohutusalasid tegevusi vastavalt ravimiohutuse plaanis kirjeldatule, nagu on kokkulepitud müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud riskijuhtimise plaani versioonis 1.1 ja igas järgnevas Inimravimite komitee poolt heakskiidetud ajakohastatud riskijuhtimise plaanis.

Vastavalt Inimravimite komitee inimravimite riskijuhtimise süsteemi juhendile peab iga uuendatud riskijuhtimise plaan olema esitatud samaaegselt perioodilise ohutusaruandega.

Lisaks peab uuendatud riskijuhtimise plaan olema esitatud:

- Kui on laekunud uus informatsioon, mis võib avaldada mõju kehtivale ohutuse spetsifikatsioonile, ravimiohutuse plaanile või riski minimeerimise tegevustele
- 60 päeva jooksul, kui oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk on saavutatud
- EMEA palvel

**LISA III**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISPAKEND**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tarceva 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Erlotiniib

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 25 mg erlotiniibi (erlotiniibvesinikkloriidina).

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisainformatsioon vt infoleht.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/05/311/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

tarceva 25 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tarceva 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Erlotiniib

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Roche Registration Ltd.

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISPAKEND**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tarceva 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Erlotiniib

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 100 mg erlotiniibi (erlotiniibvesinikkloriidina).

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisainformatsioon vt infoleht.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/05/311/002

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

tarceva 100 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tarceva 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Erlotiniib

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Roche Registration Ltd.

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISPAKEND**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tarceva 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Erlotiniib

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 150 mg erlotiniibi (erlotiniibvesinikkloriidina).

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisainformatsioon vt infoleht.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/05/311/003

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

tarceva 150 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tarceva 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Erlotiniib

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Roche Registration Ltd.

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUBER**

Lot

**5. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

**Tarceva 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
**Tarceva 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
**Tarceva 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
Erlotiniib

### **Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

### **Infolehes antakse ülevaade:**

1. Mis ravim on Tarceva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tarceva võtmist
3. Kuidas Tarceva't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tarceva't säilitada
6. Lisainfo

## **1. MIS RAVIM ON TARCEVA JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE**

Tarceva on ravimpreparaat, mida kasutatakse vähi raviks, takistades epidermaalse kasvufaktori retseptoriks nimetatud valgu aktiivsust. See valk osaleb teadaolevalt vähirakkude kasvus ja levikus.

Seda ravimit võib teile määrata juhul, kui teil esineb kaugelarenenud staadiumis mitteväikerakk-kopsuvähk. Seda võib määrata kas juhul, kui teie haigus püsib peale esmast keemiaravi suurel määral muutumatuna, või kui eelnev keemiaravi ei ole aidanud haiguse arengut peatada.

Seda ravimit võib teile määrata ka koos teise ravimi gemtsitabiiniga, kui teil esineb metastaatiline (siiretega) pankrease- ehk kõhunäärmevähk.

## **2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE TARCEVA VÕTMIST**

### **Ärge võtke Tarceva't:**

- kui te olete allergiline (ülitundlik) erlotiniibi või Tarceva mõne koostisosa suhtes.

### **Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Tarceva:**

- kui te võtate teisi ravimeid, mis võivad suurendada või vähendada erlotiniibi sisaldust veres (näiteks seentevastased ravimid nagu ketokonasool, proteaasi inhibiitorid, erütromütsiin, klaritromütsiin, fenütoiin, karbamasepiin, barbituraadid, rifampitsiin, tsiprofloksatsiin, omeprasool, ranitidiin või naistepunaürt). Teatud juhtudel võivad need ravimid vähendada Tarceva toimet või suurendada kõrvaltoimete esinemissagedust ning arst võib teie ravi korrigeerida. Arst võib Tarceva-ravi ajal hoiduda teie ravimisest nimetatud ravimitega.
- kui te võtate verevedeldajaid (nagu varfariin või teised kumariini derivaadid), sest Tarceva võib suurendada verejooksuohu ja arst peab teile regulaarselt tegema vereanalüüsid.

Vt ka „Kasutamine koos teiste ravimitega“ allpool.

Te peate arsti informeerima:

- kui teil tekib järsku hingamisraskus koos kõha või palavikuga, sest arst võib pidada vajalikuks ravida teid teiste ravimitega ja katkestada Tarceva-ravi;
- kui teil tekib kõhulahtisus, sest arst võib pidada vajalikuks määrata teile kõhulahtisuse vastase ravimi (näiteks loperamiidi);
- otsekohe, kui teil esineb tõsine või püsiv kõhulahtisus, iiveldus, isutus või oksendamine, sest arst võib pidada vajalikuks Tarceva-ravi katkestada ning te võite vajada haiglaravi.
- kui teil tekivad tugev kõhuvalu, raskekujulised nahavillid või naha irdumine või ägedad silmaprobleemid või nende süvenemine (näiteks silmavalu). Arst võib ravi katkestada või lõpetada.

Vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“.

Ei ole teada, kas Tarceva’l on erinev toime, kui teie maks või neerud ei tööta korralikult. Ravi selle ravimiga ei soovitata juhul, kui teil esineb raske maksa- või neeruhaigus.

Arst peab teid ettevaatusega ravima juhul, kui teil esineb glükuronidatsiooni häire nagu Gilbert’i sündroom.

Kui te saate ravi Tarceva’ga, soovitatakse teil suitsetamisest loobuda, kuna suitsetamine võib vähendada ravimi sisaldust teie veres.

#### **Kasutamine koos teiste ravimitega:**

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

#### **Tarceva võtmine koos toidu ja joogiga:**

Ärge võtke Tarceva’t koos toiduga.

#### **Lapsed ja noorukid**

Alla 18-aastastel patsientidel ei ole Tarceva kasutamist uuritud. Lastel ja noorukitel ei soovitata seda ravimit kasutada.

#### **Rasedus ja imetamine**

Hoiduge Tarceva-ravi ajal rasedusest. Kui te olete viljakas eas, kasutage usaldusväärset rasestumisvastast meetodit nii ravi ajal kui vähemalt 2 nädala jooksul pärast viimase tableti võtmist. Kui te peaksite Tarceva-ravi ajal rasestuma, informeerige sellest otsekohe oma arsti, kes otsustab, kas ravi peaks jätkama.

Enne mistahes ravimi kasutamist pidage nõu arsti või apteekriga.

Ärge toitke Tarceva-ravi ajal last rinnaga.

#### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine:**

Tarceva’t ei ole uuritud võimaliku toime suhtes autojuhtimise ja masinatega töötamise võimele, kuid see toime on väga ebatõenäoline.

#### **Oluline teave mõningate Tarceva koostisainete suhtes:**

Tarceva sisaldab suhkrut nimetusega laktoosmonohüdraat. Kui arst on teile öelnud, et teil esineb teatud suhkrute talumatus, kontakteeruge enne Tarceva võtmist oma arstiga.

### **3. KUIDAS TARCEVA’T VÕTTA**

Võtke Tarceva’t alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tablett tuleb võtta vähemalt üks tund enne või kaks tundi pärast söömist.

Tavaline annus mitteväikerakk-kopsuvähi raviks on üks Tarceva 150 mg tablett iga päev.

Tavaline annus metastaatilise pankreasevähi raviks on üks Tarceva 100 mg tablett iga päev. Tarceva’t kasutatakse kombinatsioonis gemtsitabiinraviga.

Arst võib teie annust muuta 50 mg kaupa. Erinevate raviskeemide jaoks on Tarceva saadaval tugevustena 25 mg, 100 mg ja 150 mg.

**Kui te võtate Tarceva't rohkem kui ette nähtud:**

Võtke otsekohe ühendust oma arsti või apteekriga.

Suureneda võib kõrvaltoimete esinemissagedus ning arst võib ravi katkestada.

**Kui te unustate Tarceva't võtta:**

Kui üks või enam Tarceva annust jääb võtmata, kontakteeruge arsti või apteekriga niipea kui võimalik. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

**Kui te lõpetate Tarceva kasutamise:**

Tähtis on Tarceva't võtta iga päev senikaua, kui arst seda teile määrab.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### **4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED**

Nagu kõik ravimid, võib ka Tarceva põhjustada kõrvaltoimeid.

Väga sagedased kõrvaltoimed (esineb üle 1 juhu 10 patsiendi kohta) on lööve ja kõhulahtisus, samuti sügelus, naha kuivus, juuste väljalangemine, silmaärritus sidekesta/sarvkestapõletiku tõttu, isutus, kaalulangus, iiveldus, oksendamine, suuärritus, kõhuvalu, seedehäire, kõhupuhitus, väsimus, palavik, külmavärinad, hingamisraskus, köha, infektsioon, peavalu, nahatundlikkuse muutus või jäsemete tuimus, depressioon ja muutused maksafunktsiooni testides. Harvadel juhtudel (esineb alla 1 juhu 1000 patsiendi kohta) on täheldatud maksapuudulikkuse teket. Kui vereanalüüsid näitavad tõsisemaid maksatalitluse muutusi, võib arst ravi katkestada. Püsiva ja tõsise kõhulahtisuse tagajärjel võib tekkida vere kaaliumisisalduse langus ja neerupuudulikkus, eriti kui te saate samaaegselt muud keemiaravi. Kui teil tekib tõsisem või püsivam kõhulahtisus, pöörduge otsekohe oma arsti poole, sest te võite vajada haiglaravi.

