

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tarceva 25 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Tarceva 25 mg

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 25 mg erlotinibo (erlotinibo hidroklorido pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengtos tabletės

Baltos arba gelsvos apvalios abipus išgaubtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra rusvai geltonas užrašas „Tarceva 25“ ir emblema.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys (NSLPV):

Tarceva vartojamas kaip monoterapija palaikomajam gydymui pacientams, sergantiems vietiškai išplitusiu arba metastazavusiu nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu, kurių liga stabilizavosi po 4 standartinės pirmos eilės, platinos preparatais pagrįstos chemoterapijos kursų.

Be to, Tarceva vartojamas pirminiam išplitusiam arba metastazavusiam nesmulkialąsteliniam plaučių vėžiui gydyti po bent vieno ankstesnio nesėkmingo chemoterapijos kurso.

Skiriant Tarceva reikia atsižvelgti į veiksnius, susijusius su ilgesniu išgyvenimu.

Gydant pacientus, kurių navikuose EGFR ekspresija nepasireiškė, palankaus poveikio išgyvenimui ar kitokio kliniškai reikšmingo poveikio nepastebėta (žr. 5.1 skyrių).

Kasos vėžys

Tarceva kartu su gemcitabinu vartojamas metastazavusiam kasos vėžiui gydyti.

Skiriant Tarceva, reikia atsižvelgti į veiksnius, susijusius su ilgesniu išgyvenimu (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Gydant pacientus, sergančius vietoje progresavusia liga, jokio teigiamo poveikio išgyvenimui nenustatyta.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Tarceva turi kontroliuoti gydytojas, turintis vėžio gydymo patirties.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys:

Rekomenduojamoji Tarceva paros dozė yra 150 mg, geriama bent valanda prieš valgį arba dvi valandos po valgio.

Kasos vėžys:

Rekomenduojamoji Tarceva paros dozė yra 100 mg, geriama bent valanda prieš valgį arba dvi valandos po valgio kartu su gemcitabinu (žr. indikacijas gydyti kasos vėžį gemcitabino preparato charakteristikų santraukoje).

Jeigu per pirmąsias 4 – 8 gydymo savaites lignonio neišberia, reikia iš naujo spręsti apie tolesnį gydymą Tarceva (žr. 5.1 skyrių).

Jeigu reikia keisti dozę, ją mažinti laipsniškai po 50 mg (žr. 4.4 skyrių).

Gaminamos 25 mg, 100 mg ir 150 mg Tarceva tabletės.

Dozę gali reikėti mažinti kartu vartojant CYP3A4 substratus ir modulatorius (žr. 4.5 skyrių).

Kepenų veiklos sutrikimas: Erlotinibas išsiskiria iš organizmo vykstant jo metabolizmui kepenyse ir ekskrecijai su tulžimi. Nors lignonų, kurių kepenų funkcija vidutiniškai sutrikusi (*Child-Pugh 7–9* laipsnio), ekspozicija erlotinibui panaši, kaip ir esant pakankamai kepenų funkcijai, skirti Tarceva lignonams, kurių kepenų veikla sutrikusi, reikia atsargiai. Jei pasireiškia sunki nepageidaujama reakcija, reikia spręsti, ar sumažinti Tarceva dozę, ar nutraukti gydymą. Lignonų, kurių kepenų veikla labai sutrikusi (AST/SGOT ir ALT/SGPT >5 x VNR), gydymo erlotinibu saugumas ir veiksmingumas netirtas. Vartoti Tarceva, kai kepenų veikla labai sutrikusi, nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų veiklos sutrikimas: Lignonų, kurių inkstų veikla sutrikusi (kreatinino koncentracija serume >1,5 karto didesnė už normalią), gydymo erlotinibu saugumas ir veiksmingumas netirtas.

Atsižvelgiant į farmakokinetikos duomenis, lignonams, kurių inkstų veikla truputį ar vidutiniškai sutrikusi, dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Lignonams, kurių inkstų veikla labai sutrikusi, vartoti Tarceva nerekomenduojama.

Vaikų gydymas: Lignonų, jaunesnių kaip 18 metų, gydymo erlotinibu saugumas ir veiksmingumas netirtas. Gydyti Tarceva vaikus nerekomenduojama.

Rūkantys asmenys. Nustatyta, kad cigarečių rūkymas sumažina ekspoziciją erlotinibui 50–60 %. Didžiausia toleruojama Tarceva dozė cigaretės rūkantiems NSLPV sergantiems pacientams buvo 300 mg. Lignonams, kurie toliau rūko cigaretes, dozės, didesnės už pradinę rekomenduojamąją, efektyvumas ir ilgalaikis saugumas nenustatytas (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius). Todėl rūkantiems asmenims reikia patarti mesti rūkyti, nes erlotinibo koncentracija rūkančiųjų plazmoje, palyginti su nerūkančiųjų, yra mažesnė.

4.3 Kontraindikacijos

Labai padidėjęs jautrumas erlotinibui ar bet kuriai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Stiprūs CYP3A4 induktoriai gali sumažinti erlotinibo veiksmingumą, o stiprūs CYP3A4 inhibitoriai padidinti jo toksiškumą. Reikia vengti vartoti erlotinibą kartu su šios rūšies vaistais (žr. 4.5 skyrių). Rūkantiems lignonams reikia patarti mesti rūkyti, nes rūkančiųjų asmenų plazmoje erlotinibo koncentracija būna sumažėjusi, palyginti su nerūkančiais sveikais asmenimis. Sumažėjimo laipsnis, atrodo, yra kliniškai svarbus (žr. 4.5 skyrių).

Gydant Tarceva lignonius, sergančius nesmulkiąsteline plaučių vėžiu (NSLPV), kasos vėžiu arba kitais išplitusiais standžiais navikais, nedažnai pasitaiko į intersticinę plaučių ligą (IPL) panašią atvejų, nuo kurių kartais lignonai miršta. Atliekant pagrindinį NSLPV tyrimą BR.21, į IPL panašios ligos atvejų dažnumas (0,8 %) buvo toks pat tiek gydant placebo, tiek Tarceva. Tiriant kasos vėžio gydymą Tarceva ir gemcitabino deriniu, panašios į IPL ligos dažnumas Tarceva ir gemcitabino grupėje buvo 2,5 %, o gydytų placebo ir gemcitabinu grupėje – 0,4 %. Visų tyrimų duomenimis (įskaitant nekontroliuojamus tyrimus, taip pat gydymo Tarceva ir kitais chemoterapiniais vaistais tyrimus), bendrasis Tarceva gydomų lignonų sergamumas IPL yra apie 0,6 %, o gydomų placebo – 0,2 %. Lignonams, kuriems įtariama į IPL panaši liga, buvo diagnozuojamas pneumonitas, spindulinis pneumonitas, padidėjusio jautrumo pneumonitas, intersticinė pneumonija, intersticinė plaučių liga,

obliteruojantis bronchiolitas, plaučių fibrozė, ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas (ŪKSS), alveolitas ir plaučių infiltracija. Simptomai prasidėjo nuo kelių dienų iki kelių mėnesių nuo gydymo Tarceva pradžios. Dažnai tai buvo susiję su trikdančiais būklę arba skatinančiais ligos pasireiškimą veiksniais, pavyzdžiui, vienalaikė arba ankstesnė chemoterapija, ankstesnė radioterapija, esama parenchimine plaučių liga, metastazine plaučių liga arba plaučių infekcija.

Pasireiškus naujiems ūmiams ir (arba) progresuojantiems neaiškios kilmės plaučių ligos simptomams, pavyzdžiui, dusuliui, kosuliui ir karščiavimui, reikia liautis gydyti Tarceva, kol bus atliekami diagnostiniai tyrimai. Ligonius, gydomus vienu metu erlotinibu ir gemcitabinu, reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia į IPL panašus toksinis poveikis. Diagnozavus IPL, Tarceva vartojimą būtina nutraukti ir imtis reikiamų gydymo priemonių (žr. 4.8 skyrių).

Apie 50 % Tarceva gydomų ligonių pradeda viduriuoti. Vidutinio sunkumo arba sunkų viduriavimą reikia gydyti, pvz., loperamidu. Kartais būtina sumažinti Tarceva dozę. Atliekant klinikinius tyrimus dozė buvo mažinama po 50 mg. Dozės mažinimas po 25 mg netirtas. Jeigu viduriavimas sunkus arba nesiliauja, ligonį pykina, jis netenka apetito, vemia ir pasireiškia dehidracija, gydymą Tarceva reikia nutraukti ir imtis reikiamų priemonių dehidracijai gydyti (žr. 4.8 skyrių). Gauta retų pranešimų apie hipokalemiją ir inkstų nepakankamumą (kartais mirtiną). Kai kuriais atvejais tai įvyko nuo sunkios dehidracijos dėl viduriavimo, vėmimo ir (arba) anoreksijos, o kitų būklę sutrikdė kartu taikoma chemoterapija. Jei viduriavimas sunkesnis arba nesiliauja, arba sukelia dehidraciją, ypač ligoniams, kuriems yra sunkinančių rizikos veiksnių (gydymas kitais vaistais, kiti simptomai ar ligos arba kitos predisponuojančios būklės, įskaitant vyresnį amžių), gydymą Tarceva būtina nutraukti ir imtis reikiamų priemonių ligoniui intensyviai rehidruoti intraveniniu būdu. Be to, ligoniams, kuriems yra dehidracijos pavojus, reikia reguliariai tikrinti inkstų funkciją ir elektrolitų (įskaitant kalį) koncentraciją serume.

Gauta retų pranešimų apie kepenų nepakankamumą (kartais mirtiną) vartojant Tarceva. Sunkinantys veiksniai buvo esama kepenų liga arba gydymas hepatotoksinais vaistais. Tokiais atvejais reikia periodiškai tikrinti kepenų funkciją. Jei kepenų funkcijos sutrikimas yra sunkus, gydymą Tarceva reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių). Tarceva skirti pacientams, kurių kepenų veikla labai sutrikusi, nerekomenduojama.

Pacientams, vartojantiems Tarceva, yra didesnė nedažnai pasitaikančios virškinimo trakto perforacijos rizika. Didesnė perforacijos rizika yra pacientams, kurie kartu vartoja angiogenezę slopinančius vaistinius preparatus, kortikosteroidus, NVNU ir (arba) kuriems taikoma taksanais paremta chemoterapija, arba pacientams, kuriems anksčiau buvo pepsinis išopėjimas arba divertikulo liga. Pacientams, kuriems formuojasi virškinimo trakto perforacija, gydymą Tarceva reikia visai nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Buvo gauta pranešimų apie buliozinius, pūslineus ir eksfoliacinius odos pažeidimus, įskaitant labai retus atvejus, kurie vertė galvoti apie Stivenso-Džonsono sindromą/toksinę epidermio nekrolizę, dėl kurių kai kuriais atvejais pacientai mirė (žr. 4.8 skyrių). Jeigu pacientui atsiranda sunkių buliozinių, pūslių arba eksfoliacinių odos pažeidimų, gydymas Tarceva turi būti laikinai arba visai nutraukiamas.

Buvo pranešta apie labai retus ragenos perforacijos arba išopėjimo atvejus Tarceva vartojimo metu. Kiti akių sutrikimai, įskaitant nenormalų blakstienų augimą, sausąjį keratokonjunktyvitą arba keratitą, kurie pastebėti gydymo Tarceva metu, taip pat yra ragenos perforacijos arba opėjimo rizikos veiksniai. Jeigu pacientams atsiranda ūmių akių sutrikimų arba pablogėja esami, pvz., akių skausmas, gydymas Tarceva turi būti laikinai arba visai nutraukiamas (žr. 4.8 skyrių).

Tabletėse yra laktozės, todėl šiuo vaistu negalima gydyti ligonių, sergančių retu paveldimu galaktozės netoleravimu, Lapp laktazės stoka arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Kai pH didesnis už 5, erlotinibo tirpumas sumažėja. Vaistai, keičiantys viršutinės virškinimo trakto dalies pH, pavyzdžiui, protonų siurblio inhibitoriai, H₂ antagonistai ir antacidiniai vaistai, gali keisti erlotinibo tirpumą, taigi ir jo biologinį prieinamumą. Nelabai tikėtina, kad kartu su šiais vaistais

vartojamo Tarceva dozės didinimas kompensuotų ekspozicijos sumažėjimą. Reikia vengti erlotinibą vartoti kartu su protonų siurblio inhibitoriais. Erlotinibo vartojimo su H₂ antagonistais ir antacidiniais vaistais poveikis nežinomas, tačiau tikriausiai sumažėtų biologinis prieinamumas. Taigi, šių derinių nereikia vartoti (žr. 4.5 skyrių). Jeigu manoma, kad gydant Tarceva antacidinius vaistus vartoti būtina, juos reikia gerti nemažiau kaip prieš 4 valandas iki kasdienės Tarceva dozės arba praėjus 2 valandoms po jos.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveika tirta tik suaugusiesiems.

In vitro erlotinibas yra stiprus CYP1A1 ir vidutinio stiprumo CYP3A4 bei CYP2C8 inhibitorius, taip pat stiprus UGT1A1 vykdomo gliukuronidavimo inhibitorius.

Stiprus CYP1A1 slopinimo fiziologinė svarba nežinoma, nes CYP1A1 ekspresija žmogaus audiniuose labai maža.

Erlotinibą vartojant kartu su ciprofloksacinu, kuris yra vidutinio stiprumo CYP1A2 inhibitorius, ekspozicija erlotinibui [AUC] ryškiai padidėjo – 39 %, o statistiškai reikšmingo C_{max} pokyčio nebuvo. O štai ekspozicijos veikliajam metabolitui rodmenys padidėjo taip: AUC – apie 60 %, C_{max} – 48 %. Šio padidėjimo klinikinė reikšmė nenumatyta. Erlotinibą derinant su ciprofloksacinu arba stipriais CYP1A2 inhibitoriais (pvz., fluvoksaminu), reikia būti atsargiems. Jeigu atsiranda su erlotinibo vartojimu susijusių nepageidaujamų reiškinių, jo dozė galima sumažinti.

Ankstesnis ar viena laikis gydymas Tarceva nekeičia tipinių CYP3A4 substratų midazolamo ir eritromicino klirensų, tačiau iki 24 % mažina geriamojo midazolamo biologinį prieinamumą. Kito klinikinio tyrimo duomenimis, erlotinibas neveikė kartu vartoto CYP3A4/2C8 substrato paklitakselio farmakokinetikos. Taigi, ryškaus poveikio kitų CYP3A4 substratų klirensui neturėtų būti.

Dėl gliukuronidavimo slopinimo gali pasireikšti sąveika su vaistiniais preparatais, kurie yra UGT1A1 substratai ir šalinami beveik vien šiuo būdu. Ligoniu, kurių organizme UGT1A1 ekspresija maža arba yra genetinis gliukuronidavimo sutrikimas (pvz., Gilbert liga), serume gali padidėti bilirubino koncentracija, todėl juos reikia gydyti atsargiai.

Žmogaus kepenyse erlotinibą metabolizuoja kepenų citochromai, daugiausia CYP3A4, mažiau – CYP1A2. Ne kepenyse CYP3A4 katalizuojama apykaita žarnyne, CYP1A1 katalizuojama apykaita plaučiuose ir CYP1B1 – navikų audiniuose taip pat gali prisidėti prie erlotinibo metabolinio klirensų. Gali pasireikšti erlotinibo sąveika su veikliosiomis medžiagomis, kurias metabolizuoja šie fermentai arba kurios yra šių fermentų inhibitoriai arba induktoriai.

Stiprus CYP3A4 aktyvumo inhibitoriai mažina erlotinibo apykaitą ir didina jo koncentraciją plazmoje. Atliekant klinikinį tyrimą, kartu su erlotinibu vartojamas ketokonazolas (geriamas po 200 mg dukart per parą 5 dienas), stipriai slopinantis CYP3A4, didino organizmo ekspoziciją erlotinibui (86 % AUC ir 69 % C_{max}). Taigi Tarceva reikia atsargiai vartoti su stipriais CYP3A4 inhibitoriais, pvz., azolo grupės vaistais nuo grybų (t. y. ketokonazolu, itraconazolu, vorikonazolu), proteazės inhibitoriais, eritromicinu arba klaritromicinu. Jeigu reikia, mažinama Tarceva dozė, ypač pasireiškus toksiniam poveikiui.

Stiprus CYP3A4 aktyvumo induktoriai didina erlotinibo metabolizmą ir labai mažina jo koncentraciją plazmoje. Atliekant klinikinį tyrimą, kartu su erlotinibu vartojamas rifampicinas (geriamas po 600 mg kartą per parą 7 dienas), stiprus CYP3A4 induktorius, 69 % sumažino vidutinę erlotinibo AUC. Pavartojus rifampicino kartu su vienkartinę 450 mg Tarceva doze, vidutinė ekspozicija erlotinibui (AUC) buvo 57,5 %, palyginti su ta, kuri būna po vienkartinės 150 mg Tarceva dozės, negydant rifampicinu. Taigi reikia vengti vartoti Tarceva kartu su CYP3A4 induktoriais. Jei reikia ligonį gydyti Tarceva kartu su stipriu CYP3A4 induktoriumi, pavyzdžiui, rifampicinu, reikia pabandyti padidinti dozę iki 300 mg, kartu dažnai tikrinant gydymo saugumą (įskaitant inkstų ir kepenų funkcijos bei elektrolitų koncentracijos serume tyrimą); jei gydymas gerai toleruojamas daugiau kaip 2 savaites, galima bandyti padidinti dozę iki 450 mg ir dažnai tikrinti gydymo saugumą. Organizmo ekspozicija

erlotinibui gali sumažėti vartojant ir kitus induktorius, pvz., fenitoiną, karbamazepiną, barbitūratų arba paprastąją jonažolę (*Hypericum perforatum*). Šias veikliąsias medžiagas vartoti su erlotinibu reikia atsargiai. Jei įmanoma, galbūt geriau pasirinkti kitą vaistą, kuris nėra stiprus CYP3A4 induktorius.

Atliekant klinikinius tyrimus, pastebėtas padidėjęs tarptautinis sunormintasis santykis (angl. *International Normalized Ratio* – INR) ir padidėjęs kraujavimas, įskaitant kraujavimą iš virškinimo trakto; kartais tai buvo susiję su varfarino (žr. 4.8 skyrių), kartais – su nesteroidinių vaistų nuo uždegimo vartojimu tuo pačiu metu. Ligoniams, vartojantiems varfariną arba kitus kumarinų grupės antikoagulantus, reikia reguliariai tirti protrombino laiką arba INR.

Farmakokinetinės sąveikos rūkančių ir nerūkančių sveikų savanorių organizme tyrimo duomenimis, rūkymas labai sumažino AUC_{inf} , C_{max} ir koncentraciją plazmoje po 24 valandų (atitinkamai 2,8, 1,5 ir 9 kartus) (žr. 5.2 skyrių). Todėl teberūkantiems ligoniams reikia patarti liautis rūkyti kiek galima anksčiau prieš pradėdant gydyti Tarceva, nes priešingu atveju sumažėja vaisto koncentracija plazmoje. Sumažėjusios ekspozicijos klinikinis poveikis formaliai netirtas, bet greičiausiai jis yra kliniškai svarbus.

Erlotinibas yra veikliosios medžiagos nešėjo P glikoproteino substratas. Kartu su erlotinibu vartojant Pgp inhibitorius, pvz., ciklosporiną ir verapamilį, gali pakisti erlotinibo pasiskirstymas ir (arba) pasišalinimas. Ar ši sąveika turi įtakos, pvz., toksiniam poveikiui CNS, nenustatyta. Gydyti tokiais deriniais reikia atsargiai.

Kai pH didesnis už 5, erlotinibo tirpumas sumažėja. Vaistai, keičiantys viršutinės virškinimo trakto dalies pH, gali keisti erlotinibo tirpumą, taigi ir jo biologinį prieinamumą. Erlotinibo vartojimas kartu su protonų siurblio inhibitoriumi (PSI) omeprazoliu sumažino ekspoziciją erlotinibui (AUC) ir didžiausią jo koncentraciją (C_{max}) atitinkamai 46 % ir 61 %. T_{max} ir pusinės eliminacijos laikas nekito. Tarceva vartojant kartu su 300 mg H2 receptorių antagonistu ranitidinu, ekspozicija erlotinibui (AUC) ir didžiausioji koncentracija (C_{max}) sumažėjo atitinkamai 33 % ir 54 %. Kartu su šiais vaistais vartojamo Tarceva dozės didinimas, greičiausiai, nekompensuotų šio ekspozicijos sumažėjimo. Tačiau kai Tarceva buvo skiriamas 2 val. prieš arba 10 val. po ranitidino, vartojamo po 150 mg dukart per parą, ekspozicija erlotinibui (AUC) ir didžiausioji koncentracija (C_{max}) sumažėjo atitinkamai tik 15 % ir 17 %. Antacidinių vaistų poveikis erlotinibo absorbcijai netirtas, tačiau absorbcija gali sutrikti, taigi gali sumažėti jo koncentracija plazmoje. Išvada – reikia vengti vartoti erlotinibą kartu su protonų siurblio inhibitoriais. Jeigu manoma, kad gydant Tarceva antacidinius vaistus vartoti būtina, juos reikia gerti nemažiau kaip prieš 4 valandas iki kasdieninės Tarceva dozės arba praėjus 2 valandoms po jos. Jeigu tikslinga vartoti ranitidiną, vaistus reikia tinkamai išdėstyti, t. y. Tarceva vartoti bent 2 val. prieš arba 10 val. po ranitidino pavartojimo.

Atliekant Ib fazės tyrimą gemcitabinas reikšmingai neveikė erlotinibo farmakokinetikos, o erlotinibas reikšmingai neveikė gemcitabino farmakokinetikos.

Erlotinibas didina platinos koncentraciją. Atliekant klinikinį tyrimą, erlotinibo vartojimas kartu su karboplatina ir paklitakseliu 10,6 % padidino bendrąjį platinos AUC_{0-48} . Nors šis skirtumas statistiškai reikšmingas, manoma, kad klinikai jis nėra svarbus. Klinikinėje praktikoje gali būti kitų veiksnių, didinančių ekspoziciją karboplatinai, pavyzdžiui, inkstų nepakankamumas. Nei karboplatina, nei paklitakselis erlotinibo koncentracijos reikšmingai neveikė.

Erlotinibo koncentraciją gali padidinti kapecitabinas. Kai erlotinibas buvo vartojamas kartu su kapecitabinu, statistiškai reikšmingai padidėjo erlotinibo AUC ir iki patikimumo ribos padidėjo C_{max} , palyginti su šių rodiklių reikšmėmis atliekant kitą tyrimą, kuriame erlotinibas buvo vartojamas vienas. Kapecitabino farmakokinetikos erlotinibas reikšmingai neveikė.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Tyrimų apie erlotinibo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė šio vaisto toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Tarceva gydomoms

vaisingoms moterims patartina vengti nėštumo. Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 2 savaites. Nėščios moterys gydytinos tik jei galima nauda moteriai didesnė už pavojų vaisiui.

Nežinoma, ar erlotinibo patenka į moters pieną. Atsižvelgiant į galimą žalingą poveikį kūdikiui, Tarceva gydomoms moterims patartina nežindyti.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas, tačiau erlotinibas netrikdo protinės veiklos.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Nesmulkialastelinis plaučių vėžys (kai skiriama Tarceva monoterapija)

Atsitiktinių imčių dvigubai aklu būdu atlikto klinikinio tyrimo metu (BR.21, kuriame Tarceva buvo skiriamas kaip antros eilės gydymas) dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos (NR) buvo bėrimas (75 %) ir viduriavimas (54 %). Dauguma jų buvo 1/2 sunkumo laipsnio ir nesunkiai pagydomos. 3/4 laipsnio bėrimas ir viduriavimas atsirado atitinkamai 9 % ir 6 % Tarceva gydytų ligonių; ir dėl vieno, ir dėl kito 1 % ligonių gydymą teko nutraukti. Dėl bėrimo ir viduriavimo atitinkamai 6 % ir 1 % ligonių reikėjo sumažinti dozę. Atliekant BR.21 tyrimą bėrimas prasidėdavo vidutiniškai po 8 dienų, o viduriavimas – po 12 dienų.

Apskritai, bėrimas pasireiškia kaip lengvas ar vidutinio sunkumo eriteminis ir papulopustulinis bėrimas, kuris gali išryškėti arba pablogėti saulės apšviestose vietose. Pacientams, kurie būna saulėje, galima patarti dėvėti nuo saulės saugančius drabužius ir (arba) naudoti nuo saulės poveikio apsaugančius (pvz., mineralų turinčius) preparatus.

Pagrindinio BR.21 tyrimo duomenimis, nepageidaujami reiškiniai, atsiradę dažniau (≥ 3 %) Tarceva gydomiems negu placebo grupės ligoniams ir ne mažiau kaip 10 % Tarceva grupės ligonių, įvertinti laipsniais pagal Nacionalinio vėžio instituto bendruosius toksiškumo kriterijus (NCI-CTC), pateikti 1 lentelėje.

1 lentelė. Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos (NR), pastebėtos atliekant BR.21 tyrimą

	Erlotinibas N = 485			Placebas N = 242		
	Bet kuris	3	4	Bet kuris	3	4
NCI-CTC laipsniai						
MedDRA siūlomi terminai	%	%	%	%	%	%
Iš viso ligonių, kuriems buvo NR	99	40	22	96	36	22
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>						
Infekcijos*	24	4	0	15	2	0
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>						
Anoreksija	52	8	1	38	5	<1
<i>Akies sutrikimai</i>						
Konjunktyvitas	12	<1	0	2	<1	0
Sausasis keratokonjunktyvitas	12	0	0	3	0	0
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpusienio sutrikimai</i>						
Dusulys	41	17	11	35	15	11
Kosulys	33	4	0	29	2	0

	Erlotinibas N = 485			Placebas N = 242		
	Bet kuris	3	4	Bet kuris	3	4
NCI-CTC laipsniai						
MedDRA siūlomi terminai	%	%	%	%	%	%
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>						
Viduriavimas**	54	6	<1	18	<1	0
Pykinimas	33	3	0	24	2	0
Vėmimas	23	2	<1	19	2	0
Stomatitas	17	<1	0	3	0	0
Pilvo skausmas	11	2	<1	7	1	<1
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>						
Bėrimas***	75	8	<1	17	0	0
Niežulys	13	<1	0	5	0	0
Sausa oda	12	0	0	4	0	0
<i>Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>						
Nuovargis	52	14	4	45	16	4

* Sunkios infekcijos (su neutropenija ar be jos) buvo pneumonija, sepsis ir celiulitas.

** Gali sukelti dehidraciją, hipokalemiją ir inkstų nepakankamumą.

*** Įskaitant akneiforminį dermatitą

Kitame dvigubai aklu būdu atliktame, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuotame III fazės klinikiniame tyrime BO18192 (SATURN) Tarceva buvo skiriamas palaikomajam gydymui po pirmos eilės chemoterapijos. SATURN tyrime dalyvavo 889 pacientai, sirgę pažengusiu, atkritusiu arba metastazavusiu NSLPV ir jau gydyti pirmos eilės standartine chemoterapija platinos preparatų pagrindu; naujų signalų dėl vaistinio preparato saugumo nebuvo nustatyta.

Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos į vaistą, pasireiškusios pacientams, gydytiems Tarceva klinikinio tyrimo BO18192 metu, buvo bėrimas ir viduriavimas (bet kokio laipsnio, atitinkamai 49 % ir 20 %), dažniausiai I-II sunkumo laipsnio ir suvaldomos be papildomos intervencijos, III laipsnio bėrimas ar viduriavimas pasireiškė atitinkamai 6 % ir 2 % pacientų. IV laipsnio bėrimo ar viduriavimo nebuvo pastebėta. Gydymą Tarceva dėl bėrimo ar viduriavimo prirėikė nutraukti atitinkamai 1 % ir < 1 % pacientų. Keisti dozavimą (vartojimą laikinai nutraukti ar sumažinti dozę) dėl bėrimo ar viduriavimo reikėjo atitinkamai 8,3 % ir 3 % pacientų.

Kasos vėžys (Tarceva vartotas kartu su gemcitabinu):

Pagrindinio tyrimo PA.3 metu dažniausios nepageidaujamos reakcijos gydant kasos vėžiu sergančius ligonius Tarceva po 100 mg kartu su gemcitabinu buvo nuovargis, bėrimas ir viduriavimas. Tarceva su gemcitabinu grupėje tiek 3/4 laipsnio bėrimas, tiek viduriavimas užregistruotas 5 % ligonių. Vidutinis laikas iki bėrimo ir viduriavimo pradžios buvo atitinkamai 10 ir 15 dienų. Dėl bėrimo dozę reikėjo sumažinti 2 % ligonių, tiek pat – ir dėl viduriavimo, o iki 1 % Tarceva ir gemcitabinu gydytų ligonių tyrimą teko nutraukti.

Nepageidaujami reiškiniai, pagrindinio tyrimo PA.3 metu dažniau (≥ 3 %) atsiradę Tarceva po 100 mg kartu su gemcitabinu gydytiems ligoniams, palyginti su placebo ir gemcitabino grupe, ir ne mažiau kaip 10 % Tarceva po 100 mg ir gemcitabinu gydytų ligonių grupėje, susumuoti 2 lentelėje pagal Nacionalinio vėžio instituto bendrojo toksiškumo kriterijus (NCI-CTC).

2 lentelė. Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos, užregistruotos atliekant PA.3 tyrimą (100 mg kontingentas)

	Erlotinibas N = 259			Placebas N = 256		
	Bet kuris	3	4	Bet kuris	3	4
NCI-CTC laipsniai						
MedDRA siūlomi terminai	%	%	%	%	%	%
Iš viso ligonių, kuriems buvo NR	99	48	22	97	48	16
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>						
Infekcijos*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>						
Svorio sumažėjimas	39	2	0	29	<1	0
<i>Psichikos sutrikimai</i>						
Depresija	19	2	0	14	<1	0
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>						
Galvos skausmas	15	<1	0	10	0	0
Neuropatija	13	1	<1	10	<1	0
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpusienio sutrikimai</i>						
Kosulys	16	0	0	11	0	0
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>						
Viduriavimas**	48	5	<1	36	2	0
Stomatitas	22	<1	0	12	0	0
Dispepsija	17	<1	0	13	<1	0
Meteorizmas	13	0	0	9	<1	0
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>						
Bėrimas***	69	5	0	30	1	0
Alopecija	14	0	0	11	0	0
<i>Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>						
Karščiavimas	36	3	0	30	4	0
Nuovargis	73	14	2	70	13	2
Sustingimas	12	0	0	9	0	0

* Sunkios infekcijos su neutropenija ar be jos buvo pneumonija, sepsis ir celiulitas.

** Gali sukelti dehidraciją, hipokalemiją ir inkstų nepakankamumą.

*** Įskaitant akneiforminį dermatitą.

Kiti stebėjimai

Tarceva saugumas tirtas su daugiau kaip 1200 ligonių, kurie buvo gydyti bent viena 150 mg Tarceva doze (be kitų vaistų) ir su daugiau kaip 300 ligonių, gydytų 100 mg arba 150 mg Tarceva doze kartu su gemcitabinu.

Nepageidaujamas poveikis pagal dažnumą skirstytas taip: labai dažnas (>1/10), dažnas (>1/100, <1/10), nedažnas (>1/1000, <1/100), retas (>1/10 000, <1/1000), labai retas (<1/10 000), įskaitant pavienius atvejus.

Šiems ligoniams, gydytiems vien Tarceva ir Tarceva kartu su chemoterapija, pastebėtos toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos.

Labai dažnos NR pateiktos 1 ir 2 lentelėse. Kitokio dažnumo NR surašytos toliau.

Virškinimo trakto sutrikimai:

Dažni: kraujavimas iš virškinimo trakto. Atliekant klinikinius tyrimus kartais tai buvo susiję su vaisto vartojimu kartu su varfarinu (žr. 4.5 skyrių) arba nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo.

Nedažni: virškinimo trakto perforacijos.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai:

Dažni: alopecija.

Dažni (atliekant PA.3 tyrimą): odos sausumas.

Dažni: paronichija.

Nedažni: padidėjęs plaukuotumas, antakių pokyčiai, trapūs, netvirtai nagai.

Nedažni: lengvos odos reakcijos, pvz., hiperpigmentacija.

Labai reti: atvejai, kai manoma, kad yra Stivenso-Džonsono sindromas/toksinė epidermio nekrolizė, dėl kurių kai kuriais atvejais pacientai mirė.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai:

Labai dažni (atliekant PA.3 tyrimą)

Dažni (atliekant BR.21 tyrimą): nenormalūs kepenų veiklos tyrimo rodmenys, įskaitant alaninaminotransferazės (ALT), aspartataminotransferazės (AST) ir bilirubino kiekio padidėjimą. Šie sutrikimai daugiausia buvo nesunkūs arba vidutinio sunkumo, trumpalaikiai arba susiję su kepenų metastazėmis.

Reti: gauta retų pranešimų apie kepenų nepakankamumą (įskaitant mirtiną) vartojant Tarceva. Trikdantys veiksniai buvo kepenų ligos arba vienalaikis gydymas hepatotoksinais vaistais (žr. 4.4 skyrių).

Akių sutrikimai:

Dažni: keratitas.

Dažni: konjunktyvitas (atliekant PA.3 tyrimą).

Nedažni: blakstienų pokyčiai (įskaitant į vidų augančias blakstienas, pernelyg intensyvių blakstienų augimą ir storėjimą).

Labai reti: ragenos opėjimas ir perforacijos.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai:

Dažni: kraujavimas iš nosies.

Nedažni: sunki, kartais mirtina intersticinė plaučių liga (IPL) gydant Tarceva NSLPV arba kitus išplitusius standžiuosius navikus (žr. 4.4 skyrių).

4.9 Perdozavimas

Sveiki asmenys gerai toleravo vienkartinę geriamojo Tarceva dozę iki 1000 mg, o vėžiu sergantys – iki 1600 mg erlotinibo. Kartotines 200 mg dukart per parą vartojamas dozės sveiki asmenys jau po kelių dienų toleravo blogai. Šių tyrimų duomenimis, vartojant didesnes už rekomenduojamas dozes gali atsirasti sunkių nepageidaujamų reiškinių, pavyzdžiui, viduriavimas, bėrimas, galbūt padidėti kepenų aminotransferazių aktyvumas. Įtarus perdozavimą reikia liautis vartoti Tarceva ir pradėti gydyti simptomus mažinančiomis priemonėmis.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistai, ATC kodas – L01XE03.

Erlotinibas yra epidermio augimo faktoriaus receptoriaus, arba žmogaus epidermio augimo faktoriaus 1 tipo receptoriaus (EGFR kitas pavadinimas yra HER1) tirozinkinazės inhibitorius. Erlotinibas stipriai slopina EGFR fosforilinimą ląstelėse. EGFR ekspresija pasireiškia ant normalių ir vėžinių ląstelių paviršiaus. Tiriant neklinikiniais modeliais, EGFR fosfotirozino slopinimas sukelia ląstelių sąstingį ir (arba) žūtį.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys (Tarceva monoterapija)

Palaikomasis gydymas po pirmos eilės chemoterapijos

Palaikomojo gydymo Tarceva, skiriamo NSLPV gydyti po pirmos eilės chemoterapijos, saugumas ir veiksmingumas buvo įrodytas atsitiktinių imčių, dvigubai aklu būdu atliktu, placebo kontroliuotu klinikinio tyrimu (BO18192, SATURN). Šiame tyrime dalyvavo 889 pacientai, sirgę vietiškai pažengusiu arba metastazavusiu NSLPV, kuris po keturių chemoterapijos platinos preparatų pagrindu dubletų ciklą neprogresavo. Atsitiktine tvarka santykiu 1:1 suskirstyti pacientai buvo gydyti iki ligos progresavimo arba geriamąja Tarceva 150 mg doze vieną kartą per parą, arba placebo doze vieną kartą per parą. Pagrindiniai tyrimo tikslai buvo visų pacientų ir pacientų, kurių auglyje nustatyta EGFR IHC, išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP). Prieš pradėdant tyrimą demografiniai duomenys ir ligos charakteristikos tarp dviejų gydymo grupių buvo labai gerai subalansuotos. Pacientai, kurių ECOG PS buvo daugiau kaip 1 ar kurie sirgo reikšmingomis kepenų ar inkstų ligomis, į šį tyrimą nebuvo įtraukiami.

- Rezultatai visų ketintų gydyti (angl. ITT) populiacijoje

Pagrindinė visų pacientų (n = 889) IBLP analizė parodė, kad Tarceva grupėje IBLP rizikos santykis (RS), lyginant su placebo grupe, buvo 0,71 (95 % PI; nuo 0,62 iki 0,82; p < 0,0001). Tarceva gydytų grupėje IBLP vidutiniškai buvo 22,4 savaitės, placebo gavusių grupėje – 16,0 savaitė. IBLP rezultatai buvo patvirtinti nepriklausoma skenogramų apžvalga. Nenustatyta, kad erlotinibas pablogintų gyvenimo kokybę, lyginant su placebo.

Pagrindinę analizę papildanti pacientų, kurių auglyje nustatyta EGFR IHC, populiacijos (n = 621) IBLP analizė parodė, kad IBLP rizikos santykis buvo 0,69 (95 % PI; nuo 0,58 iki 0,82; p < 0,0001). Tarceva gydytų grupėje IBLP vidurkis buvo 22,8 savaitės (ribos nuo 0,1 iki 78,9 savaitės), o placebo gavusių grupėje - 16,2 savaitės (ribos nuo 0,1 iki 88,1 savaitės). Pacientų, kurių liga neprogresavo iki 6-ojo mėnesio, dalis Tarceva ir placebo vartojusių grupėse buvo atitinkamai 27 % ir 16 %.

Analizuojant antrąją vertinamąją baigtį bendrą išgyvenamumą, nustatyta, kad RS buvo 0,81 (95 % PI; nuo 0,70 iki 0,95; p = 0,0088). Tarceva vartojusių grupėje bendro išgyvenamumo mediana buvo 12,0 mėnesių, o placebo grupėje – 11,0 mėnesių.

Pacientams, kurių augliuose nustatyta EGFR aktyvinančių mutacijų, gydymo nauda buvo didžiausia (n = 49, IBLP RS = 0,10; 95 % PI, nuo 0,04 iki 0,25; p < 0,0001). Pacientams (n = 388), kurių augliuose nustatyta natūralaus tipo EGFR, IBLP RS buvo 0,78 (95 % PI; nuo 0,63 iki 0,96; p = 0,0185), o bendro išgyvenamumo RS buvo 0,77 (95 % PI; nuo 0,61 iki 0,97; p = 0,0243).

- Pacientai, kurių liga po chemoterapijos stabilizuojasi

Pacientų (n = 487), kurių liga išliko stabili, IBLP RS buvo 0,68 (95 % PI; nuo 0,56 iki 0,83; p < 0,0001; IBLP mediana buvo 12,1 savaitės Tarceva grupėje ir 11,3 savaitės placebo grupėje), o bendro išgyvenamumo RS buvo 0,72 (95 % PI; nuo 0,59 iki 0,89; p = 0,0019; kai bendro išgyvenamumo mediana buvo 11,9 mėnesio Tarceva grupėje ir 9,6 mėnesio placebo grupėje).

Gydymo poveikis bendram išgyvenamumui buvo tirtas skirtinguose pacientų, kurių liga išliko stabili ir kurie vartojo Tarceva, pogrupiuose. Didelių kokybinių gydymo poveikio skirtumų tarp plokščių

ląstelių karcinoma sergančių pacientų (RS 0,67; 95 % PI 0,48-0,92) ir neplokščių ląstelių karcinoma sergančių pacientų (RS 0,76; 95 % PI 0,59-1,00) bei tarp pacientų, kurių augliuose nustatyta EGFR aktyvinančių mutacijų (RS 0,48, 95 % PI 0,14-1,62), ir tų, kurių augliuose tokių EGFR aktyvinančių mutacijų nerasta (RS 0,65, 95 % PI 0,48-0,87), pogrupių nenustatyta.

Gydymas Tarceva, kai mažiausiai viena ankstesnė chemoterapijos schema buvo neveiksminga

Antros eilės ir trečios eilės gydymo Tarceva veiksmingumas ir saugumas įrodytas atsitiktinės atrankos dvigubai koduotu placebo kontroliuojamu tyrimu (BR.21); tirtas 731 ligonis, sergantis vietoje išplitusiu arba metastaziniu NSLPV po nesėkmingo gydymo bent pagal vieną chemoterapijos schemą. Atsitiktiniu būdu santykiu 2:1 suskirstyti ligoniai buvo gydomi arba geriamuoju Tarceva po 150 mg, arba placebo kartą per parą. Galutiniai vertinimo rodikliai buvo bendrasis išgyvenimas, išgyvenimas be ligos progresavimo (IBLP), atsako dažnis, atsako trukmė, laikas iki plaučių vėžio simptomų (kosulio, dusulio, skausmo) sustiprėjimo ir saugumas. Pagrindinis galutinio vertinimo rodiklis buvo išgyvenimas.

Abiejų grupių ligonių demografiniai rodikliai gerai sutapo. Maždaug du trečdaliai ligonių buvo vyriškosios lyties, maždaug vieno trečdaliao pradinė ECOG pajėgumo būklė (PB) buvo 2, o 9 % – 3. Tarceva grupės 93 % ligonių ir placebo grupės 92 % ligonių anksčiau buvo gydyti pagal schemas, į kurių sudėtį įėjo platina, o atitinkamai 36 % ir 37 % buvo gydyti taksanu.

Tarceva grupės ligonių koreguotasis mirties rizikos santykis (RS), palyginti su placebo grupe, buvo 0,73 (95 % PI 0,60–0,87) ($p = 0,001$). Dvylika mėnesių išgyvenusių ligonių Tarceva grupėje buvo 31,2 %, o placebo grupėje – 21,5 %. Tarceva grupės ligonių vidutinis bendrasis išgyvenimas buvo lygus 6,7 mėnesio (95 % PI 5,5–7,8 mėnesio), palyginti su 4,7 mėnesio (95 % PI 4,1–6,3 mėnesio) placebo grupės ligonių išgyvenimu.

Tirtas poveikis įvairių ligonių pogrupių bendrajam išgyvenimui. Tarceva poveikis buvo panašus bendrajam išgyvenimui tiek tų ligonių, kurių pradinė pajėgumo būklė (ECOG) buvo 2–3 (RS = 0,77, PI 0,6–1,0), tiek tų, kurių ji buvo 0–1 (RS = 0,73, PI 0,6–0,9), tiek vyrų (RS = 0,76, PI 0,6–0,9), tiek moterų (RS = 0,80, PI 0,6–1,1), tiek < 65 metų ligonių (RS = 0,75, PI 0,6–0,9), tiek vyresnių (RS = 0,79, PI 0,6–1,0), tiek ligonių, anksčiau gydytų pagal vieną schemą (RS = 0,76, PI 0,6–1,0), tiek gydytų pagal daugiau schemų (RS = 0,75, PI 0,6–1,0), tiek baltaodžių (RS = 0,79, PI 0,6–1,0), tiek azijiečių (RS = 0,61, PI 0,4–1,0), tiek sergančiųjų adenokarcinoma (RS = 0,71, PI 0,6–0,9), tiek plokščialąsteline karcinoma (RS = 0,67, PI 0,5–0,9), tačiau nevienodai padidėjo ligonių, sergančių kitos histologinės formos vėžiu (RS = 1,04, PI 0,7–1,5), ligonių, kurių liga diagnozės nustatymo metu buvo IV stadijos (RS = 0,92, PI 0,7–1,2) arba < IV stadijos (RS = 0,65, PI 0,5–0,8). Ligonius, kurie niekada nerūkė, erlotinibas veikė daug geriau (išgyvenimo RS = 0,42, PI 0,28–0,64), palyginti su rūkančiais ar anksčiau rūkusių ligoniais (RS = 0,87, PI 0,71–1,05).

EGFR ekspresijos būklė buvo žinoma 45 % ligonių; kai navikuose EGFR ekspresija pasireiškė, mirties rizikos santykis buvo 0,68 (PI 0,49–0,94), o kai nepasireiškė, – 0,93 (PI 0,63–1,36) (tirta IHC metodu EGFR pharmDx rinkiniu; buvo laikoma, kad EGFR ekspresija nepasireiškė, kai dažėsi mažiau negu 10 % naviko ląstelių). Kitiems 55 % ligonių, kurių EGFR ekspresijos būklė liko nežinoma, rizikos santykis buvo 0,77 (PI 0,61–0,98).

Tarceva grupės ligonių vidutinis IBLP buvo 9,7 savaitės (95 % PI 8,4–12,4 savaitės), o placebo grupės ligonių – 8 savaitės (95 % PI 7,9–8,1 savaitės).

Objektyvus atsako dažnis pagal RECIST Tarceva grupėje buvo 8,9 % (95 % PI 6,4–12,0).

Pirmųjų 330 ligonių gydymo rezultatai vertinti tyrimo centre (atsako dažnis – 6,2 %), o 401 ligonio – pačių tyrėjų (atsako dažnis – 11,2 %).