Lööve võib tekkida või süveneda päikese eest katmata nahapiirkondades. Kui te viibite päikese käes, võib olla soovitatav kaitseriietuse ja/või päikesekaitsevahendite (nt mineraale sisaldavate) kasutamine.

Sagedased kõrvaltoimed (esineb alla 1 juhu 10 patsiendi kohta) on mao- või sooleverejooks ning ninaverejooks ja sarvkestapõletikust tingitud silmaärritus.

Kui teil tekib mõni ülalloetletud kõrvaltoimetest, võtke oma arstiga ühendust niipea kui võimalik. Mõnedel juhtudel võib arst Tarceva annust vähendada või ravi katkestada.

Aeg-ajalt esinev tõsine kõrvaltoime (esineb alla 1 juhu 100 patsiendi kohta) on harvaesinev kopsuhaigus nimetusega interstitsiaalne kopsuhaigus. See võib olla seotud ka teie haiguse loomuliku kuluga ning võib mõnel juhul lõppeda surmaga. Kui teil tekivad sellised sümptomid nagu järsk hingamisraskus koos köha või palavikuga, **võtke otsekohe ühendust oma arstiga**, sest teil võib olla tekkinud nimetatud haigus. Arst võib otsustada, et lõpetab püsivalt ravi Tarceva'ga.

Täheldatud on juuste ja küünte muutusi. Need juhud olid enamasti mittetõsised. Nendeks olid põletikulised reaktsioonid sõrmeküüne ümbruses (sage), mehetüüpi liigne karvakasv kehal ja näol (aeg-ajalt), ripsmete ja kulmude muutused (aeg-ajalt) ning haprad küüned ja küünte eraldumine (aeg-ajalt).

Aeg-ajalt (esineb alla 1 juhu 100 patsiendi kohta) on täheldatud seedetrakti perforatsiooni (mulgustuse) teket. Rääkige oma arstile sellest, kui teil tekib tugev kõhuvalu. Samuti teavitage arsti sellest, kui teil on kunagi varem olnud peptiline haavand või divertikuliit, sest need võivad seda riski suurendada.

Järgmisi kõrvaltoimeid on täheldatud väga harva (vähem kui 1 juht 10000 patsiendi kohta): silma sarvkesta haavandid või perforatsioon (mulgustus), raskekujulised nahavillid või naha irdumine (viitavad Stevens-Johnsoni sündroomile).

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

## 5. KUIDAS TARCEVA'T SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Tarceva't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blisterpakendil ja karbil pärast märget „Kõlblik kuni:”. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. LISAINFO

### Mida Tarceva sisaldab:

- **Toimeaine** on erlotiniib. Üks kaetud tablett sisaldab 25 mg, 100 mg või 150 mg erlotiniibi (erlotiniibvesinikkloriidina), sõltuvalt tugevusest.
- **Abiained** on:  
Tableti sisu: laktoosmonohüdraat, mikrokristalne tselluloos, naatriumglükolaattärklis tüüp A, naatriumlaurüülsulfaat, magneesiumstearaat.  
Tableti kate: hüpromelloos, hüdroksüpropüülselluloos, titaandioksiid, makrogool.  
Trükitint:  
Tarceva 25 mg: šellak, kollane raudoksiid  
Tarceva 100 mg: šellak, kollane raudoksiid, must raudoksiid, titaandioksiid  
Tarceva 150 mg: šellak, punane raudoksiid

### Kuidas Tarceva välja näeb ja pakendi sisu

Tarceva 25 mg on valge kuni kollakas ümmargune õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pruunikaskollases kirjas trükitud 'Tarceva 25' ja logo; pakendis on 30 tabletti.

Tarceva 100 mg on valge kuni kollakas ümmargune õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on hallis kirjas trükitud 'Tarceva 100' ja logo; pakendis on 30 tabletti.

Tarceva 150 mg on valge kuni kollakas ümmargune õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pruunis kirjas trükitud 'Tarceva 150' ja logo; pakendis on 30 tabletti.

### Müügiloa hoidja ja tootja:

#### Müügiloa hoidja:

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

#### Tootja:

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1

D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

**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

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

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

**Malta**

(See United Kingdom)

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**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

**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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Infoleht on viimati koostõlastatud {KK/AAAA}.**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel  
<http://www.emea.europa.eu/>.