Vidutinė atsako trukmė buvo 34,3 savaitės, ji svyravo nuo 9,7 iki 57,6 savaitės. Dalis ligonių, kuriems įvyko visiška remisija, dalinė remisija arba liga liko stabili, Tarceva grupėje buvo 44 %, o placebo grupėje, – 27,5 % ($p = 0,004$).

Teigiamas Tarceva poveikis pastebėtas ir išgyvenimui tų ligonių, kurių naviko objektyvaus atsako nebuvo (pagal RECIST). Tiek tų pacientų, kurių geriausias atsakas buvo ligos stabilumas, tiek tų, kurių liga progresavo, mirties rizikos santykis buvo 0,82 (95 % PI 0,68–0,99).

Tarceva reikšmingai ilgino laiką iki kosulio, dusulio ir skausmo sustiprėjimo, palyginti su placebo.

Kasos vėžys (atliekant tyrimą PA.3 Tarceva vartotas kartu su gemcitabinu):

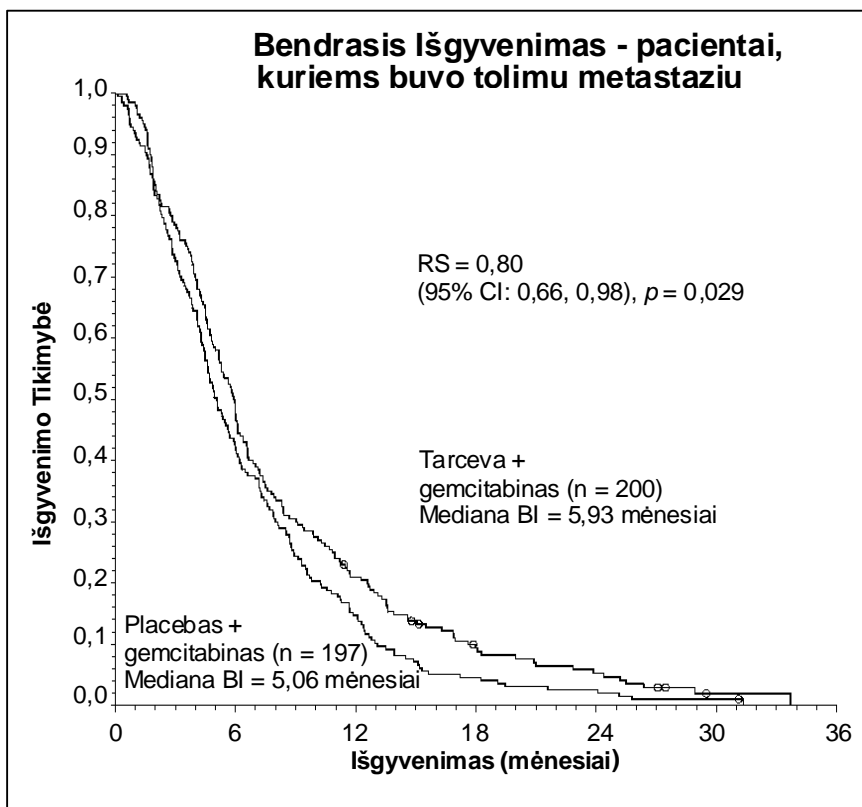
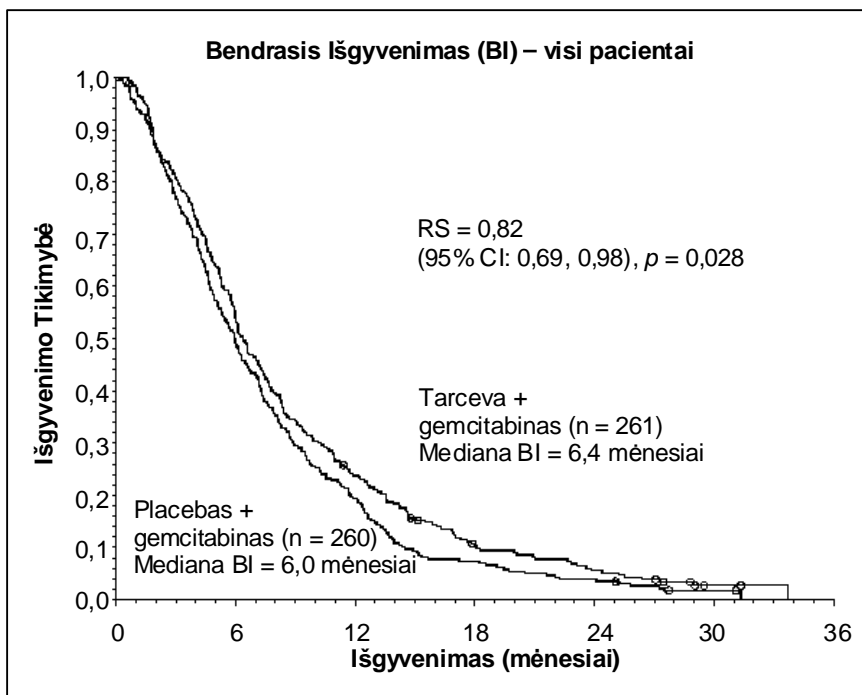
Tarceva, vartojamo kartu su gemcitabinu, kaip pagrindinio gydymo veiksmingumas ir saugumas vertintas pagal ligonių, sergančių vietoje progresavusiu, neįmanomu pašalinti arba metastaziniu kasos vėžiu, randomizuoto, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo tyrimo rezultatus. Atsitiktinės atrankos būdu pacientai buvo suskirstyti į gydymo Tarceva arba placebo grupes; preparatai vartoti kartą per parą nepertraukiamai kartu su gemcitabinu į veną (po 1000 mg/m² pirmojo 8 savaitių ciklo 1-ąją, 8-ąją, 15-ąją, 22-ąją, 29-ąją, 36-ąją ir 43-ąją dienomis, antrojo ir vėlesnių 4 savaitių ciklų 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją dienomis; patvirtintą dozę ir kasos vėžio gydymo schemą žr. gemcitabino PCS). Tarceva arba placebo buvo geriami kartą per parą iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio. Pagrindinis baigties vertinimo matas buvo bendrasis išgyvenimas.

Abiejų gydymo grupių (po 100 mg Tarceva su gemcitabinu arba placebo su gemcitabinu) ligonių pradiniai demografiniai ir ligos ypatybių duomenys buvo panašūs, išskyrus tai, kad erlotinibo/gemcitabino grupėje buvo šiek tiek daugiau moterų, palyginti su placebo/gemcitabino grupe:

Pradiniai duomenys	Tarceva	Placebas
Moterys	51 %	44 %
Pradinė pajėgumo būklė (PB) pagal ECOG = 0	31 %	32 %
Pradinė pajėgumo būklė (PB) pagal ECOG = 1	51 %	51 %
Pradinė pajėgumo būklė (PB) pagal ECOG = 2	17 %	17 %
Metastazinė liga	77 %	76 %

Buvo vertinamas ketinimo gydyti populiacijos išgyvenimas pagal tolesnio išgyvenimo stebėjimo duomenis. Rezultatai pateikiami toliau lentelėje (metastazinės ir vietoje progresavusios ligos grupių duomenys pateikiami pagal žvalgomąją pograpių analizę).

Baigtis	Tarceva (mėn.)	Placebas (mėn.)	Δ (mėn.)	Δ PI	RS	RS PI	p reikšmė
Visi tiriamieji							
Bendrojo išgyvenimo mediana	6,4	6,0	0,41	-0,54–1,64	0,82	0,69–0,98	0,028
Bendrojo išgyvenimo vidurkis	8,8	7,6	1,16	-0,05–2,34			
Metastazinė liga							
Bendrojo išgyvenimo mediana	5,9	5,1	0,87	-0,26–1,56	0,80	0,66–0,98	0,029
Bendrojo išgyvenimo vidurkis	8,1	6,7	1,43	0,17–2,66			
Vietoje išplitusi liga							
Bendrojo išgyvenimo mediana	8,5	8,2	0,36	-2,43–2,96	0,93	0,65–1,35	0,713
Bendrojo išgyvenimo vidurkis	10,7	10,5	0,19	-2,43–2,69			



Po to atliktos analizės duomenimis, ligoniams, kurių klinikinė būklė tyrimo pradžioje buvo palanki (mažesnis skausmas, gera gyvenimo kokybė ir gera PB), gydymas Tarceva gali būti naudingesnis. Šį naudingumą daugiausia lemia mažas skausmo intensyvumo balas.

Po to atliktos analizės duomenimis, Tarceva gydomų ligonių, kuriems atsirado bėrimas, bendrasis išgyvenimas (BI) buvo ilgesnis, palyginti su tais, kuriems bėrimo neatsirado (BI mediana atitinkamai 7,2 ir 5 mėnesiai, RS – 0,61).

90 % Tarceva gydomų ligonių per pirmąsias 44 dienas atsirado bėrimas. Laiko iki išbėrimo mediana buvo 10 dienų.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija: Išgėrus erlotinibo didžiausioji koncentracija plazmoje susidaro praėjus maždaug 4 valandoms. Sveikų savanorių tyrimo duomenimis, vaisto absoliutus biologinis prieinamumas yra 59 %. Maistas gali padidinti ekspoziciją išgertam vaistui.

Pasiskirstymas: Erlotinibo vidutinis tariamasis pasiskirstymo tūris yra 232 l; vaistas prasiskverbia į naviko audinius. Ištyrus 4 ligonius (3 sergančius nesmulkiašteliniu plaučių vėžiu ir 1 – gerklų vėžiu), kurie gėrė po 150 mg Tarceva per parą, devintą gydymo dieną chirurginiu būdu pašalintų navikų bandiniuose vidutinė erlotinibo koncentracija buvo 1185 ng/g naviko audinio. Tai atitinka vidutiniškai 63 % (nuo 5 % iki 161 %) didžiausios vaisto koncentracijos plazmoje pastoviosios koncentracijos laikotarpiu. Vidutinė pagrindinių veikliųjų metabolitų koncentracija buvo 160 ng/g naviko audinio; tai atitinka vidutiniškai 113 % (nuo 88 % iki 130 %) didžiausios vaisto koncentracijos plazmoje pastoviosios koncentracijos laikotarpiu. Jungimasis su plazmos baltymais – maždaug 95 %; erlotinibas jungiasi su serumo albuminu ir alfa-1 rūgščiuoju glikoproteinu (ARG).

Metabolizmas: Žmogaus kepenyse erlotinibą metabolizuoja kepenų citochromai, daugiausia CYP3A4, mažiau CYP1A2. Erlotinibo metabolinis klirensas gali priklausyti ir nuo jo metabolizmo ne kepenyse: nuo CYP3A4 – žarnyne, nuo CYP1A1 – plaučiuose ir nuo 1B1 – navikiniame audinyje.

Ištirti trys pagrindiniai metabolizmo būdai: 1) vienos ar kitos arba abiejų šoninių grandinių O-demetilimas, paskui oksidimas į karboksirūgštis; 2) acetileninės dalies oksidimas, paskui hidrolizė į arilkarboksirūgštį; 3) fenilacetileno grandinės aromatinis hidroksilimas. Neklinikinių *in vitro* ir navikų modelių *in vivo* tyrimų duomenimis, pirminių erlotinibo metabolitų OSI-420 ir OSI-413, susidarantių po vienos ar kitos šoninės grandinės O-demetilimo, veiklumas panašus į erlotinibo. Jų koncentracija plazmoje yra <10 % erlotinibo koncentracijos, o farmakokinetika panaši į erlotinibo.

Eliminacija: Daugiausia erlotinibo metabolitų pavidalu pasišalina su išmatomis (>90 %); per inkstus išsiskiria tik nedidelė dalis (maždaug 9 %) išgertos dozės. Nepakitusios medžiagos pasišalina mažiau negu 2 % išgertos dozės. Populiacinė farmakokinetikos analizė, atlikta ištyrus 591 ligonį, vartojusius tik Tarceva, parodė, kad vidutinis vaisto klirensas yra 4,47 l/val., o vidutinis pusinės eliminacijos periodas – 36,2 valandos. Taigi pastovioji koncentracija plazmoje turėtų susidaryti maždaug po 7–8 dienų.

Farmakokinetika įvairių ligonių grupių organizme:

Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, nepastebėta kliniškai svarbaus apskaičiuotojo klirenso ir ligonių amžiaus, kūno svorio, lyties ir etninės priklausomybės ryšio. Veiksniai, su kuriais erlotinibo farmakokinetika koreliuoja, yra bendrojo bilirubino, ARG koncentracija serume ir rūkymas. Padidėjusi bendrojo bilirubino ir ARG koncentracija serume susijusi su mažesniu erlotinibo klirensu. Neaišku, ar šie skirtumai kliniškai svarbūs. Rūkymas susijęs su greitesniu klirensu. Tai patvirtinta tiriant farmakokinetiką nerūkančių ir cigaretės rūkančių sveikų savanorių, išgėrusių vienkartinę 150 mg erlotinibo dozę, organizme. Nerūkančių asmenų serume C_{max} geometrinis vidurkis buvo 1056 ng/ml, rūkančių – 689 ng/ml, o vidutinis koncentracijos rūkančių ir nerūkančių asmenų serume santykis buvo 65,2 % (95 % PI: 44,3–95,9 %, $p = 0,031$). Nerūkančių asmenų organizme AUC_{0-inf} geometrinis vidurkis buvo 18726 ng·h/ml, rūkančių – 6718 ng·h/ml, o vidutinis santykis – 35,9 % (95 % PI: 23,7–54,3, $p = 0,0001$). Nerūkančių asmenų organizme C_{24h} geometrinis vidurkis buvo 288 ng/ml, rūkančių – 34,8 ng/ml, o vidutinis santykis – 12,1 % (95 % PI: 4,82–30,2, $p = 0,0001$).

Atliekant pagrindinį III fazės NSLPV gydymo tyrimą, erlotinibo nusistovėjus apykaitai mažiausioji koncentracija rūkančių asmenų plazmoje buvo 0,65 µg/ml ($n=16$); tai apytikriai perpus mažiau negu anksčiau rūkusių arba niekada nerūkusių pacientų plazmoje (1,28 µg/ml, $n=108$). Šis poveikis buvo susijęs su 24 % padidėjusiu menamuoju erlotinibo plazmos klirensu. Atliekant I fazės dozės didinimo NSLPV sergantiems rūkantiems pacientams tyrimą, farmakokinetine analize nusistovėjus koncentracijai nustatytas proporcingas dozei ekspozicijos erlotinibui padidėjimas, kai Tarceva dozė

buvo padidinta nuo 150 mg iki didžiausios toleruojamos 300 mg dozės. Vartojant 300 mg dozę, nusistovėjęs apykaitai mažiausioji koncentracija rūkančių ligonių plazmoje šiame tyrime buvo 1,22 µg/ml (n=17).

Atsižvelgiant į farmakokinetikos tyrimų duomenis, Tarceva gydomiems ligoniams patartina mesti rūkyti, nes rūkant vaisto koncentracija plazmoje gali būti mažesnė.

Populiacinės farmakokinetikos tyrimo duomenimis opioidai maždaug 11 % didina ekspoziciją vaistui.

Atlikta antra populiacinės farmakokinetikos analizė; imti 204 vėžiu sergančių ligonių, gydytų erlotinibu kartu su gemcitabinu, erlotinibo tyrimo duomenys. Ši analizė parodė, kad kovariantai, veikiantys erlotinibo klirensą atliekant kasos tyrimą, buvo labai panašūs į tuos, kurie pastebėti atliekant ankstesnę vienintelio vaisto farmakokinetikos analizę. Jokio naujo kovariantiško poveikio nenustatyta. Gemcitabino vartojimas kartu su erlotinibu pastarojo plazmos klirensu neveikė.

Farmakokinetika vaikų ir senyvų žmonių organizme specialiai netirta.

Kepenų sutrikimas: Erlotinibas daugiausia pasišalina per kepenis. Standžiaisiais navikais sergančių ligonių, kurių kepenų funkcija vidutiniškai sutrikusi (Child-Pugh 7–9 laipsnio), erlotinibo AUC_{0-t} ir C_{max} geometriniai vidurkiai buvo atitinkamai 27 000 ng·val./ml ir 805 ng/ml, palyginti su 29 300 ng·val./ml ir 1090 ng/ml tų ligonių, kurių kepenų funkcija buvo pakankama, įskaitant ligonius, sergančius pirminiu kepenų vėžiu ar kepenų metastazėmis. Nors ligonių, kurių kepenų funkcija vidutiniškai sutrikusi, C_{max} statistiškai reikšmingai mažesnė, šis skirtumas nelaikomas kliniškai svarbiu. Duomenų apie sunkaus kepenų veiklos sutrikimo įtaką erlotinibo farmakokinetikai nėra. Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija serume yra susijusi su lėtesniu erlotinibo klirensu.

Inkstų sutrikimas: Nedaug erlotinibo ir jo metabolitų išsiskiria per inkstus, nes mažiau kaip 9 % jo vienkartinės dozės pasišalina su šlapimu. Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, kliniškai svarbaus erlotinibo klirenso ir kreatinino klirenso ryšio nepastebėta, tačiau ligonių, kurių kreatinino klirensas < 15 ml/min., tyrimo duomenų nėra.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Pastebėtas vaisto lėtinio dozavimo poveikis bent vienos rūšies gyvūnų akių ragenai (atrofija, išopėjimas), odai (folikulų degeneracija ir uždegimas, paraudimas, alopecija), kiaušidėms (atrofija), kepenims (kepenų nekrozė), inkstams (inkstų spenelių nekrozė ir kanalėlių išsiplėtimas) ir virškinimo traktui (sulėtėjęs maisto pasišalinimas iš skrandžio ir viduriavimas). Mažėjo eritrocitų rodmenys, daugėjo leukocitų, ypač neutrofilų. Su gydymu buvo susijęs ALT, AST ir bilirubino koncentracijos padidėjimas. Šie pokyčiai pastebėti nuo ekspozicijų, gerokai mažesnių už kliniines.

Atsižvelgiant į erlotinibo veikimo būdą, šis vaistas gali veikti teratogeniškai. Toksinio poveikio žiurkių ir triušių dauginimosi funkcijai tyrimų duomenimis erlotinibo dozės, artimos didžiausioms toleruojamoms dozėms, ir (arba) motiniams gyvūnams toksinės dozės veikė reprodukciją (pasireiškė embriotoksinis poveikis žiurkėms, triušių gemalų rezorbcija ir toksinis poveikis vaisiams) bei raidą (lėtėjo žiurkiukų augimas, mažėjo išgyvenimas), tačiau teratogeninio poveikio ir poveikio vaisingumui nepastebėta. Aprašytasis poveikis pasireiškė nuo ekspozicijų, artimų klinikinėms.

Erlotinibo genotoksinio poveikio tyrimo duomenys neigiami. Kancerogeninio poveikio tyrimų neatlikta.

Žiurkes apšvitinus UV spinduliais, pastebėta silpna fototoksinė odos reakcija.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tablečių šerdis:

Laktozė monohidratas

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)

Karboksimetilkrakmolo A natrio druska

Natrio laurilsulfatas

Magnio stearatas (E470 b)

Tablečių dangalo:

Hidroksipropilceliuliozė (E463)

Titano dioksidas (E171)

Makrogolis

Hipromeliozė (E464)

Geltonųjų spaudo dažų:

Šelakas (E904)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Aliuminio folija sandarintos PVC lizdinės plokštelės po 30 tablečių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Jungtinė Karalystė

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

EU/1/05/311/001

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

2005 m. rugsėjo 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tarceva 100 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Tarceva 100 mg

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg erlotinibo (erlotinibo hidrochlorido pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengtos tabletės

Baltos arba gelsvos apvalios abipus išgaubtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra pilkas užrašas „Tarceva 100“ ir emblema.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys (NSLPV):

Tarceva vartojamas kaip monoterapija palaikomajam gydymui pacientams, sergantiems vietiškai išplitusiu arba metastazavusiu nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu, kurių liga stabilizavosi po 4 standartinės pirmos eilės, platinos preparatais pagrįstos chemoterapijos kursų.

Be to, Tarceva vartojamas pirminiam išplitusiam arba metastazavusiam nesmulkialąsteliniam plaučių vėžiui gydyti po bent vieno ankstesnio nesėkmingo chemoterapijos kurso.

Skiriant Tarceva reikia atsižvelgti į veiksnius, susijusius su ilgesniu išgyvenimu.

Gydant pacientus, kurių navikuose EGFR ekspresija nepasireiškė, palankaus poveikio išgyvenimui ar kitokio kliniškai reikšmingo poveikio nepastebėta (žr. 5.1 skyrių).

Kasos vėžys:

Tarceva kartu su gemcitabinu vartojamas metastazavusiam kasos vėžiui gydyti.

Skiriant Tarceva, reikia atsižvelgti į veiksnius, susijusius su ilgesniu išgyvenimu (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Gydant pacientus, sergančius vietoje progresavusia liga, jokio teigiamo poveikio išgyvenimui nenustatyta.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Tarceva turi kontroliuoti gydytojas, turintis vėžio gydymo patirties.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys:

Rekomenduojamoji Tarceva paros dozė yra 150 mg, geriama bent valanda prieš valgį arba dvi valandos po valgio.

Kasos vėžys:

Rekomenduojamoji Tarceva paros dozė yra 100 mg, geriama bent valanda prieš valgį arba dvi valandos po valgio kartu su gemcitabinu (žr. indikacijas gydyti kasos vėžį gemcitabino preparato charakteristikų santraukoje).

Jeigu per pirmąsias 4 – 8 gydymo savaites ligonio neišberia, reikia iš naujo spręsti apie tolesnį gydymą Tarceva (žr. 5.1 skyrių).

Jeigu reikia keisti dozę, ją mažinti laipsniškai po 50 mg (žr. 4.4 skyrių).

Gaminamos 25 mg, 100 mg ir 150 mg Tarceva tabletės.

Dozę gali reikėti mažinti kartu vartojant CYP3A4 substratus ir modulatorius (žr. 4.5 skyrių).

Kepenų veiklos sutrikimas: Erlotinibas išsiskiria iš organizmo vykstant jo metabolizmui kepenyse ir ekskrecijai su tulžimi. Nors ligonų, kurių kepenų funkcija vidutiniškai sutrikusi (*Child-Pugh 7–9* laipsnio), ekspozicija erlotinibui panaši, kaip ir esant pakankamai kepenų funkcijai, skirti Tarceva ligoams, kurių kepenų veikla sutrikusi, reikia atsargiai. Jei pasireiškia sunki nepageidaujama reakcija, reikia spręsti, ar sumažinti Tarceva dozę, ar nutraukti gydymą. Ligonų, kurių kepenų veikla labai sutrikusi (AST/SGOT ir ALT/SGPT > 5 x VNR), gydymo erlotinibu saugumas ir veiksmingumas netirtas. Vartoti Tarceva, kai kepenų veikla labai sutrikusi, nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų veiklos sutrikimas: Ligonų, kurių inkstų veikla sutrikusi (kreatinino koncentracija serume >1,5 karto didesnė už normalią), gydymo erlotinibu saugumas ir veiksmingumas netirtas. Atsižvelgiant į farmakokinetikos duomenis ligoams, kurių inkstų veikla truputį ar vidutiniškai sutrikusi, dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Ligoams, kurių inkstų veikla labai sutrikusi, vartoti Tarceva nerekomenduojama.

Vaikų gydymas: Ligonų, jaunesnių kaip 18 metų, gydymo erlotinibu saugumas ir veiksmingumas netirtas. Gydyti Tarceva vaikus nerekomenduojama.

Rūkantys asmenys. Nustatyta, kad cigarečių rūkymas sumažina ekspoziciją erlotinibui 50–60 %. Didžiausia toleruojama Tarceva dozė cigaretės rūkantiems NSLPV sergantiems pacientams buvo 300 mg. Ligoams, kurie toliau rūko cigaretes, dozės, didesnės už pradinę rekomenduojamąją, efektyvumas ir ilgalaikis saugumas nenumatyti (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius). Todėl rūkantiems asmenims reikia patarti mesti rūkyti, nes erlotinibo koncentracija rūkančiųjų plazmoje, palyginti su nerūkančiųjų, yra mažesnė.

4.3 Kontraindikacijos

Labai padidėjęs jautrumas erlotinibui ar bet kuriai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Stiprūs CYP3A4 induktoriai gali sumažinti erlotinibo veiksmingumą, o stiprūs CYP3A4 inhibitoriai padidinti jo toksiškumą. Reikia vengti vartoti erlotinibą kartu su šios rūšies vaistais (žr. 4.5 skyrių). Rūkantiems ligoams reikia patarti mesti rūkyti, nes rūkančiųjų asmenų plazmoje erlotinibo koncentracija būna sumažėjusi, palyginti su nerūkančiais sveikais asmenimis. Sumažėjimo laipsnis, atrodo, yra kliniškai svarbus (žr. 4.5 skyrių).

Gydant Tarceva ligoams, sergančius nesmulkiąsteline plaučių vėžiu (NSLPV), kasos vėžiu arba kitais išplitusiais standžiaisiais navikais, nedažnai pasitaiko į intersticinę plaučių ligą (IPL) panašių atvejų, nuo kurių kartais ligojai miršta. Atliekant pagrindinį NSLPV tyrimą BR.21, į IPL panašios ligos atvejų dažnumas (0,8 %) buvo toks pat tiek gydant placebo, tiek Tarceva. Tiriant kasos vėžio gydymą Tarceva ir gemcitabino deriniu panašios į IPL ligos dažnumas Tarceva ir gemcitabino grupėje buvo 2,5 %, o gydytų placebo ir gemcitabino grupėje – 0,4 %. Visų tyrimų duomenimis (įskaitant nekontroliuojamus tyrimus, taip pat gydymo Tarceva ir kitais chemoterapiniais vaistais tyrimus), bendrasis Tarceva gydomų ligonų sergamumas IPL yra apie 0,6 %, o gydomų placebo – 0,2 %. Ligoams, kuriems įtariama į IPL panaši liga, buvo diagnozuojamas pneumonitas, spindulinis

pneumonitas, padidėjusio jautrumo pneumonitas, intersticinė pneumonija, intersticinė plaučių liga, obliteruojantis bronchiolitas, plaučių fibrozė, ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas (ŪKSS), alveolitas ir plaučių infiltracija. Simptomai prasidėjo nuo kelių dienų iki kelių mėnesių nuo gydymo Tarceva pradžios. Dažnai tai buvo susiję su trikdančiais būklę arba skatinančiais ligos pasireiškimą veiksniais, pavyzdžiui, vienalaikė arba ankstesnė chemoterapija, ankstesnė radioterapija, esama parenchimine plaučių liga, metastazine plaučių liga arba plaučių infekcija.

Pasireiškus naujiems ūmiams ir (arba) progresuojantiems neaiškios kilmės plaučių ligos simptomams, pavyzdžiui, dusuliui, kosuliui ir karščiavimui, reikia liautis gydyti Tarceva, kol bus atliekami diagnostiniai tyrimai. Ligonius, gydomus vienu metu erlotinibu ir gemcitabinu, reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia į IPL panašus toksinis poveikis. Diagnozavus IPL, Tarceva vartojimą būtina nutraukti ir imtis reikiamų gydymo priemonių (žr. 4.8 skyrių).

Apie 50 % Tarceva gydomų ligonių pradeda viduriuoti. Vidutinio sunkumo arba sunkų viduriavimą reikia gydyti, pvz., loperamidu. Kartais būtina sumažinti Tarceva dozę. Atliekant klinikinius tyrimus dozė buvo mažinama po 50 mg. Dozės mažinimas po 25 mg netirtas. Jeigu viduriavimas sunkus arba nesiliauja, ligonį pykina, jis netenka apetito, vemia ir pasireiškia dehidracija, gydymą Tarceva reikia nutraukti ir imtis reikiamų priemonių dehidracijai gydyti (žr. 4.8 skyrių). Gauta retų pranešimų apie hipokalemiją ir inkstų nepakankamumą (kartais mirtiną). Kai kuriais atvejais tai įvyko nuo sunkios dehidracijos dėl viduriavimo, vėmimo ir (arba) anoreksijos, o kitų būklę sutrikdė kartu taikoma chemoterapija. Jei viduriavimas sunkesnis arba nesiliauja, arba sukelia dehidraciją, ypač ligoniams, kuriems yra sunkinančių rizikos veiksnių (gydymas kitais vaistais, kiti simptomai ar ligos arba kitos predisponuojančios būklės, įskaitant vyresnį amžių), gydymą Tarceva būtina nutraukti ir imtis reikiamų priemonių ligoniui intensyviai rehidruoti intraveniniu būdu. Be to, ligoniams, kuriems yra dehidracijos pavojus, reikia reguliariai tikrinti inkstų funkciją ir elektrolitų (įskaitant kalį) koncentraciją serume.

Gauta retų pranešimų apie kepenų nepakankamumą (kartais mirtiną) vartojant Tarceva. Sunkinantys veiksniai buvo esama kepenų liga arba gydymas hepatotoksinais vaistais. Tokiais atvejais reikia periodiškai tikrinti kepenų funkciją. Jei kepenų funkcijos sutrikimas yra sunkus, gydymą Tarceva reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių). Tarceva skirti pacientams, kurių kepenų veikla labai sutrikusi, nerekomenduojama.

Pacientams, vartojantiems Tarceva, yra didesnė nedažnai pasitaikančios virškinimo trakto perforacijos rizika. Didesnė perforacijos rizika yra pacientams, kurie kartu vartoja angiogenezę slopinančius vaistinius preparatus, kortikosteroidus, NVNU ir (arba) kuriems taikoma taksanais paremta chemoterapija, arba pacientams, kuriems anksčiau buvo pepsinis išopėjimas arba divertikulo liga. Pacientams, kuriems formuojasi virškinimo trakto perforacija, gydymą Tarceva reikia visai nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Buvo gauta pranešimų apie buliozinius, pūslineus ir eksfoliacinius odos pažeidimus, įskaitant labai retus atvejus, kurie vertė galvoti apie Stivenso-Džonsono sindromą/toksinę epidermio nekrolizę, dėl kurių kai kuriais atvejais pacientai mirė (žr. 4.8 skyrių). Jeigu pacientui atsiranda sunkių buliozinių, pūslineų arba eksfoliacinių odos pažeidimų, gydymas Tarceva turi būti laikinai arba visai nutraukiamas.

Buvo pranešta apie labai retus ragenos perforacijos arba išopėjimo atvejus Tarceva vartojimo metu. Kiti akių sutrikimai, įskaitant nenormalų blakstienų augimą, sausąjį keratokonjunktyvitą arba keratitą, kurie pastebėti gydymo Tarceva metu, taip pat yra ragenos perforacijos arba opėjimo rizikos veiksniai. Jeigu pacientams atsiranda ūmių akių sutrikimų arba pablogėja esami, pvz., akių skausmas, gydymas Tarceva turi būti laikinai arba visai nutraukiamas (žr. 4.8 skyrių).

Tabletėse yra laktozės, todėl šiuo vaistu negalima gydyti ligonių, sergančių retu paveldimu galaktozės netoleravimu, Lapp laktazės stoka arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Kai pH didesnis už 5, erlotinibo tirpumas sumažėja. Vaistai, keičiantys viršutinės virškinimo trakto dalies pH, pavyzdžiui, protonų siurblio inhibitoriai, H₂ antagonistai ir antacidiniai vaistai, gali keisti

erlotinibo tirpumą, taigi ir jo biologinį prieinumą. Nelabai tikėtina, kad kartu su šiais vaistais vartojamo Tarceva dozės didinimas kompensuotų ekspozicijos sumažėjimą. Reikia vengti erlotinibą vartoti kartu su protonų siurblio inhibitoriais. Erlotinibo vartojimo su H₂ antagonistais ir antacidiniais vaistais poveikis nežinomas, tačiau tikriausiai sumažėtų biologinis prieinamumas. Taigi, šių derinių nereikia vartoti (žr. 4.5 skyrių). Jeigu manoma, kad gydant Tarceva antacidinius vaistus vartoti būtina, juos reikia gerti nemažiau kaip prieš 4 valandas iki kasdienės Tarceva dozės arba praėjus 2 valandoms po jos.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveika tirta tik suaugusiesiems.

In vitro erlotinibas yra stiprus CYP1A1 ir vidutinio stiprumo CYP3A4 bei CYP2C8 inhibitorius, taip pat stiprus UGT1A1 vykdomo gliukuronidinimo inhibitorius. Stiprus CYP1A1 slopinimo fiziologinė svarba nežinoma, nes CYP1A1 ekspresija žmogaus audiniuose labai ribota.

Erlotinibą vartojant kartu su ciprofloksacinu, kuris yra vidutinio stiprumo CYP1A2 inhibitorius, ekspozicija erlotinibui [AUC] ryškiai padidėjo – 39 %, o statistiškai reikšmingo C_{max} pokyčio nebuvo. O štai ekspozicijos veikliajam metabolitui rodmenys padidėjo taip: AUC – apie 60 %, C_{max} – 48 %. Šio padidėjimo klinikinė reikšmė nenustatyta. Erlotinibą derinant su ciprofloksacinu arba stipriais CYP1A2 inhibitoriais (pvz., fluvoksaminu), reikia būti atsargiems. Jeigu atsiranda su erlotinibo vartojimu susijusių nepageidaujamų reiškinių, jo dozę galima sumažinti.

Ankstesnis ar vienalaikis gydymas Tarceva nekeičia tipinių CYP3A4 substratų midazolamo ir eritromicino klirensu, tačiau iki 24 % mažina geriamojo midazolamo biologinį prieinumą. Kito klinikinio tyrimo duomenimis, erlotinibas neveikė kartu vartoto CYP3A4/2C8 substrato paklitakselio farmakokinetikos. Taigi, ryškaus poveikio kitų CYP3A4 substratų klirensui neturėtų būti.

Dėl gliukuronidinimo slopinimo gali pasireikšti sąveika su vaistiniais preparatais, kurie yra UGT1A1 substratai ir šalinami beveik vien šiuo būdu. Ligoniu, kurių organizme UGT1A1 ekspresija maža arba yra genetinis gliukuronidinimo sutrikimas (pvz., Gilbert liga), serume gali padidėti bilirubino koncentracija, todėl juos reikia gydyti atsargiai.

Žmogaus kepenyse erlotinibą metabolizuoja kepenų citochromai, daugiausia CYP3A4, mažiau – CYP1A2. Ne kepenyse CYP3A4 katalizuojama apykaita žarnyne, CYP1A1 katalizuojama apykaita plaučiuose ir CYP1B1 – navikų audiniuose taip pat gali prisidėti prie erlotinibo metabolinio klirensu. Gali pasireikšti erlotinibo sąveika su veikliosiomis medžiagomis, kurias metabolizuoja šie fermentai arba kurios yra šių fermentų inhibitoriai arba induktoriai.

Stiprus CYP3A4 aktyvumo inhibitoriai mažina erlotinibo apykaitą ir didina jo koncentraciją plazmoje. Atliekant klinikinį tyrimą, kartu su erlotinibu vartojamas ketokonazolas (geriamas po 200 mg dukart per parą 5 dienas), stipriai slopinantis CYP3A4, didino organizmo ekspoziciją erlotinibui (86 % AUC ir 69 % C_{max}). Taigi Tarceva reikia atsargiai vartoti su stipriais CYP3A4 inhibitoriais, pvz., azolo grupės vaistais nuo grybų (t. y. ketokonazolu, itraconazolu, vorikonazolu), proteazės inhibitoriais, eritromicinu arba klaritromicinu. Jeigu reikia, mažinama Tarceva dozė, ypač pasireiškus toksiniam poveikiui.

Stiprus CYP3A4 aktyvumo induktoriai didina erlotinibo metabolizmą ir labai mažina jo koncentraciją plazmoje. Atliekant klinikinį tyrimą, kartu su erlotinibu vartojamas rifampicinas (geriamas po 600 mg kartą per parą 7 dienas), stiprus CYP3A4 induktorius, 69 % sumažino vidutinę erlotinibo AUC. Pavartojus rifampicino kartu su vienkartinę 450 mg Tarceva doze, vidutinė ekspozicija erlotinibui (AUC) buvo 57,5 %, palyginti su ta, kuri būna po vienkartinės 150 mg Tarceva dozės, negydant rifampicinu. Taigi reikia vengti vartoti Tarceva kartu su CYP3A4 induktoriais. Jei reikia ligonį gydyti Tarceva kartu su stipriu CYP3A4 induktoriumi, pavyzdžiui, rifampicinu, reikia pabandyti padidinti dozę iki 300 mg, kartu dažnai tikrinant gydymo saugumą (įskaitant inkstų ir kepenų funkcijos bei elektrolitų koncentracijos serume tyrimą); jei gydymas gerai toleruojamas daugiau kaip 2 savaites,

galima bandyti padidinti dozę iki 450 mg ir dažnai tikrinti gydymo saugumą. Organizmo ekspozicija erlotinibui gali sumažėti vartojant ir kitus induktorius, pvz., fenitoiną, karbamazepiną, barbitūratų arba paprastąją jonažolę (*Hypericum perforatum*). Šias veikliąsias medžiagas vartoti su erlotinibu reikia atsargiai. Jei įmanoma, galbūt geriau pasirinkti kitą vaistą, kuris nėra stiprus CYP3A4 induktorius.

Atliekant klinikinius tyrimus, pastebėtas padidėjęs tarptautinis sunormintasis santykis (angl. *International Normalized Ratio* – INR) ir padidėjęs kraujavimas, įskaitant kraujavimą iš virškinimo trakto; kartais tai buvo susiję su varfarino (žr. 4.8 skyrių), kartais – su nesteroidinių vaistų nuo uždegimo vartojimu tuo pačiu metu. Ligoniams, vartojantiems varfariną arba kitus kumarinų grupės antikoagulantus, reikia reguliariai tirti protrombino laiką arba INR.

Farmakokinetinės sąveikos rūkančių ir nerūkančių sveikų savanorių organizme tyrimo duomenimis, rūkymas labai sumažino AUC_{inf} , C_{max} ir koncentraciją plazmoje po 24 valandų (atitinkamai 2,8, 1,5 ir 9 kartus) (žr. 5.2 skyrių). Todėl teberūkantiems ligoniams reikia patarti liautis rūkyti kiek galima anksčiau prieš pradėdant gydyti Tarceva, nes priešingu atveju sumažėja vaisto koncentracija plazmoje. Sumažėjusios ekspozicijos klinikinis poveikis formaliai netirtas, bet greičiausiai jis yra kliniškai svarbus.

Erlotinibas yra veikliosios medžiagos nešėjo P glikoproteino substratas. Kartu su erlotinibu vartojant Pgp inhibitorius, pvz., ciklosporiną ir verapamilį, gali pakisti erlotinibo pasiskirstymas ir (arba) pasišalinimas. Ar ši sąveika turi įtakos, pvz., toksiniam poveikiui CNS, nenustatyta. Gydyti tokiais deriniais reikia atsargiai.

Kai pH didesnis už 5, erlotinibo tirpumas sumažėja. Vaistai, keičiantys viršutinės virškinimo trakto dalies pH, gali keisti erlotinibo tirpumą, taigi ir jo biologinį prieinamumą. Erlotinibo vartojimas kartu su protonų siurblio inhibitoriumi (PSI) omeprazoliu sumažino ekspoziciją erlotinibui (AUC) ir didžiausią jo koncentraciją (C_{max}) atitinkamai 46 % ir 61 %. T_{max} ir pusinės eliminacijos laikas nekito. Tarceva vartojant kartu su 300 mg H2 receptorių antagonistu ranitidinu, ekspozicija erlotinibui (AUC) ir didžiausioji koncentracija (C_{max}) sumažėjo atitinkamai 33 % ir 54 %. Kartu su šiais vaistais vartojamo Tarceva dozės didinimas, greičiausiai, nekompensuotų šio ekspozicijos sumažėjimo. Tačiau kai Tarceva buvo skiriamas 2 val. prieš arba 10 val. po ranitidino, vartojamo po 150 mg dukart per parą, ekspozicija erlotinibui (AUC) ir didžiausioji koncentracija (C_{max}) sumažėjo atitinkamai tik 15 % ir 17 %. Antacidinių vaistų poveikis erlotinibo absorbcijai netirtas, tačiau absorbcija gali sutrikti, taigi gali sumažėti jo koncentracija plazmoje. Išvada – reikia vengti vartoti erlotinibą kartu su protonų siurblio inhibitoriais. Jeigu manoma, kad gydant Tarceva antacidinius vaistus vartoti būtina, juos reikia gerti nemažiau kaip prieš 4 valandas iki kasdieninės Tarceva dozės arba praėjus 2 valandoms po jos. Jeigu tikslinga vartoti ranitidiną, vaistus reikia tinkamai išdėstyti, t. y. Tarceva vartoti bent 2 val. prieš arba 10 val. po ranitidino pavartojimo.

Atliekant Ib fazės tyrimą gemcitabinas reikšmingai neveikė erlotinibo farmakokinetikos, o erlotinibas reikšmingai neveikė gemcitabino farmakokinetikos.

Erlotinibas didina platinos koncentraciją. Atliekant klinikinį tyrimą, erlotinibo vartojimas kartu su karboplatina ir paklitakseliu 10,6 % padidino bendrąjį platinos AUC_{0-48} . Nors šis skirtumas statistiškai reikšmingas, manoma, kad klinikai jis nėra svarbus. Klinikinėje praktikoje gali būti kitų veiksmų, didinančių ekspoziciją karboplatinai, pavyzdžiui, inkstų nepakankamumas. Nei karboplatina, nei paklitakselis erlotinibo koncentracijos reikšmingai neveikė.

Erlotinibo koncentraciją gali padidinti kapecitabinas. Kai erlotinibas buvo vartojamas kartu su kapecitabinu, statistiškai reikšmingai padidėjo erlotinibo AUC ir iki patikimumo ribos padidėjo C_{max} , palyginti su šių rodiklių reikšmėmis atliekant kitą tyrimą, kuriame erlotinibas buvo vartojamas vienas. Kapecitabino farmakokinetikos erlotinibas reikšmingai neveikė.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Tyrimų apie erlotinibo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė šioji tokį toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Tarceva gydomoms vaisingoms moterims patartina vengti nėštumo. Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 2 savaites. Nėščios moterys gydytinos tik jei galima naudoti moteriai didesnė už pavojų vaisiui.

Nežinoma, ar erlotinibo patenka į moters pieną. Atsižvelgiant į galimą žalingą poveikį kūdikiui, Tarceva gydomoms moterims patartina nežindyti.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas, tačiau erlotinibas netrikdo protinės veiklos.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys (kai skiriama Tarceva monoterapija)

Atsitiktinių imčių dvigubai aklu būdu atlikto klinikinio tyrimo metu (BR.21, kuriame Tarceva buvo skiriamas kaip antros eilės gydymas) dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos (NR) buvo bėrimas (75 %) ir viduriavimas (54 %). Dauguma jų buvo 1/2 sunkumo laipsnio ir nesunkiai pagydomos. 3/4 laipsnio bėrimas ir viduriavimas atsirado atitinkamai 9 % ir 6 % Tarceva gydytų ligonių; ir dėl vieno, ir dėl kito 1 % ligonių gydymą teko nutraukti. Dėl bėrimo ir viduriavimo atitinkamai 6 % ir 1 % ligonių reikėjo sumažinti dozę. Atliekant BR.21 tyrimą bėrimas prasidėdavo vidutiniškai po 8 dienų, o viduriavimas – po 12 dienų.

Apskritai, bėrimas pasireiškia kaip lengvas ar vidutinio sunkumo eriteminis ir papulopustulinis bėrimas, kuris gali išryškėti arba pablogėti saulės apšviestose vietose. Pacientams, kurie būna saulėje, galima patarti dėvėti nuo saulės saugančius drabužius ir (arba) naudoti nuo saulės poveikio apsaugančius (pvz., mineralų turinčius) preparatus.

Pagrindinio BR.21 tyrimo duomenimis, nepageidaujami reiškiniai, atsiradę dažniau (≥ 3 %) Tarceva gydomiems negu placebo grupės ligoniams ir ne mažiau kaip 10 % Tarceva grupės ligonių, įvertinti laipsniais pagal Nacionalinio vėžio instituto bendruosius toksiškumo kriterijus (NCI-CTC), pateikti 1 lentelėje.

1 lentelė. Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos (NR), pastebėtos atliekant BR.21 tyrimą

	Erlotinibas N = 485			Placebas N = 242		
	Bet kuris	3	4	Bet kuris	3	4
NCI-CTC laipsniai						
MedDRA siūlomi terminai	%	%	%	%	%	%
Iš viso ligonių, kuriems buvo NR	99	40	22	96	36	22
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>						
Infekcijos*	24	4	0	15	2	0
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>						
Anoreksija	52	8	1	38	5	<1
<i>Akies sutrikimai</i>						
Konjunktyvitas	12	<1	0	2	<1	0
Sausasis keratokonjunktyvitas	12	0	0	3	0	0

	Erlotinibas N = 485			Placebas N = 242		
	Bet kuris	3	4	Bet kuris	3	4
NCI-CTC laipsniai						
MedDRA siūlomi terminai	%	%	%	%	%	%
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpusienio sutrikimai</i>						
Dusulys	41	17	11	35	15	11
Kosulys	33	4	0	29	2	0
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>						
Viduriavimas**	54	6	<1	18	<1	0
Pykinimas	33	3	0	24	2	0
Vėmimas	23	2	<1	19	2	0
Stomatitas	17	<1	0	3	0	0
Pilvo skausmas	11	2	<1	7	1	<1
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>						
Bėrimas***	75	8	<1	17	0	0
Niežulys	13	<1	0	5	0	0
Sausa oda	12	0	0	4	0	0
<i>Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>						
Nuovargis	52	14	4	45	16	4

* Sunkios infekcijos (su neutropenija ar be jos) buvo pneumonija, sepsis ir celiulitas.

** Gali sukelti dehidraciją, hipokalemiją ir inkstų nepakankamumą.

*** Įskaitant akneiforminį dermatitą.

Kitame dvigubai aklu būdu atliktame, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuotame III fazės klinikiniame tyrime BO18192 (SATURN) Tarceva buvo skiriamas palaikomajam gydymui po pirmos eilės chemoterapijos. SATURN tyrime dalyvavo 889 pacientai, sirgę pažengusiu, atkritusiu arba metastazavusiu NSLPV ir jau gydyti pirmos eilės standartine chemoterapija platinos preparatų pagrindu; naujų signalų dėl vaistinio preparato saugumo nebuvo nustatyta.

Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos į vaistą, pasireiškusios pacientams, gydytiems Tarceva klinikinio tyrimo BO18192 metu, buvo bėrimas ir viduriavimas (bet kokio laipsnio, atitinkamai 49 % ir 20 %), dažniausiai I-II sunkumo laipsnio ir suvaldomos be papildomos intervencijos, III laipsnio bėrimas ar viduriavimas pasireiškė atitinkamai 6 % ir 2 % pacientų. IV laipsnio bėrimo ar viduriavimo nebuvo pastebėta. Gydymą Tarceva dėl bėrimo ar viduriavimo prirėkė nutraukti atitinkamai 1 % ir < 1 % pacientų. Keisti dozavimą (vartojimą laikinai nutraukti ar sumažinti dozę) dėl bėrimo ar viduriavimo reikėjo atitinkamai 8,3 % ir 3 % pacientų.

Kasos vėžys (Tarceva vartotas kartu su gemcitabinu):

Pagrindinio tyrimo PA.3 metu dažniausios nepageidaujamos reakcijos gydant kasos vėžiu sergančius ligonius Tarceva po 100 mg kartu su gemcitabinu buvo nuovargis, bėrimas ir viduriavimas. Tarceva su gemcitabinu grupėje tiek 3/4 laipsnio bėrimas, tiek viduriavimas užregistruotas 5 % ligonių. Vidutinis laikas iki bėrimo ir viduriavimo pradžios buvo atitinkamai 10 ir 15 dienų. Dėl bėrimo dozę reikėjo sumažinti 2 % ligonių, tiek pat – ir dėl viduriavimo, o iki 1 % Tarceva ir gemcitabinu gydytų ligonių tyrimą teko nutraukti.

Nepageidaujami reiškiniai, pagrindinio tyrimo PA.3 metu dažniau (≥ 3 %) atsiradę Tarceva po 100 mg kartu su gemcitabinu gydytiems ligoniams, palyginti su placebo ir gemcitabino grupe, ir ne mažiau kaip 10 % Tarceva po 100 mg ir gemcitabinu gydytų ligonių grupėje, susumuoti 2 lentelėje pagal Nacionalinio vėžio instituto bendrojo toksiškumo kriterijus (NCI-CTC).

2 lentelė. Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos, užregistruotos atliekant PA.3 tyrimą (100 mg kontingentas)

	Erlotinibas N = 259			Placebas N = 256		
	Bet kuris	3	4	Bet kuris	3	4
NCI-CTC laipsniai						
MedDRA siūlomi terminai	%	%	%	%	%	%
Iš viso ligonių, kuriems buvo NR	99	48	22	97	48	16
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>						
Infekcijos*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>						
Svorio sumažėjimas	39	2	0	29	<1	0
<i>Psichikos sutrikimai</i>						
Depresija	19	2	0	14	<1	0
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>						
Galvos skausmas	15	<1	0	10	0	0
Neuropatija	13	1	<1	10	<1	0
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpusienio sutrikimai</i>						
Kosulys	16	0	0	11	0	0
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>						
Viduriavimas**	48	5	<1	36	2	0
Stomatitas	22	<1	0	12	0	0
Dispepsija	17	<1	0	13	<1	0
Meteorizmas	13	0	0	9	<1	0
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>						
Bėrimas***	69	5	0	30	1	0
Alopecija	14	0	0	11	0	0
<i>Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>						
Karščiavimas	36	3	0	30	4	0
Nuovargis	73	14	2	70	13	2
Sustingimas	12	0	0	9	0	0

*Sunkios infekcijos su neutropenija ar be jos buvo pneumonija, sepsis ir celiulitas.

** Gali sukelti dehidraciją, hipokalemiją ir inkstų nepakankamumą.

*** Įskaitant akneiforminį dermatitą.

Kiti stebėjimai

Tarceva saugumas tirtas su daugiau kaip 1200 ligonių, kurie buvo gydyti bent viena 150 mg Tarceva doze (be kitų vaistų) ir su daugiau kaip 300 ligonių, gydytų 100 mg arba 150 mg Tarceva doze kartu su gemcitabinu.

Nepageidaujamas poveikis pagal dažnumą skirstytas taip: labai dažnas (>1/10), dažnas (>1/100, <1/10), nedažnas (>1/1000, <1/100), retas (>1/10 000, <1/1000), labai retas (<1/10 000), įskaitant pavienius atvejus.

Šiems ligoniams, gydytiems vien Tarceva ir Tarceva kartu su chemoterapija, pastebėtos toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos.

Labai dažnos NR pateiktos 1 ir 2 lentelėse. Kitokio dažnumo NR surašytos toliau.

Virškinimo trakto sutrikimai:

Dažni: kraujavimas iš virškinimo trakto. Atliekant klinikinius tyrimus kartais tai buvo susiję su vaisto vartojimu kartu su varfarinu (žr. 4.5 skyrių) arba nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo.
Nedažni: virškinimo trakto perforacijos.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai:

Dažni: alopecija.
Dažni (atliekant PA.3 tyrimą): odos sausumas.
Dažni: paronichija.
Nedažni: padidėjęs plaukuotumas, antakių pokyčiai, trapūs, netvirtai nagai.
Nedažni: lengvos odos reakcijos, pvz., hiperpigmentacija.
Labai reti: atvejai, kai manoma, kad yra Stivenso-Džonsono sindromas/toksinė epidermio nekrolizė, dėl kurių kai kuriais atvejais pacientai mirė.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai:

Labai dažni (atliekant PA.3 tyrimą)
Dažni (atliekant BR.21 tyrimą): nenormalūs kepenų veiklos tyrimo rodmenys, įskaitant alaninaminotransferazės (ALT), aspartataminotransferazės (AST) ir bilirubino kiekio padidėjimą. Šie sutrikimai daugiausia buvo nesunkūs arba vidutinio sunkumo, trumpalaikiai arba susiję su kepenų metastazėmis.
Reti: gauta retų pranešimų apie kepenų nepakankamumą (įskaitant mirtiną) vartojant Tarceva. Trikdantys veiksniai buvo kepenų ligos arba viena laikis gydymas hepatotoksinais vaistais (žr. 4.4 skyrių).

Akių sutrikimai:

Dažni: keratitas.
Dažni: konjunktyvitas (atliekant PA.3 tyrimą).
Nedažni: blakstienų pokyčiai (įskaitant į vidų augančias blakstienas, pernelyg intensyvių blakstienų augimą ir storėjimą).
Labai reti: ragenos opėjimas ir perforacijos

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai:

Dažni: kraujavimas iš nosies.
Nedažni: sunki, kartais mirtina intersticinė plaučių liga (IPL) gydant Tarceva NSLPV arba kitus išplitusius standžiuosius navikus (žr. 4.4 skyrių).

4.9 Perdozavimas

Sveiki asmenys gerai toleravo vienkartinės geriamojo Tarceva dozės iki 1000 mg, o vėžiu sergantys – iki 1600 mg erlotinibo. Kartotines 200 mg dukart per parą vartojamas dozės sveiki asmenys jau po kelių dienų toleravo blogai. Šių tyrimų duomenimis, vartojant didesnes už rekomenduojamas dozes gali atsirasti sunkių nepageidaujamų reiškinių, pavyzdžiui, viduriavimas, bėrimas, galbūt padidėti kepenų aminotransferazių aktyvumas. Įtarus perdozavimą reikia liautis vartoti Tarceva ir pradėti gydyti simptomus mažinančiomis priemonėmis.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistai, ATC kodas – L01XE03.

Erlotinibas yra epidermio augimo faktoriaus receptoriaus, arba žmogaus epidermio augimo faktoriaus 1 tipo receptoriaus (EGFR kitas pavadinimas yra HER1) tirozinkinazės inhibitorius. Erlotinibas stipriai slopina EGFR fosforilinimą ląstelėse. EGFR ekspresija pasireiškia ant normalių ir vėžinių ląstelių paviršiaus. Tiriant neklinikiniais modeliais, EGFR fosfotirozino slopinimas sukelia ląstelių sąstingį ir (arba) žūtį.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys (Tarceva monoterapija)

Palaikomasis gydymas po pirmos eilės chemoterapijos

Palaikomojo gydymo Tarceva, skiriamo NSLPV gydyti po pirmos eilės chemoterapijos, saugumas ir veiksmingumas buvo įrodytas atsitiktinių imčių, dvigubai aklų būdu atliktu, placebo kontroliuotu klinikinio tyrimu (BO18192, SATURN). Šiame tyrime dalyvavo 889 pacientai, sirgę vietiškai pažengusiu arba metastazavusiu NSLPV, kuris po keturių chemoterapijos platinos preparatų pagrindu dubletų ciklą neprogresavo. Atsitiktine tvarka santykiu 1:1 suskirstyti pacientai buvo gydyti iki ligos progresavimo arba geriamąja Tarceva 150 mg doze vieną kartą per parą, arba placebo doze vieną kartą per parą. Pagrindiniai tyrimo tikslai buvo visų pacientų ir pacientų, kurių auglyje nustatyta EGFR IHC, išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP). Prieš pradėdant tyrimą demografiniai duomenys ir ligos charakteristikos tarp dviejų gydymo grupių buvo labai gerai subalansuotos. Pacientai, kurių ECOG PS buvo daugiau kaip 1 ar kurie sirgo reikšmingomis kepenų ar inkstų ligomis, į šį tyrimą nebuvo įtraukiami.

- Rezultatai visų ketintų gydyti (angl. ITT) populiacijoje

Pagrindinė visų pacientų (n = 889) IBLP analizė parodė, kad Tarceva grupėje IBLP rizikos santykis (RS), lyginant su placebo grupe, buvo 0,71 (95 % PI; nuo 0,62 iki 0,82; p < 0,0001). Tarceva gydytų grupėje IBLP vidutiniškai buvo 22,4 savaitės, placebo gavusių grupėje – 16,0 savaitių. IBLP rezultatai buvo patvirtinti nepriklausoma skenogramų apžvalga. Nenustatyta, kad erlotinibas pablogintų gyvenimo kokybę, lyginant su placebo.

Pagrindinę analizę papildanti pacientų, kurių auglyje nustatyta EGFR IHC, populiacijos (n = 621) IBLP analizė parodė, kad IBLP rizikos santykis buvo 0,69 (95 % PI; nuo 0,58 iki 0,82; p < 0,0001). Tarceva gydytų grupėje IBLP vidurkis buvo 22,8 savaitės (ribos nuo 0,1 iki 78,9 savaitės), o placebo gavusių grupėje - 16,2 savaitės (ribos nuo 0,1 iki 88,1 savaitės). Pacientų, kurių liga neprogresavo iki 6-ojo mėnesio, dalis Tarceva ir placebo vartojusių grupėse buvo atitinkamai 27 % ir 16 %.

Analizuojant antrąją vertinamąją baigtį bendrą išgyvenamumą, nustatyta, kad RS buvo 0,81 (95 % PI; nuo 0,70 iki 0,95; p = 0,0088). Tarceva vartojusių grupėje bendro išgyvenamumo mediana buvo 12,0 mėnesių, o placebo grupėje – 11,0 mėnesių.

Pacientams, kurių augliuose nustatyta EGFR aktyvinančių mutacijų, gydymo nauda buvo didžiausia (n = 49, IBLP RS = 0,10; 95 % PI, nuo 0,04 iki 0,25; p < 0,0001). Pacientams (n = 388), kurių augliuose nustatyta natūralaus tipo EGFR, IBLP RS buvo 0,78 (95 % PI; nuo 0,63 iki 0,96; p = 0,0185), o bendro išgyvenamumo RS buvo 0,77 (95 % PI; nuo 0,61 iki 0,97; p = 0,0243).

- Pacientai, kurių liga po chemoterapijos stabilizuojasi

Pacientų (n = 487), kurių liga išliko stabili, IBLP RS buvo 0,68 (95 % PI; nuo 0,56 iki 0,83; p < 0,0001; IBLP mediana buvo 12,1 savaitės Tarceva grupėje ir 11,3 savaitės placebo grupėje), o bendro išgyvenamumo RS buvo 0,72 (95 % PI; nuo 0,59 iki 0,89; p = 0,0019; kai bendro išgyvenamumo mediana buvo 11,9 mėnesio Tarceva grupėje ir 9,6 mėnesio placebo grupėje).

Gydymo poveikis bendram išgyvenamumui buvo tirtas skirtinguose pacientų, kurių liga išliko stabili ir kurie vartojo Tarceva, pogrupiuose. Didelių kokybinių gydymo poveikio skirtumų tarp plokščių

ląstelių karcinoma sergančių pacientų (RS 0,67; 95 % PI 0,48-0,92) ir neplokščių ląstelių karcinoma sergančių pacientų (RS 0,76; 95 % PI 0,59-1,00) bei tarp pacientų, kurių augliuose nustatyta EGFR aktyvinančių mutacijų (RS 0,48, 95 % PI 0,14-1,62), ir tų, kurių augliuose tokių EGFR aktyvinančių mutacijų nerasta (RS 0,65, 95 % PI 0,48-0,87), pogrupių nenustatyta.

Gydymas Tarceva, kai mažiausiai viena ankstesnė chemoterapijos schema buvo neveiksminga

Antros eilės ir trečios eilės gydymo Tarceva veiksmingumas ir saugumas įrodytas atsitiktinės atrankos dvigubai koduotu placebo kontroliuojamu tyrimu (BR.21); tirtas 731 ligonis, sergantis vietoje išplitusiu arba metastaziniu NSLPV po nesėkmingo gydymo bent pagal vieną chemoterapijos schemą. Atsitiktiniu būdu santykiu 2:1 suskirstyti ligoniai buvo gydomi arba geriamuoju Tarceva po 150 mg, arba placebo kartą per parą. Galutiniai vertinimo rodikliai buvo bendrasis išgyvenimas, išgyvenimas be ligos progresavimo (IBLP), atsako dažnis, atsako trukmė, laikas iki plaučių vėžio simptomų (kosulio, dusulio, skausmo) sustiprėjimo ir saugumas. Pagrindinis galutinio vertinimo rodiklis buvo išgyvenimas.

Abiejų grupių ligonių demografiniai rodikliai gerai sutapo. Maždaug du trečdaliai ligonių buvo vyriškosios lyties, maždaug vieno trečdaliao pradinė ECOG pajėgumo būklė (PB) buvo 2, o 9 % – 3. Tarceva grupės 93 % ligonių ir placebo grupės 92 % ligonių anksčiau buvo gydyti pagal schemas, į kurių sudėtį įėjo platina, o atitinkamai 36 % ir 37 % buvo gydyti taksanu.

Tarceva grupės ligonių koreguotasis mirties rizikos santykis (RS), palyginti su placebo grupe, buvo 0,73 (95 % PI 0,60–0,87) ($p = 0,001$). Dvylika mėnesių išgyvenusių ligonių Tarceva grupėje buvo 31,2 %, o placebo grupėje – 21,5 %. Tarceva grupės ligonių vidutinis bendrasis išgyvenimas buvo lygus 6,7 mėnesio (95 % PI 5,5–7,8 mėnesio), palyginti su 4,7 mėnesio (95 % PI 4,1–6,3 mėnesio) placebo grupės ligonių išgyvenimu.

Tirtas poveikis įvairių ligonių pogrupių bendrajam išgyvenimui. Tarceva poveikis buvo panašus bendrajam išgyvenimui tiek tų ligonių, kurių pradinė pajėgumo būklė (ECOG) buvo 2–3 (RS = 0,77, PI 0,6–1,0), tiek tų, kurių ji buvo 0–1 (RS = 0,73, PI 0,6–0,9), tiek vyrų (RS = 0,76, PI 0,6–0,9), tiek moterų (RS = 0,80, PI 0,6–1,1), tiek < 65 metų ligonių (RS = 0,75, PI 0,6–0,9), tiek vyresnių (RS = 0,79, PI 0,6–1,0), tiek ligonių, anksčiau gydytų pagal vieną schemą (RS = 0,76, PI 0,6–1,0), tiek gydytų pagal daugiau schemų (RS = 0,75, PI 0,6–1,0), tiek baltaodžių (RS = 0,79, PI 0,6–1,0), tiek azijiečių (RS = 0,61, PI 0,4–1,0), tiek sergančiųjų adenokarcinoma (RS = 0,71, PI 0,6–0,9), tiek plokščialąsteline karcinoma (RS = 0,67, PI 0,5–0,9), tačiau nevienodai padidėjo ligonių, sergančių kitos histologinės formos vėžiu (RS = 1,04, PI 0,7–1,5), ligonių, kurių liga diagnozės nustatymo metu buvo IV stadijos (RS = 0,92, PI 0,7–1,2) arba < IV stadijos (RS = 0,65, PI 0,5–0,8). Ligonus, kurie niekada nerūkė, erlotinibas veikė daug geriau (išgyvenimo RS = 0,42, PI 0,28–0,64), palyginti su rūkančiais ar anksčiau rūkusių ligoniais (RS = 0,87, PI 0,71–1,05).

EGFR ekspresijos būklė buvo žinoma 45 % ligonių; kai navikuose EGFR ekspresija pasireiškė, mirties rizikos santykis buvo 0,68 (PI 0,49–0,94), o kai nepasireiškė, – 0,93 (PI 0,63–1,36) (tirta IHC metodu EGFR pharmDx rinkiniu; buvo laikoma, kad EGFR ekspresija nepasireiškė, kai dažėsi mažiau negu 10 % naviko ląstelių). Kitiems 55 % ligonių, kurių EGFR ekspresijos būklė liko nežinoma, rizikos santykis buvo 0,77 (PI 0,61–0,98).

Tarceva grupės ligonių vidutinis IBLP buvo 9,7 savaitės (95 % PI 8,4–12,4 savaitės), o placebo grupės ligonių – 8 savaitės (95 % PI 7,9–8,1 savaitės).

Objektyvus atsako dažnis pagal RECIST Tarceva grupėje buvo 8,9 % (95 % PI 6,4–12,0).

Pirmųjų 330 ligonių gydymo rezultatai vertinti tyrimo centre (atsako dažnis – 6,2 %), o 401 ligonio – pačių tyrėjų (atsako dažnis – 11,2 %).

Vidutinė atsako trukmė buvo 34,3 savaitės, ji svyravo nuo 9,7 iki 57,6 savaitės. Dalis ligonių, kuriems įvyko visiška remisija, dalinė remisija arba liga liko stabili, Tarceva grupėje buvo 44 %, o placebo grupėje, – 27,5 % ($p = 0,004$).

Teigiamas Tarceva poveikis pastebėtas ir išgyvenimui tų ligonių, kurių naviko objektyvaus atsako nebuvo (pagal RECIST). Tiek tų pacientų, kurių geriausias atsakas buvo ligos stabilumas, tiek tų, kurių liga progresavo, mirties rizikos santykis buvo 0,82 (95 % PI 0,68–0,99).

Tarceva reikšmingai ilgino laiką iki kosulio, dusulio ir skausmo sustiprėjimo, palyginti su placebo.

Kasos vėžys (atliekant tyrimą PA.3 Tarceva vartotas kartu su gemcitabinu):

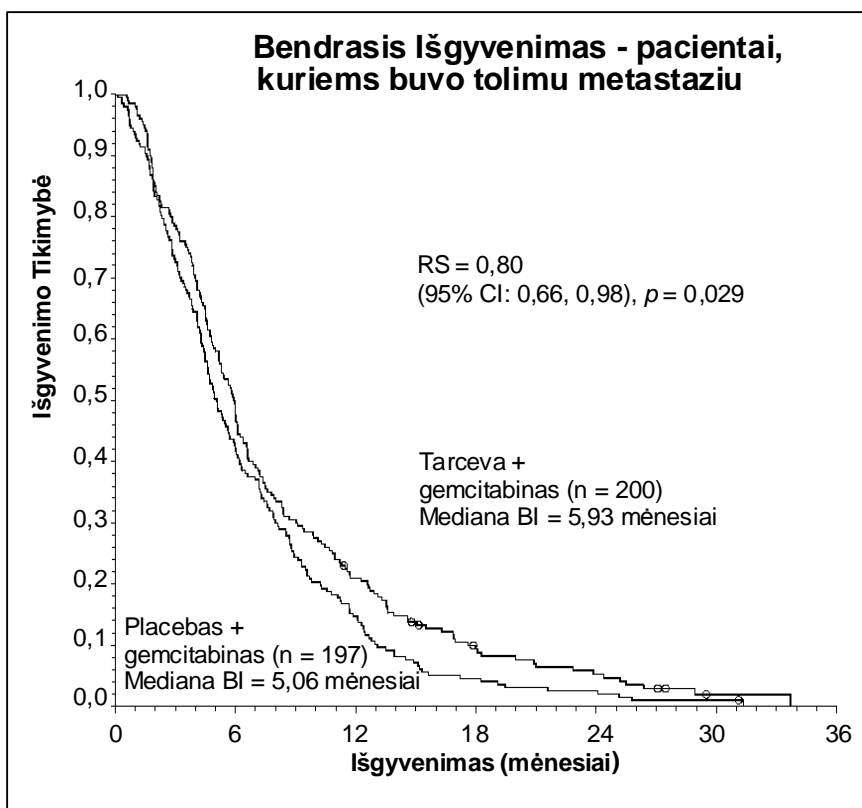
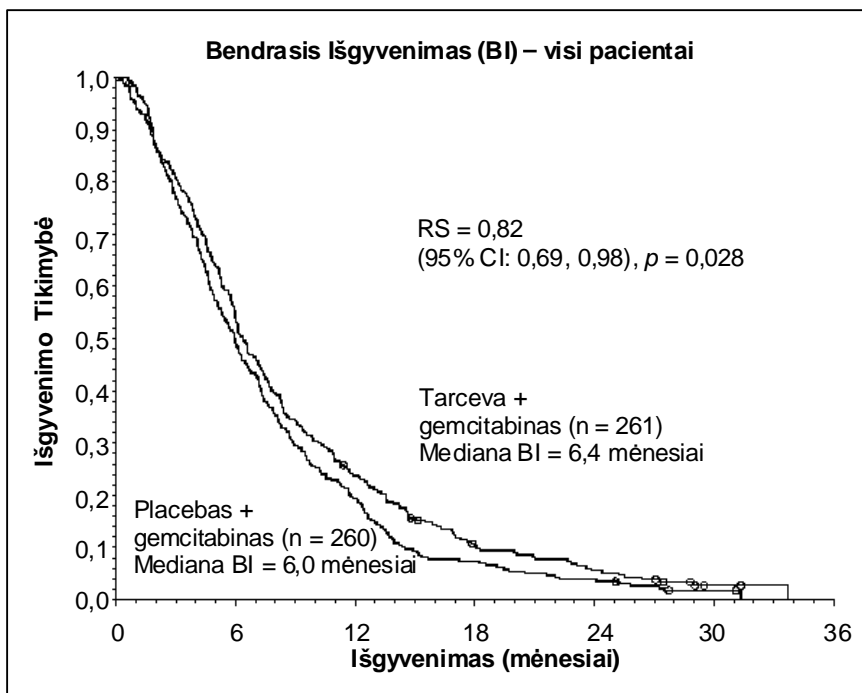
Tarceva, vartojamo kartu su gemcitabinu, kaip pagrindinio gydymo veiksmingumas ir saugumas vertintas pagal ligonių, sergančių vietoje progresavusiu, neįmanomu pašalinti arba metastaziniu kasos vėžiu, randomizuoto, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo tyrimo rezultatus. Atsitiktinės atrankos būdu pacientai buvo suskirstyti į gydymo Tarceva arba placebo grupes; preparatai vartoti kartą per parą nepertraukiamai kartu su gemcitabinu į veną (po 1000 mg/m² pirmojo 8 savaitių ciklo 1-ąją, 8-ąją, 15-ąją, 22-ąją, 29-ąją, 36-ąją ir 43-ąją dienomis, antrojo ir vėlesnių 4 savaitių ciklų 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją dienomis; patvirtintą dozę ir kasos vėžio gydymo schemą žr. gemcitabino PCS). Tarceva arba placebo buvo geriami kartą per parą iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio. Pagrindinis baigties vertinimo matas buvo bendrasis išgyvenimas.

Abiejų gydymo grupių (po 100 mg Tarceva su gemcitabinu arba placebo su gemcitabinu) ligonių pradiniai demografiniai ir ligos ypatybių duomenys buvo panašūs, išskyrus tai, kad erlotinibo/gemcitabino grupėje buvo šiek tiek daugiau moterų, palyginti su placebo/gemcitabino grupe:

Pradiniai duomenys	Tarceva	Placebas
Moterys	51 %	44 %
Pradinė pajėgumo būklė (PB) pagal ECOG = 0	31 %	32 %
Pradinė pajėgumo būklė (PB) pagal ECOG = 1	51 %	51 %
Pradinė pajėgumo būklė (PB) pagal ECOG = 2	17 %	17 %
Metastazinė liga	77 %	76 %

Buvo vertinamas ketinimo gydyti populiacijos išgyvenimas pagal tolesnio išgyvenimo stebėjimo duomenis. Rezultatai pateikiami toliau lentelėje (metastazinės ir vietoje progresavusios ligos grupių duomenys pateikiami pagal žvalgomąją pograpių analizę).

Baigtis	Tarceva (mėn.)	Placebas (mėn.)	Δ (mėn.)	Δ PI	RS	RS PI	p reikšmė
Visi tiriamieji							
Bendrojo išgyvenimo mediana	6,4	6,0	0,41	-0,54–1,64	0,82	0,69–0,98	0,028
Bendrojo išgyvenimo vidurkis	8,8	7,6	1,16	-0,05–2,34			
Metastazinė liga							
Bendrojo išgyvenimo mediana	5,9	5,1	0,87	-0,26–1,56	0,80	0,66–0,98	0,029
Bendrojo išgyvenimo vidurkis	8,1	6,7	1,43	0,17–2,66			
Vietoje išplitusi liga							
Bendrojo išgyvenimo mediana	8,5	8,2	0,36	-2,43–2,96	0,93	0,65–1,35	0,713
Bendrojo išgyvenimo vidurkis	10,7	10,5	0,19	-2,43–2,69			



Po to atliktos analizės duomenimis, ligoniams, kurių klinikinė būklė tyrimo pradžioje buvo palanki (mažesnis skausmas, gera gyvenimo kokybė ir gera PB), gydymas Tarceva gali būti naudingesnis. Šį naudingumą daugiausia lemia mažas skausmo intensyvumo balas.

Po to atliktos analizės duomenimis, Tarceva gydomų ligonių, kuriems atsirado bėrimas, bendrasis išgyvenimas (BI) buvo ilgesnis, palyginti su tais, kuriems bėrimo neatsirado (BI mediana atitinkamai 7,2 ir 5 mėnesiai, RS – 0,61).

90 % Tarceva gydomų ligonių per pirmąsias 44 dienas atsirado bėrimas. Laiko iki išbėrimo mediana buvo 10 dienų.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbacija: Išgėrus erlotinibo didžiausioji koncentracija plazmoje susidaro praėjus maždaug 4 valandoms. Sveikų savanorių tyrimo duomenimis, vaisto absoliutus biologinis prieinamumas yra 59 %. Maistas gali padidinti ekspoziciją išgertam vaistui.

Pasiskirstymas: Erlotinibo vidutinis tariamasis pasiskirstymo tūris yra 232 l; vaistas prisiskverbia į naviko audinius. Ištyrus 4 ligonius (3 sergančius nesmulkiašteliniu plaučių vėžiu ir 1 – gerklų vėžiu), kurie gėrė po 150 mg Tarceva per parą, devintą gydymo dieną chirurginiu būdu pašalintų navikų bandiniuose vidutinė erlotinibo koncentracija buvo 1185 ng/g naviko audinio. Tai atitinka vidutiniškai 63 % (nuo 5 % iki 161 %) didžiausios vaisto koncentracijos plazmoje pastoviosios koncentracijos laikotarpiu. Vidutinė pagrindinių veikliųjų metabolitų koncentracija buvo 160 ng/g naviko audinio; tai atitinka vidutiniškai 113 % (nuo 88 % iki 130 %) didžiausios vaisto koncentracijos plazmoje pastoviosios koncentracijos laikotarpiu. Jungimasis su plazmos baltymais – maždaug 95 %; erlotinibas jungiasi su serumo albuminu ir alfa-1 rūgščiuoju glikoproteinu (ARG).

Metabolizmas: Žmogaus kepenyse erlotinibą metabolizuoja kepenų citochromai, daugiausia CYP3A4, mažiau CYP1A2. Erlotinibo metabolinis klirensas gali priklausyti ir nuo jo metabolizmo ne kepenyse: nuo CYP3A4 – žarnyne, nuo CYP1A1 – plaučiuose ir nuo 1B1 – navikiniame audinyje.

Ištirti trys pagrindiniai metabolizmo būdai: 1) vienos ar kitos arba abiejų šoninių grandinių O-demetilimas, paskui oksidimas į karboksirūgštis; 2) acetileninės dalies oksidimas, paskui hidrolizė į arilkarboksirūgštį; 3) fenilacetileno grandinės aromatinis hidroksilinimas. Neklinikinių *in vitro* ir navikų modelių *in vivo* tyrimų duomenimis, pirminių erlotinibo metabolitų OSI-420 ir OSI-413, susidarantių po vienos ar kitos šoninės grandinės O-demetilimo, veiklumas panašus į erlotinibo. Jų koncentracija plazmoje yra <10 % erlotinibo koncentracijos, o farmakokinetika panaši į erlotinibo.

Eliminacija: Daugiausia erlotinibo metabolitų pavidalu pasišalina su išmatomis (>90 %); per inkstus išsiskiria tik nedidelė dalis (maždaug 9 %) išgertos dozės. Nepakitusios medžiagos pasišalina mažiau negu 2 % išgertos dozės. Populiacinė farmakokinetikos analizė, atlikta ištyrus 591 ligonį, vartojusius tik Tarceva, parodė, kad vidutinis vaisto klirensas yra 4,47 l/val., o vidutinis pusinės eliminacijos periodas – 36,2 valandos. Taigi pastovioji koncentracija plazmoje turėtų susidaryti maždaug po 7–8 dienų.

Farmakokinetika įvairių ligonių grupių organizme:

Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, nepastebėta kliniškai svarbaus apskaičiuotojo klirenso ir ligonių amžiaus, kūno svorio, lyties ir etninės priklausomybės ryšio. Veiksniai, su kuriais erlotinibo farmakokinetika koreliuoja, yra bendrojo bilirubino, ARG koncentracija serume ir rūkymas. Padidėjusi bendrojo bilirubino ir ARG koncentracija serume susijusi su mažesniu erlotinibo klirensu. Neaišku, ar šie skirtumai kliniškai svarbūs. Rūkymas susijęs su greitesniu klirensu. Tai patvirtinta tiriant farmakokinetiką nerūkančių ir cigaretes rūkančių sveikų savanorių, išgėrusių vienkartinę 150 mg erlotinibo dozę, organizme. Nerūkančių asmenų serume C_{max} geometrinis vidurkis buvo 1056 ng/ml, rūkančių – 689 ng/ml, o vidutinis koncentracijos rūkančių ir nerūkančių asmenų serume santykis buvo 65,2 % (95 % PI: 44,3–95,9 %, $p = 0,031$). Nerūkančių asmenų organizme AUC_{0-inf} geometrinis vidurkis buvo 18726 ng·h/ml, rūkančių – 6718 ng·h/ml, o vidutinis santykis – 35,9 % (95 % PI: 23,7–54,3, $p = 0,0001$). Nerūkančių asmenų organizme C_{24h} geometrinis vidurkis buvo 288 ng/ml, rūkančių – 34,8 ng/ml, o vidutinis santykis – 12,1 % (95 % PI: 4,82–30,2, $p = 0,0001$).

Atliekant pagrindinį III fazės NSLPV gydymo tyrimą, erlotinibo nusistovėjus apykaitai mažiausioji koncentracija rūkančių asmenų plazmoje buvo 0,65 µg/ml ($n=16$); tai apytikriai perpus mažiau negu anksčiau rūkusių arba niekada nerūkusių pacientų plazmoje (1,28 µg/ml, $n=108$). Šis poveikis buvo susijęs su 24 % padidėjusiu menamuoju erlotinibo plazmos klirensu. Atliekant I fazės dozės didinimo NSLPV sergantiems rūkantiems pacientams tyrimą, farmakokinetine analize nusistovėjus koncentracijai nustatytas proporcingas dozei ekspozicijos erlotinibui padidėjimas, kai Tarceva dozė buvo padidinta nuo 150 mg iki didžiausios toleruojamos 300 mg dozės. Vartojant 300 mg dozę,

nusistovėjus apykaitai mažiausioji koncentracija rūkančių ligonių plazmoje šiame tyrime buvo 1,22 µg/ml (n=17).

Atsižvelgiant į farmakokinetikos tyrimų duomenis, Tarceva gydomiems ligoniams patartina mesti rūkyti, nes rūkant vaisto koncentracija plazmoje gali būti mažesnė.

Populiacinės farmakokinetikos tyrimo duomenimis opioidai maždaug 11 % didina ekspoziciją vaistui.

Atlikta antra populiacinės farmakokinetikos analizė; imti 204 vėžiu sergančių ligonių, gydytų erlotinibu kartu su gemcitabinu, erlotinibo tyrimo duomenys. Ši analizė parodė, kad kovariantai, veikiantys erlotinibo klirensą atliekant kasos tyrimą, buvo labai panašūs į tuos, kurie pastebėti atliekant ankstesnę vienintelio vaisto farmakokinetikos analizę. Jokio naujo kovariantiško poveikio nenustatyta. Gemcitabino vartojimas kartu su erlotinibu pastarojo plazmos klirensu neveikė.

Farmakokinetika vaikų ir senyvų žmonių organizme specialiai netirta.

Kepenų sutrikimas: Erlotinibas daugiausia pasišalina per kepenis. Standžiaisiais navikais sergančių ligonių, kurių kepenų funkcija vidutiniškai sutrikusi (Child-Pugh 7–9 laipsnio), erlotinibo AUC_{0-t} ir C_{max} geometriniai vidurkiai buvo atitinkamai 27 000 ng·val./ml ir 805 ng/ml, palyginti su 29 300 ng·val./ml ir 1090 ng/ml tų ligonių, kurių kepenų funkcija buvo pakankama, įskaitant ligonius, sergančius pirminiu kepenų vėžiu ar kepenų metastazėmis. Nors ligonių, kurių kepenų funkcija vidutiniškai sutrikusi, C_{max} statistiškai reikšmingai mažesnė, šis skirtumas nelaikomas kliniškai svarbiu. Duomenų apie sunkaus kepenų veiklos sutrikimo įtaką erlotinibo farmakokinetikai nėra. Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija serume yra susijusi su lėtesniu erlotinibo klirensu.

Inkstų sutrikimas: Nedaug erlotinibo ir jo metabolitų išsiskiria per inkstus, nes mažiau kaip 9 % jo vienkartinės dozės pasišalina su šlapimu. Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, kliniškai svarbaus erlotinibo klirensu ir kreatinino klirensu ryšio nepastebėta, tačiau ligonių, kurių kreatinino klirensas < 15 ml/min., tyrimo duomenų nėra.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Pastebėtas vaisto lėtinio dozavimo poveikis bent vienos rūšies gyvūnų akių ragenai (atrofija, išopėjimas), odai (folikulų degeneracija ir uždegimas, paraudimas, alopecija), kiaušidėms (atrofija), kepenims (kepenų nekrozė), inkstams (inkstų spenelių nekrozė ir kanalėlių išsiplėtimas) ir virškinimo traktui (sulėtėjęs maisto pasišalinimas iš skrandžio ir viduriavimas). Mažėjo eritrocitų rodmenys, daugėjo leukocitų, ypač neutrofilų. Su gydymu buvo susijęs ALT, AST ir bilirubino koncentracijos padidėjimas. Šie pokyčiai pastebėti nuo ekspozicijų, gerokai mažesnių už kliniines.

Atsižvelgiant į erlotinibo veikimo būdą, šis vaistas gali veikti teratogeniškai. Toksinio poveikio žiurkių ir triušių dauginimosi funkcijai tyrimų duomenimis, erlotinibo dozės, artimos didžiausioms toleruojamoms dozėms, ir (arba) motininiam gyvūnams toksinės dozės veikė reprodukciją (pasireiškė embriotoksinis poveikis žiurkėms, triušių gemalų rezorbcija ir toksinis poveikis vaisiams) bei raidą (lėtėjo žiurkiukų augimas, mažėjo išgyvenimas), tačiau teratogeninio poveikio ir poveikio vaisingumui nepastebėta. Aprašytasis poveikis pasireiškė nuo ekspozicijų, artimų klinikinėms.

Erlotinibo genotoksinio poveikio tyrimo duomenys neigiami. Kancerogeninio poveikio tyrimų neatlikta.

Žiurkes apšvitinus UV spinduliais, pastebėta silpna fototoksinė odos reakcija.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tablečių šerdis:

Laktozė monohidratas

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)

Karboksimetilkraakmo A natrio druska

Natrio laurilsulfatas

Magnio stearatas (E470 b)

Tablečių dangalo:

Hidroksipropilceliuliozė (E463)

Titano dioksidas (E171)

Makrogolis

Hipromeliozė (E464)

Pilkųjų spaudo dažų:

Šelakas (E904)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Juodasis geležies oksidas (E172)

Titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Aliuminio folija sandarintos PVC lizdinės plokštelės po 30 tablečių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Jungtinė Karalystė

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

EU/1/05/311/002

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

2005 m. rugsėjo 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tarceva 150 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Tarceva 150 mg

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg erlotinibo (erlotinibo hidrochlorido pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengtos tabletės

Baltos arba gelsvos apvalios abipus išgaubtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra rudas užrašas „Tarceva 150“ ir emblema.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys (NSLPV):

Tarceva vartojamas kaip monoterapija palaikomajam gydymui pacientams, sergantiems vietiškai išplitusiu arba metastazavusiu nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu, kurių liga stabilizavosi po 4 standartinės pirmos eilės, platinos preparatais pagrįstos chemoterapijos kursų.

Be to, Tarceva vartojamas pirminiam išplitusiam arba metastazavusiam nesmulkialąsteliniam plaučių vėžiui gydyti po bent vieno ankstesnio nesėkmingo chemoterapijos kurso.

Skiriant Tarceva reikia atsižvelgti į veiksnius, susijusius su ilgesniu išgyvenimu.

Gydant pacientus, kurių navikuose EGFR ekspresija nepasireiškė, palankaus poveikio išgyvenimui ar kitokio kliniškai reikšmingo poveikio nepastebėta (žr. 5.1 skyrių).

Kasos vėžys:

Tarceva kartu su gemcitabinu vartojamas metastazavusiam kasos vėžiui gydyti.

Skiriant Tarceva, reikia atsižvelgti į veiksnius, susijusius su ilgesniu išgyvenimu (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Gydant pacientus, sergančius vietoje progresavusia liga, jokio teigiamo poveikio išgyvenimui nenustatyta.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Tarceva turi kontroliuoti gydytojas, turintis vėžio gydymo patirties.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys:

Rekomenduojamoji Tarceva paros dozė yra 150 mg, geriama bent valanda prieš valgį arba dvi valandos po valgio.

Kasos vėžys:

Rekomenduojamoji Tarceva paros dozė yra 100 mg, geriama bent valanda prieš valgį arba dvi valandos po valgio kartu su gemcitabinu (žr. indikacijas gydyti kasos vėžį gemcitabino preparato charakteristikų santraukoje).

Jeigu per pirmąsias 4 – 8 gydymo savaites lignonio neišberia, reikia iš naujo spręsti apie tolesnį gydymą Tarceva (žr. 5.1 skyrių).

Jeigu reikia keisti dozę, ją mažinti laipsniškai po 50 mg (žr. 4.4 skyrių).

Gaminamos 25 mg, 100 mg ir 150 mg Tarceva tabletės.

Dozę gali reikėti mažinti kartu vartojant CYP3A4 substratus ir modulatorius (žr. 4.5 skyrių).

Kepenų veiklos sutrikimas: Erlotinibas išsiskiria iš organizmo vykstant jo metabolizmui kepenyse ir ekskrecijai su tulžimi. Nors lignonų, kurių kepenų funkcija vidutiniškai sutrikusi (Child-Pugh 7–9 laipsnio), ekspozicija erlotinibui panaši, kaip ir esant pakankamai kepenų funkcijai, skirti Tarceva lignonams, kurių kepenų veikla sutrikusi, reikia atsargiai. Jei pasireiškia sunki nepageidaujama reakcija, reikia spręsti, ar sumažinti Tarceva dozę, ar nutraukti gydymą. Lignonų, kurių kepenų veikla labai sutrikusi (AST/SGOT ir ALT/SGPT > 5 x VNR), gydymo erlotinibu saugumas ir veiksmingumas netirtas. Vartoti Tarceva, kai kepenų veikla labai sutrikusi, nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų veiklos sutrikimas: Lignonų, kurių inkstų veikla sutrikusi (kreatinino koncentracija serume >1,5 karto didesnė už normalią), gydymo erlotinibu saugumas ir veiksmingumas netirtas. Atsižvelgiant į farmakokinetikos duomenis, lignonams, kurių inkstų veikla truputį ar vidutiniškai sutrikusi, dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Lignonams, kurių inkstų veikla labai sutrikusi, vartoti Tarceva nerekomenduojama.

Vaikų gydymas: Lignonų, jaunesnių kaip 18 metų, gydymo erlotinibu saugumas ir veiksmingumas netirtas. Gydyti Tarceva vaikus nerekomenduojama.

Rūkantys asmenys. Nustatyta, kad cigarečių rūkymas sumažina ekspoziciją erlotinibui 50–60 %. Didžiausia toleruojama Tarceva dozė cigaretėms rūkantiems NSLPV sergantiems pacientams buvo 300 mg. Lignonams, kurie toliau rūko cigaretes, dozės, didesnės už pradinę rekomenduojamąją, efektyvumas ir ilgalaikis saugumas nenustatytas (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius). Todėl rūkantiems asmenims reikia patarti mesti rūkyti, nes erlotinibo koncentracija rūkančiųjų plazmoje, palyginti su nerūkančiųjų, yra mažesnė.

4.3 Kontraindikacijos

Labai padidėjęs jautrumas erlotinibui ar bet kuriai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Stiprūs CYP3A4 induktoriai gali sumažinti erlotinibo veiksmingumą, o stiprūs CYP3A4 inhibitoriai padidinti jo toksiškumą. Reikia vengti vartoti erlotinibą kartu su šios rūšies vaistais (žr. 4.5 skyrių). Rūkantiems lignonams reikia patarti mesti rūkyti, nes rūkančiųjų asmenų plazmoje erlotinibo koncentracija būna sumažėjusi, palyginti su nerūkančiais sveikais asmenimis. Sumažėjimo laipsnis, atrodo, yra kliniškai svarbus (žr. 4.5 skyrių).

Gydant Tarceva lignonius, sergančius nesmulkiająstelineiu plaučių vėžiu (NSLPV), kasos vėžiu arba kitais išplitusiais standžiaisiais navikais, nedažnai pasitaiko į intersticinę plaučių ligą (IPL) panašių atvejų, nuo kurių kartais lignonai miršta. Atliekant pagrindinį NSLPV tyrimą BR.21, į IPL panašios ligos atvejų dažnumas (0,8 %) buvo toks pat tiek gydant placebo, tiek Tarceva. Tiriant kasos vėžio gydymą Tarceva ir gemcitabino deriniu, panašios į IPL ligos dažnumas Tarceva ir gemcitabino grupėje buvo 2,5 %, o gydytų placebo ir gemcitabino grupėje – 0,4 %. Visų tyrimų duomenimis (įskaitant nekontroliuojamus tyrimus, taip pat gydymo Tarceva ir kitais chemoterapiniais vaistais tyrimus), bendrasis Tarceva gydomų lignonų sergamumas IPL yra apie 0,6 %, o gydomų placebo – 0,2 %. Lignonams, kuriems įtariama į IPL panaši liga, buvo diagnozuojamas pneumonitas, spindulinis

pneumonitas, padidėjusio jautrumo pneumonitas, intersticinė pneumonija, intersticinė plaučių liga, obliteruojantis bronchiolitas, plaučių fibrozė, ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas (ŪKSS), alveolitas ir plaučių infiltracija. Simptomai prasidėjo nuo kelių dienų iki kelių mėnesių nuo gydymo Tarceva pradžios. Dažnai tai buvo susiję su trikdančiais būklę arba skatinančiais ligos pasireiškimą veiksniais, pavyzdžiui, vienalaikė arba ankstesnė chemoterapija, ankstesnė radioterapija, esama parenchimine plaučių liga, metastazine plaučių liga arba plaučių infekcija.

Pasireiškus naujiems ūmiams ir (arba) progresuojantiems neaiškios kilmės plaučių ligos simptomams, pavyzdžiui, dusuliui, kosuliui ir karščiavimui, reikia liautis gydyti Tarceva, kol bus atliekami diagnostiniai tyrimai. Ligonius, gydomus vienu metu erlotinibu ir gemcitabinu, reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia į IPL panašus toksinis poveikis. Diagnozavus IPL, Tarceva vartojimą būtina nutraukti ir imtis reikiamų gydymo priemonių (žr. 4.8 skyrių).

Apie 50 % Tarceva gydomų ligonių pradeda viduriuoti. Vidutinio sunkumo arba sunkų viduriavimą reikia gydyti, pvz., loperamidu. Kartais būtina sumažinti Tarceva dozę. Atliekant klinikinius tyrimus dozė buvo mažinama po 50 mg. Dozės mažinimas po 25 mg netirtas. Jeigu viduriavimas sunkus arba nesiliauja, ligonį pykina, jis netenka apetito, vemia ir pasireiškia dehidracija, gydymą Tarceva reikia nutraukti ir imtis reikiamų priemonių dehidracijai gydyti (žr. 4.8 skyrių). Gauta retų pranešimų apie hipokalemiją ir inkstų nepakankamumą (kartais mirtiną). Kai kuriais atvejais tai įvyko nuo sunkios dehidracijos, dėl viduriavimo, vėmimo ir (arba) anoreksijos, o kitų būklę sutrikdė kartu taikoma chemoterapija. Jei viduriavimas sunkesnis arba nesiliauja, arba sukelia dehidraciją, ypač ligoniams, kuriems yra sunkinančių rizikos veiksnių (gydymas kitais vaistais, kiti simptomai ar ligos arba kitos predisponuojančios būklės, įskaitant vyresnį amžių), gydymą Tarceva būtina nutraukti ir imtis reikiamų priemonių ligoniui intensyviai rehidruoti intraveniniu būdu. Be to, ligoniams, kuriems yra dehidracijos pavojus, reikia reguliariai tikrinti inkstų funkciją ir elektrolitų (įskaitant kalį) koncentraciją serume.

Gauta retų pranešimų apie kepenų nepakankamumą (kartais mirtiną) vartojant Tarceva. Sunkinantys veiksniai buvo esama kepenų liga arba gydymas hepatotoksinais vaistais. Tokiais atvejais reikia periodiškai tikrinti kepenų funkciją. Jei kepenų funkcijos sutrikimas yra sunkus, gydymą Tarceva reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių). Tarceva skirti pacientams, kurių kepenų veikla labai sutrikusi, nerekomenduojama.

Pacientams, vartojantiems Tarceva, yra didesnė nedažnai pasitaikančios virškinimo trakto perforacijos rizika. Didesnė perforacijos rizika yra pacientams, kurie kartu vartoja angiogenezę slopinančius vaistinius preparatus, kortikosteroidus, NVNU ir (arba) kuriems taikoma taksanais paremta chemoterapija, arba pacientams, kuriems anksčiau buvo pepsinis išopėjimas arba divertikulo liga. Pacientams, kuriems formuojasi virškinimo trakto perforacija, gydymą Tarceva reikia visai nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Buvo gauta pranešimų apie buliozinius, pūslineus ir eksfoliacinius odos pažeidimus, įskaitant labai retus atvejus, kurie vertė galvoti apie Stivenso-Džonsono sindromą/toksinę epidermio nekrolizę, dėl kurių kai kuriais atvejais pacientai mirė (žr. 4.8 skyrių). Jeigu pacientui atsiranda sunkių buliozinių, pūslineų arba eksfoliacinių odos pažeidimų, gydymas Tarceva turi būti laikinai arba visai nutraukiamas.

Buvo pranešta apie labai retus ragenos perforacijos arba išopėjimo atvejus Tarceva vartojimo metu. Kiti akių sutrikimai, įskaitant nenormalų blakstienų augimą, sausąjį keratokonjunktyvitą arba keratitą, kurie pastebėti gydymo Tarceva metu, taip pat yra ragenos perforacijos arba opėjimo rizikos veiksniai. Jeigu pacientams atsiranda ūmių akių sutrikimų arba pablogėja esami, pvz., akių skausmas, gydymas Tarceva turi būti laikinai arba visai nutraukiamas (žr. 4.8 skyrių).

Tabletėse yra laktozės, todėl šiuo vaistu negalima gydyti ligonių, sergančių retu paveldimu galaktozės netoleravimu, Lapp laktazės stoka arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Kai pH didesnis už 5, erlotinibo tirpumas sumažėja. Vaistai, keičiantys viršutinės virškinimo trakto dalies pH, pavyzdžiui, protonų siurblio inhibitoriai, H₂ antagonistai ir antacidiniai vaistai, gali keisti

erlotinibo tirpumą, taigi ir jo biologinį prieinamumą. Nelabai tikėtina, kad kartu su šiais vaistais vartojamo Tarceva dozės didinimas kompensuotų ekspozicijos sumažėjimą. Reikia vengti erlotinibą vartoti kartu su protonų siurblio inhibitoriais. Erlotinibo vartojimo su H₂ antagonistais ir antacidiniais vaistais poveikis nežinomas, tačiau tikriausiai sumažėtų biologinis prieinamumas. Taigi, šių derinių nereikia vartoti (žr. 4.5 skyrių). Jeigu manoma, kad gydant Tarceva antacidinius vaistus vartoti būtina, juos reikia gerti nemažiau kaip prieš 4 valandas iki kasdienės Tarceva dozės arba praėjus 2 valandoms po jos.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveika tirta tik suaugusiesiems.

In vitro erlotinibas yra stiprus CYP1A1 ir vidutinio stiprumo CYP3A4 bei CYP2C8 inhibitorius, taip pat stiprus UGT1A1 vykdomo gliukuronidinimo inhibitorius. Stiprus CYP1A1 slopinimo fiziologinė svarba nežinoma, nes CYP1A1 ekspresija žmogaus audiniuose labai maža.

Erlotinibą vartojant kartu su ciprofloksacinu, kuris yra vidutinio stiprumo CYP1A2 inhibitorius, ekspozicija erlotinibui [AUC] ryškiai padidėjo – 39 %, o statistiškai reikšmingo C_{max} pokyčio nebuvo. O štai ekspozicijos veikliajam metabolitui rodmenys padidėjo taip: AUC – apie 60 %, C_{max} – 48 %. Šio padidėjimo klinikinė reikšmė nenustatyta. Erlotinibą derinant su ciprofloksacinu arba stipriais CYP1A2 inhibitoriais (pvz., fluvoksaminu), reikia būti atsargiems. Jeigu atsiranda su erlotinibo vartojimu susijusių nepageidaujamų reiškinių, jo dozę galima sumažinti.

Ankstesnis ar vienalaikis gydymas Tarceva nekeičia tipinių CYP3A4 substratų midazolamo ir eritromicino klirensu, tačiau iki 24 % mažina geriamojo midazolamo biologinį prieinamumą. Kito klinikinio tyrimo duomenimis, erlotinibas neveikė kartu vartoto CYP3A4/2C8 substrato paklitakselio farmakokinetikos. Taigi, ryškaus poveikio kitų CYP3A4 substratų klirensui neturėtų būti.

Dėl gliukuronidinimo slopinimo gali pasireikšti sąveika su vaistiniais preparatais, kurie yra UGT1A1 substratai ir šalinami beveik vien šiuo būdu. Ligoniu, kurių organizme UGT1A1 ekspresija maža arba yra genetinis gliukuronidinimo sutrikimas (pvz., Gilbert liga), serume gali padidėti bilirubino koncentracija, todėl juos reikia gydyti atsargiai.

Žmogaus kepenyse erlotinibą metabolizuoja kepenų citochromai, daugiausia CYP3A4, mažiau – CYP1A2. Ne kepenyse CYP3A4 katalizuojama apykaita žarnyne, CYP1A1 katalizuojama apykaita plaučiuose ir CYP1B1 – navikų audiniuose taip pat gali prisidėti prie erlotinibo metabolinio klirensu. Gali pasireikšti erlotinibo sąveika su veikliosiomis medžiagomis, kurias metabolizuoja šie fermentai arba kurios yra šių fermentų inhibitoriai arba induktoriai.

Stiprus CYP3A4 aktyvumo inhibitoriai mažina erlotinibo apykaitą ir didina jo koncentraciją plazmoje. Atliekant klinikinį tyrimą, kartu su erlotinibu vartojamas ketokonazolas (geriamas po 200 mg dukart per parą 5 dienas), stipriai slopinantis CYP3A4, didino organizmo ekspoziciją erlotinibui (86 % AUC ir 69 % C_{max}). Taigi Tarceva reikia atsargiai vartoti su stipriais CYP3A4 inhibitoriais, pvz., azolo grupės vaistais nuo grybų (t. y. ketokonazolu, itraconazolu, vorikonazolu), proteazės inhibitoriais, eritromicinu arba klaritromicinu. Jeigu reikia, mažinama Tarceva dozė, ypač pasireiškus toksiniam poveikiui.

Stiprus CYP3A4 aktyvumo induktoriai didina erlotinibo metabolizmą ir labai mažina jo koncentraciją plazmoje. Atliekant klinikinį tyrimą, kartu su erlotinibu vartojamas rifampicinas (geriamas po 600 mg kartą per parą 7 dienas), stiprus CYP3A4 induktorius, 69 % sumažino vidutinę erlotinibo AUC. Pavartojus rifampicino kartu su vienkartinę 450 mg Tarceva doze, vidutinė ekspozicija erlotinibui (AUC) buvo 57,5 %, palyginti su ta, kuri būna po vienkartinės 150 mg Tarceva dozės, negydant rifampicinu. Taigi reikia vengti vartoti Tarceva kartu su CYP3A4 induktoriais. Jei reikia ligonį gydyti Tarceva kartu su stipriu CYP3A4 induktoriumi, pavyzdžiui, rifampicinu, reikia pabandyti padidinti dozę iki 300 mg, kartu dažnai tikrinant gydymo saugumą (įskaitant inkstų ir kepenų funkcijos bei elektrolitų koncentracijos serume tyrimą); jei gydymas gerai toleruojamas daugiau kaip 2 savaites,

galima bandyti padidinti dozę iki 450 mg ir dažnai tikrinti gydymo saugumą. Organizmo ekspozicija erlotinibui gali sumažėti vartojant ir kitus induktorius, pvz., fenitoiną, karbamazepiną, barbitūratų arba paprastąją jonažolę (*Hypericum perforatum*). Šias veikliąsias medžiagas vartoti su erlotinibu reikia atsargiai. Jei įmanoma, galbūt geriau pasirinkti kitą vaistą, kuris nėra stiprus CYP3A4 induktorius.

Atliekant klinikinius tyrimus, pastebėtas padidėjęs tarptautinis sunormintasis santykis (angl. *International Normalized Ratio* – INR) ir padidėjęs kraujavimas, įskaitant kraujavimą iš virškinimo trakto; kartais tai buvo susiję su varfarino (žr. 4.8 skyrių), kartais – su nesteroidinių vaistų nuo uždegimo vartojimu tuo pačiu metu. Ligoniams, vartojantiems varfariną arba kitus kumarinų grupės antikoagulantus, reikia reguliariai tirti protrombino laiką arba INR.

Farmakokinetinės sąveikos rūkančių ir nerūkančių sveikų savanorių organizme tyrimo duomenimis, rūkymas labai sumažino AUC_{inf} , C_{max} ir koncentraciją plazmoje po 24 valandų (atitinkamai 2,8, 1,5 ir 9 kartus) (žr. 5.2 skyrių). Todėl teberūkantiems ligoniams reikia patarti liautis rūkyti kiek galima anksčiau prieš pradėdant gydyti Tarceva, nes priešingu atveju sumažėja vaisto koncentracija plazmoje. Sumažėjusios ekspozicijos klinikinis poveikis formaliai netirtas, bet greičiausiai jis yra kliniškai svarbus.

Erlotinibas yra veikliosios medžiagos nešėjo P glikoproteino substratas. Kartu su erlotinibu vartojant Pgp inhibitorius, pvz., ciklosporiną ir verapamilį, gali pakisti erlotinibo pasiskirstymas ir (arba) pasišalinimas. Ar ši sąveika turi įtakos, pvz., toksiniam poveikiui CNS, nenustatyta. Gydyti tokiais deriniais reikia atsargiai.

Kai pH didesnis už 5, erlotinibo tirpumas sumažėja. Vaistai, keičiantys viršutinės virškinimo trakto dalies pH, gali keisti erlotinibo tirpumą, taigi ir jo biologinį prieinamumą. Erlotinibo vartojimas kartu su protonų siurblio inhibitoriumi (PSI) omeprazoliu sumažino ekspoziciją erlotinibui (AUC) ir didžiausią jo koncentraciją (C_{max}) atitinkamai 46 % ir 61 %. T_{max} ir pusinės eliminacijos laikas nekito. Tarceva vartojant kartu su 300 mg H2 receptorių antagonistu ranitidinu, ekspozicija erlotinibui (AUC) ir didžiausioji koncentracija (C_{max}) sumažėjo atitinkamai 33 % ir 54 %. Kartu su šiais vaistais vartojamo Tarceva dozės didinimas, greičiausiai, nekompensuoatų šio ekspozicijos sumažėjimo. Tačiau kai Tarceva buvo skiriamas 2 val. prieš arba 10 val. po ranitidino, vartojamo po 150 mg dukart per parą, ekspozicija erlotinibui (AUC) ir didžiausioji koncentracija (C_{max}) sumažėjo atitinkamai tik 15 % ir 17 %. Antacidinių vaistų poveikis erlotinibo absorbcijai netirtas, tačiau absorbcija gali sutrikti, taigi gali sumažėti jo koncentracija plazmoje. Išvada – reikia vengti vartoti erlotinibą kartu su protonų siurblio inhibitoriais. Jeigu manoma, kad gydant Tarceva antacidinius vaistus vartoti būtina, juos reikia gerti nemažiau kaip prieš 4 valandas iki kasdieninės Tarceva dozės arba praėjus 2 valandoms po jos. Jeigu tikslinga vartoti ranitidiną, vaistus reikia tinkamai išdėstyti, t. y. Tarceva vartoti bent 2 val. prieš arba 10 val. po ranitidino pavartojimo.

Atliekant Ib fazės tyrimą gemcitabinas reikšmingai neveikė erlotinibo farmakokinetikos, o erlotinibas reikšmingai neveikė gemcitabino farmakokinetikos.

Erlotinibas didina platinos koncentraciją. Atliekant klinikinį tyrimą, erlotinibo vartojimas kartu su karboplatina ir paklitakseliu 10,6 % padidino bendrąjį platinos AUC_{0-48} . Nors šis skirtumas statistiškai reikšmingas, manoma, kad klinikai jis nėra svarbus. Klinikinėje praktikoje gali būti kitų veiksmų, didinančių ekspoziciją karboplatinai, pavyzdžiui, inkstų nepakankamumas. Nei karboplatina, nei paklitakselis erlotinibo koncentracijos reikšmingai neveikė.

Erlotinibo koncentraciją gali padidinti kapecitabinas. Kai erlotinibas buvo vartojamas kartu su kapecitabinu, statistiškai reikšmingai padidėjo erlotinibo AUC ir iki patikimumo ribos padidėjo C_{max} , palyginti su šių rodiklių reikšmėmis atliekant kitą tyrimą, kuriame erlotinibas buvo vartojamas vienas. Kapecitabino farmakokinetikos erlotinibas reikšmingai neveikė.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Tyrimų apie erlotinibo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė šioji tokį toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Tarceva gydomoms vaisingoms moterims patartina vengti nėštumo. Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 2 savaites. Nėščios moterys gydytinos tik jei galima nauda moteriai didesnė už pavojų vaisiui.

Nežinoma, ar erlotinibo patenka į moters pieną. Atsižvelgiant į galimą žalingą poveikį kūdikiui, Tarceva gydomoms moterims patartina nežindyti.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas, tačiau erlotinibas netrikdo protinės veiklos.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Nesmulkiaūstelinis plaučių vėžys (kai skiriama Tarceva monoterapija)

Atsitiktinių imčių dvigubai aklu būdu atlikto klinikinio tyrimo metu (BR.21, kuriame Tarceva buvo skiriamas kaip antros eilės gydymas) dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos (NR) buvo bėrimas (75 %) ir viduriavimas (54 %). Dauguma jų buvo 1/2 sunkumo laipsnio ir nesunkiai pagydomos. 3/4 laipsnio bėrimas ir viduriavimas atsirado atitinkamai 9 % ir 6 % Tarceva gydytų ligonių; ir dėl vieno, ir dėl kito 1 % ligonių gydymą teko nutraukti. Dėl bėrimo ir viduriavimo atitinkamai 6 % ir 1 % ligonių reikėjo sumažinti dozę. Atliekant BR.21 tyrimą bėrimas prasidėdavo vidutiniškai po 8 dienų, o viduriavimas – po 12 dienų.

Apskritai, bėrimas pasireiškia kaip lengvas ar vidutinio sunkumo eriteminis ir papulopustulinis bėrimas, kuris gali išryškėti arba pablogėti saulės apšviestose vietose. Pacientams, kurie būna saulėje, galima patarti dėvėti nuo saulės saugančius drabužius ir (arba) naudoti nuo saulės poveikio apsaugančius (pvz., mineralų turinčius) preparatus.

Pagrindinio BR.21 tyrimo duomenimis, nepageidaujami reiškiniai, atsiradę dažniau (≥ 3 %) Tarceva gydomiems negu placebo grupės ligoniams ir ne mažiau kaip 10 % Tarceva grupės ligonių, įvertinti laipsniais pagal Nacionalinio vėžio instituto bendruosius toksiškumo kriterijus (NCI-CTC), pateikti 1 lentelėje.

1 lentelė. Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos (NR), pastebėtos atliekant BR.21 tyrimą

	Erlotinibas N = 485			Placebas N = 242		
	Bet kuris	3	4	Bet kuris	3	4
NCI-CTC laipsniai						
MedDRA siūlomi terminai	%	%	%	%	%	%
Iš viso ligonių, kuriems buvo NR	99	40	22	96	36	22
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>						
Infekcijos*	24	4	0	15	2	0
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>						
Anoreksija	52	8	1	38	5	<1
<i>Akių sutrikimai</i>						
Konjunktyvitas	12	<1	0	2	<1	0
Sausasis keratokonjunktyvitas	12	0	0	3	0	0

NCI-CTC laipsniai	Erlotinibas N = 485			Placebas N = 242		
	Bet kuris	3	4	Bet kuris	3	4
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpusienio sutrikimai</i>						
Dusulys	41	17	11	35	15	11
Kosulys	33	4	0	29	2	0
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>						
Viduriavimas**	54	6	<1	18	<1	0
Pykinimas	33	3	0	24	2	0
Vėmimas	23	2	<1	19	2	0
Stomatitas	17	<1	0	3	0	0
Pilvo skausmas	11	2	<1	7	1	<1
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>						
Bėrimas***	75	8	<1	17	0	0
Niežulys	13	<1	0	5	0	0
Sausa oda	12	0	0	4	0	0
<i>Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>						
Nuovargis	52	14	4	45	16	4

* Sunkios infekcijos (su neutropenija ar be jos) buvo pneumonija, sepsis ir celiulitas.

** Gali sukelti dehidraciją, hipokalemiją ir inkstų nepakankamumą.

*** Įskaitant akneiforminį dermatitą.

Kitame dvigubai aklu būdu atliktame, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuotame III fazės klinikiniame tyrime BO18192 (SATURN) Tarceva buvo skiriamas palaikomajam gydymui po pirmos eilės chemoterapijos. SATURN tyrime dalyvavo 889 pacientai, sirgę pažengusiu, atkritusiu arba metastazavusiu NSLPV ir jau gydyti pirmos eilės standartine chemoterapija platinos preparatų pagrindu; naujų signalų dėl vaistinio preparato saugumo nebuvo nustatyta.

Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos į vaistą, pasireiškusios pacientams, gydytiems Tarceva klinikinio tyrimo BO18192 metu, buvo bėrimas ir viduriavimas (bet kokio laipsnio, atitinkamai 49 % ir 20 %), dažniausiai I-II sunkumo laipsnio ir suvaldomos be papildomos intervencijos, III laipsnio bėrimas ar viduriavimas pasireiškė atitinkamai 6 % ir 2 % pacientų. IV laipsnio bėrimo ar viduriavimo nebuvo pastebėta. Gydymą Tarceva dėl bėrimo ar viduriavimo prireikė nutraukti atitinkamai 1 % ir < 1 % pacientų. Keisti dozavimą (vartojimą laikinai nutraukti ar sumažinti dozę) dėl bėrimo ar viduriavimo reikėjo atitinkamai 8,3 % ir 3 % pacientų.

Kasos vėžys (Tarceva vartotas kartu su gemcitabinu):

Pagrindinio tyrimo PA.3 metu dažniausios nepageidaujamos reakcijos gydant kasos vėžiu sergančius ligonius Tarceva po 100 mg kartu su gemcitabinu buvo nuovargis, bėrimas ir viduriavimas. Tarceva su gemcitabinu grupėje tiek 3/4 laipsnio bėrimas, tiek viduriavimas užregistruotas 5 % ligonių. Vidutinis laikas iki bėrimo ir viduriavimo pradžios buvo atitinkamai 10 ir 15 dienų. Dėl bėrimo dozę reikėjo sumažinti 2 % ligonių, tiek pat – ir dėl viduriavimo, o iki 1 % Tarceva ir gemcitabinu gydytų ligonių tyrimą teko nutraukti.

Nepageidaujami reiškiniai, pagrindinio tyrimo PA.3 metu dažniau ($\geq 3\%$) atsiradę Tarceva po 100 mg kartu su gemcitabinu gydytiems ligoniams, palyginti su placebo ir gemcitabino grupe, ir ne mažiau kaip 10 % Tarceva po 100 mg ir gemcitabinu gydytų ligonių grupėje, susumuoti 2 lentelėje pagal Nacionalinio vėžio instituto bendrojo toksiškumo kriterijus (NCI-CTC).

2 lentelė. Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos, užregistruotos atliekant PA.3 tyrimą (100 mg kontingentas)

	Erlotinibas N = 259			Placebas N = 256		
	Bet kuris	3	4	Bet kuris	3	4
NCI-CTC laipsniai						
MedDRA siūlomi terminai	%	%	%	%	%	%
Iš viso ligonių, kuriems buvo NR	99	48	22	97	48	16
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>						
Infekcijos*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>						
Svorio sumažėjimas	39	2	0	29	<1	0
<i>Psichikos sutrikimai</i>						
Depresija	19	2	0	14	<1	0
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>						
Galvos skausmas	15	<1	0	10	0	0
Neuropatija	13	1	<1	10	<1	0
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpusienio sutrikimai</i>						
Kosulys	16	0	0	11	0	0
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>						
Viduriavimas**	48	5	<1	36	2	0
Stomatitas	22	<1	0	12	0	0
Dispepsija	17	<1	0	13	<1	0
Meteorizmas	13	0	0	9	<1	0
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>						
Bėrimas***	69	5	0	30	1	0
Alopecija	14	0	0	11	0	0
<i>Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>						
Karščiavimas	36	3	0	30	4	0
Nuovargis	73	14	2	70	13	2
Sustingimas	12	0	0	9	0	0

*Sunkios infekcijos su neutropenija ar be jos buvo pneumonija, sepsis ir celiulitas.

** Gali sukelti dehidraciją, hipokalemiją ir inkstų nepakankamumą.

*** Įskaitant akneiforminį dermatitą.

Kiti stebėjimai

Tarceva saugumas tirtas su daugiau kaip 1200 ligonių, kurie buvo gydyti bent viena 150 mg Tarceva doze (be kitų vaistų) ir su daugiau kaip 300 ligonių, gydytų 100 mg arba 150 mg Tarceva doze kartu su gemcitabinu.

Nepageidaujamas poveikis pagal dažnumą skirstytas taip: labai dažnas (>1/10), dažnas (>1/100, <1/10), nedažnas (>1/1000, <1/100), retas (>1/10 000, <1/1000), labai retas (<1/10 000), įskaitant pavienius atvejus.

Šiems ligoniams, gydytiems vien Tarceva ir Tarceva kartu su chemoterapija, pastebėtos toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos.

Labai dažnos NR pateiktos 1 ir 2 lentelėse. Kitokio dažnumo NR surašytos toliau.

Virškinimo trakto sutrikimai:

Dažni: kraujavimas iš virškinimo trakto. Atliekant klinikinius tyrimus kartais tai buvo susiję su vaisto vartojimu kartu su varfarinu (žr. 4.5 skyrių) arba nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo.

Nedažni: virškinimo trakto perforacijos.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai:

Dažni: alopecija.

Dažni (atliekant PA.3 tyrimą): odos sausumas.

Dažni: paronichija.

Nedažni: padidėjęs plaukuotumas, antakių pokyčiai, trapūs, netvirtai nagai.

Nedažni: lengvos odos reakcijos, pvz., hiperpigmentacija.

Labai reti: atvejai, kai manoma, kad yra Stivenso-Džonsono sindromas/toksinė epidermio nekrolizė, dėl kurių kai kuriais atvejais pacientai mirė.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai:

Labai dažni (atliekant PA.3 tyrimą)

Dažni (atliekant BR.21 tyrimą): nenormalūs kepenų veiklos tyrimo rodmenys, įskaitant alaninaminotransferazės (ALT), aspartataminotransferazės (AST) ir bilirubino kiekio padidėjimą. Šie sutrikimai daugiausia buvo nesunkūs arba vidutinio sunkumo, trumpalaikiai arba susiję su kepenų metastazėmis.

Reti: gauta retų pranešimų apie kepenų nepakankamumą (įskaitant mirtiną) vartojant Tarceva. Trikdantys veiksniai buvo kepenų ligos arba viena laikis gydymas hepatotoksinais vaistais (žr. 4.4 skyrių).

Akių sutrikimai:

Dažni: keratitas.

Dažni: konjunktyvitas (atliekant PA.3 tyrimą).

Nedažni: blakstienų pokyčiai (įskaitant į vidų augančias blakstienas, pernelyg intensyvių blakstienų augimą ir storėjimą).

Labai reti: ragenos opėjimas ir perforacijos

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai:

Dažni: kraujavimas iš nosies.

Nedažni: sunki, kartais mirtina intersticinė plaučių liga (IPL) gydant Tarceva NSLPV arba kitus išplitusius standžiuosius navikus (žr. 4.4 skyrių).

4.9 Perdozavimas

Sveiki asmenys gerai toleravo vienkartinės geriamojo Tarceva dozės iki 1000 mg, o vėžiu sergantys – iki 1600 mg erlotinibo. Kartotines 200 mg dukart per parą vartojamas dozės sveiki asmenys jau po kelių dienų toleravo blogai. Šių tyrimų duomenimis, vartojant didesnes už rekomenduojamas dozes gali atsirasti sunkių nepageidaujamų reiškinių, pavyzdžiui, viduriavimas, bėrimas, galbūt padidėti kepenų aminotransferazių aktyvumas. Įtarus perdozavimą reikia liautis vartoti Tarceva ir pradėti gydyti simptomus mažinančiomis priemonėmis.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistai, ATC kodas – L01XE03.

Erlotinibas yra epidermio augimo faktoriaus receptoriaus, arba žmogaus epidermio augimo faktoriaus 1 tipo receptoriaus (EGFR kitas pavadinimas yra HER1) tirozinkinazės inhibitorius. Erlotinibas stipriai slopina EGFR fosforilinimą ląstelėse. EGFR ekspresija pasireiškia ant normalių ir vėžinių ląstelių paviršiaus. Tiriant neklinikiniais modeliais, EGFR fosfotirozino slopinimas sukelia ląstelių sąstingį ir (arba) žūtį.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys (Tarceva monoterapija)

Palaikomasis gydymas po pirmos eilės chemoterapijos

Palaikomojo gydymo Tarceva, skiriamo NSLPV gydyti po pirmos eilės chemoterapijos, saugumas ir veiksmingumas buvo įrodytas atsitiktinių imčių, dvigubai aklų būdu atliktu, placebo kontroliuotu klinikinio tyrimu (BO18192, SATURN). Šiame tyrime dalyvavo 889 pacientai, sirgę vietiškai pažengusiu arba metastazavusiu NSLPV, kuris po keturių chemoterapijos platinos preparatų pagrindu dubletų ciklą neprogresavo. Atsitiktine tvarka santykiu 1:1 suskirstyti pacientai buvo gydyti iki ligos progresavimo arba geriamąja Tarceva 150 mg doze vieną kartą per parą, arba placebo doze vieną kartą per parą. Pagrindiniai tyrimo tikslai buvo visų pacientų ir pacientų, kurių auglyje nustatyta EGFR IHC, išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP). Prieš pradėdant tyrimą demografiniai duomenys ir ligos charakteristikos tarp dviejų gydymo grupių buvo labai gerai subalansuotos. Pacientai, kurių ECOG PS buvo daugiau kaip 1 ar kurie sirgo reikšmingomis kepenų ar inkstų ligomis, į šį tyrimą nebuvo įtraukiami.

- Rezultatai visų ketintų gydyti (angl. ITT) populiacijoje

Pagrindinė visų pacientų (n = 889) IBLP analizė parodė, kad Tarceva grupėje IBLP rizikos santykis (RS), lyginant su placebo grupe, buvo 0,71 (95 % PI; nuo 0,62 iki 0,82; p < 0,0001). Tarceva gydytų grupėje IBLP vidutiniškai buvo 22,4 savaitės, placebo gavusių grupėje – 16,0 savaitė. IBLP rezultatai buvo patvirtinti nepriklausoma skenogramų apžvalga. Nenustatyta, kad erlotinibas pablogintų gyvenimo kokybę, lyginant su placebo.

Pagrindinę analizę papildanti pacientų, kurių auglyje nustatyta EGFR IHC, populiacijos (n = 621) IBLP analizė parodė, kad IBLP rizikos santykis buvo 0,69 (95 % PI; nuo 0,58 iki 0,82; p < 0,0001). Tarceva gydytų grupėje IBLP vidurkis buvo 22,8 savaitės (ribos nuo 0,1 iki 78,9 savaitės), o placebo gavusių grupėje - 16,2 savaitės (ribos nuo 0,1 iki 88,1 savaitės). Pacientų, kurių liga neprogresavo iki 6-ojo mėnesio, dalis Tarceva ir placebo vartojusių grupėse buvo atitinkamai 27 % ir 16 %.

Analizuojant antrąją vertinamąją baigtį bendrą išgyvenamumą, nustatyta, kad RS buvo 0,81 (95 % PI; nuo 0,70 iki 0,95; p = 0,0088). Tarceva vartojusių grupėje bendro išgyvenamumo mediana buvo 12,0 mėnesių, o placebo grupėje – 11,0 mėnesių.

Pacientams, kurių augliuose nustatyta EGFR aktyvinančių mutacijų, gydymo nauda buvo didžiausia (n = 49, IBLP RS = 0,10; 95 % PI, nuo 0,04 iki 0,25; p < 0,0001). Pacientams (n = 388), kurių augliuose nustatyta natūralaus tipo EGFR, IBLP RS buvo 0,78 (95 % PI; nuo 0,63 iki 0,96; p = 0,0185), o bendro išgyvenamumo RS buvo 0,77 (95 % PI; nuo 0,61 iki 0,97; p = 0,0243).

- Pacientai, kurių liga po chemoterapijos stabilizuojasi

Pacientų (n = 487), kurių liga išliko stabili, IBLP RS buvo 0,68 (95 % PI; nuo 0,56 iki 0,83; p < 0,0001; IBLP mediana buvo 12,1 savaitės Tarceva grupėje ir 11,3 savaitės placebo grupėje), o bendro išgyvenamumo RS buvo 0,72 (95 % PI; nuo 0,59 iki 0,89; p = 0,0019; kai bendro išgyvenamumo mediana buvo 11,9 mėnesio Tarceva grupėje ir 9,6 mėnesio placebo grupėje).

Gydymo poveikis bendram išgyvenamumui buvo tirtas skirtinguose pacientų, kurių ligaišliko stabili ir kurie vartojo Tarceva, pogrupiuose. Didelių kokybinių gydymo poveikio skirtumų tarp plokščių

ląstelių karcinoma sergančių pacientų (RS 0,67; 95 % PI 0,48-0,92) ir neplokščių ląstelių karcinoma sergančių pacientų (RS 0,76; 95 % PI 0,59-1,00) bei tarp pacientų, kurių augliuose nustatyta EGFR aktyvinančių mutacijų (RS 0,48, 95 % PI 0,14-1,62), ir tų, kurių augliuose tokių EGFR aktyvinančių mutacijų nerasta (RS 0,65, 95 % PI 0,48-0,87), pogrupių nenustatyta.

Gydymas Tarceva, kai mažiausiai viena ankstesnė chemoterapijos schema buvo neveiksminga

Antros eilės ir trečios eilės gydymo Tarceva veiksmingumas ir saugumas įrodytas atsitiktinės atrankos dvigubai koduotu placebo kontroliuojamu tyrimu (BR.21); tirtas 731 ligonis, sergantis vietoje išplitusiu arba metastaziniu NSLPV po nesėkmingo gydymo bent pagal vieną chemoterapijos schemą. Atsitiktiniu būdu santykiu 2:1 suskirstyti ligoniai buvo gydomi arba geriamuoju Tarceva po 150 mg, arba placebo kartą per parą. Galutiniai vertinimo rodikliai buvo bendrasis išgyvenimas, išgyvenimas be ligos progresavimo (IBLP), atsako dažnis, atsako trukmė, laikas iki plaučių vėžio simptomų (kosulio, dusulio, skausmo) sustiprėjimo ir saugumas. Pagrindinis galutinio vertinimo rodiklis buvo išgyvenimas.

Abiejų grupių ligonių demografiniai rodikliai gerai sutapo. Maždaug du trečdaliai ligonių buvo vyriškosios lyties, maždaug vieno trečdaliao pradinė ECOG pajėgumo būklė (PB) buvo 2, o 9 % – 3. Tarceva grupės 93 % ligonių ir placebo grupės 92 % ligonių anksčiau buvo gydyti pagal schemas, į kurių sudėtį įėjo platina, o atitinkamai 36 % ir 37 % buvo gydyti taksanu.

Tarceva grupės ligonių koreguotasis mirties rizikos santykis (RS), palyginti su placebo grupe, buvo 0,73 (95 % PI 0,60–0,87) ($p = 0,001$). Dvylika mėnesių išgyvenusių ligonių Tarceva grupėje buvo 31,2 %, o placebo grupėje – 21,5 %. Tarceva grupės ligonių vidutinis bendrasis išgyvenimas buvo lygus 6,7 mėnesio (95 % PI 5,5–7,8 mėnesio), palyginti su 4,7 mėnesio (95 % PI 4,1–6,3 mėnesio) placebo grupės ligonių išgyvenimu.

Tirtas poveikis įvairių ligonių pogrupių bendrajam išgyvenimui. Tarceva poveikis buvo panašus bendrajam išgyvenimui tiek tų ligonių, kurių pradinė pajėgumo būklė (ECOG) buvo 2–3 (RS = 0,77, PI 0,6–1,0), tiek tų, kurių ji buvo 0–1 (RS = 0,73, PI 0,6–0,9), tiek vyrų (RS = 0,76, PI 0,6–0,9), tiek moterų (RS = 0,80, PI 0,6–1,1), tiek < 65 metų ligonių (RS = 0,75, PI 0,6–0,9), tiek vyresnių (RS = 0,79, PI 0,6–1,0), tiek ligonių, anksčiau gydytų pagal vieną schemą (RS = 0,76, PI 0,6–1,0), tiek gydytų pagal daugiau schemų (RS = 0,75, PI 0,6–1,0), tiek baltaodžių (RS = 0,79, PI 0,6–1,0), tiek azijiečių (RS = 0,61, PI 0,4–1,0), tiek sergančiųjų adenokarcinoma (RS = 0,71, PI 0,6–0,9), tiek plokščialąsteline karcinoma (RS = 0,67, PI 0,5–0,9), tačiau nevienodai padidėjo ligonių, sergančių kitos histologinės formos vėžiu (RS = 1,04, PI 0,7–1,5), ligonių, kurių liga diagnozės nustatymo metu buvo IV stadijos (RS = 0,92, PI 0,7–1,2) arba < IV stadijos (RS = 0,65, PI 0,5–0,8). Ligonus, kurie niekada nerūkė, erlotinibas veikė daug geriau (išgyvenimo RS = 0,42, PI 0,28–0,64), palyginti su rūkančiais ar anksčiau rūkusių ligoniais (RS = 0,87, PI 0,71–1,05).

EGFR ekspresijos būklė buvo žinoma 45 % ligonių; kai navikuose EGFR ekspresija pasireiškė, mirties rizikos santykis buvo 0,68 (PI 0,49–0,94), o kai nepasireiškė, – 0,93 (PI 0,63–1,36) (tirta IHC metodu EGFR pharmDx rinkiniu; buvo laikoma, kad EGFR ekspresija nepasireiškė, kai dažėsi mažiau negu 10 % naviko ląstelių). Kitiems 55 % ligonių, kurių EGFR ekspresijos būklė liko nežinoma, rizikos santykis buvo 0,77 (PI 0,61–0,98).

Tarceva grupės ligonių vidutinis IBLP buvo 9,7 savaitės (95 % PI 8,4–12,4 savaitės), o placebo grupės ligonių – 8 savaitės (95 % PI 7,9–8,1 savaitės).

Objektyvus atsako dažnis pagal RECIST Tarceva grupėje buvo 8,9 % (95 % PI 6,4–12,0).

Pirmųjų 330 ligonių gydymo rezultatai vertinti tyrimo centre (atsako dažnis – 6,2 %), o 401 ligonio – pačių tyrėjų (atsako dažnis – 11,2 %).

Vidutinė atsako trukmė buvo 34,3 savaitės, ji svyravo nuo 9,7 iki 57,6 savaitės. Dalis ligonių, kuriems įvyko visiška remisija, dalinė remisija arba liga liko stabili, Tarceva grupėje buvo 44 %, o placebo grupėje, – 27,5 % ($p = 0,004$).

Teigiamas Tarceva poveikis pastebėtas ir išgyvenimui tų ligonių, kurių naviko objektyvaus atsako nebuvo (pagal RECIST). Tiek tų pacientų, kurių geriausias atsakas buvo ligos stabilumas, tiek tų, kurių liga progresavo, mirties rizikos santykis buvo 0,82 (95 % PI 0,68–0,99).

Tarceva reikšmingai ilgino laiką iki kosulio, dusulio ir skausmo sustiprėjimo, palyginti su placebo.

Kasos vėžys (atliekant tyrimą PA.3 Tarceva vartotas kartu su gemcitabinu):

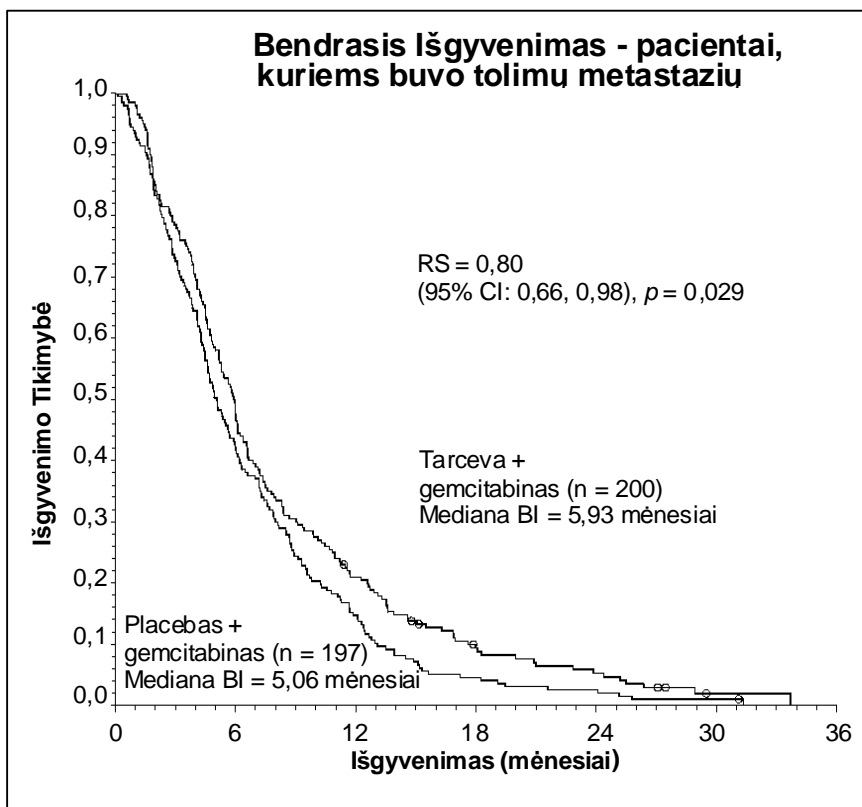
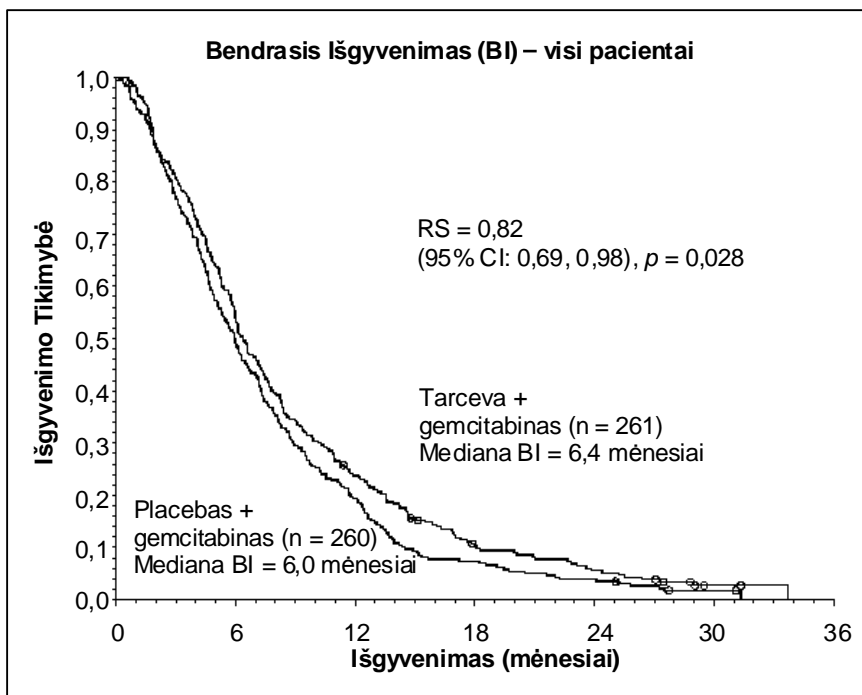
Tarceva, vartojamo kartu su gemcitabinu, kaip pagrindinio gydymo veiksmingumas ir saugumas vertintas pagal ligonių, sergančių vietoje progresavusiu, neįmanomu pašalinti arba metastaziniu kasos vėžiu, randomizuoto, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo tyrimo rezultatus. Atsitiktinės atrankos būdu pacientai buvo suskirstyti į gydymo Tarceva arba placebo grupes; preparatai vartoti kartą per parą nepertraukiamai kartu su gemcitabinu į veną (po 1000 mg/m² pirmojo 8 savaičių ciklo 1-ąją, 8-ąją, 15-ąją, 22-ąją, 29-ąją, 36-ąją ir 43-ąją dienomis, antrojo ir vėlesnių 4 savaičių ciklų 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją dienomis; patvirtintą dozę ir kasos vėžio gydymo schemą žr. gemcitabino PCS). Tarceva arba placebo buvo geriami kartą per parą iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio. Pagrindinis baigties vertinimo matas buvo bendrasis išgyvenimas.

Abiejų gydymo grupių (po 100 mg Tarceva su gemcitabinu arba placebo su gemcitabinu) ligonių pradiniai demografiniai ir ligos ypatybių duomenys buvo panašūs, išskyrus tai, kad erlotinibo/gemcitabino grupėje buvo šiek tiek daugiau moterų, palyginti su placebo/gemcitabino grupe:

Pradiniai duomenys	Tarceva	Placebas
Moterys	51 %	44 %
Pradinė pajėgumo būklė (PB) pagal ECOG = 0	31 %	32 %
Pradinė pajėgumo būklė (PB) pagal ECOG = 1	51 %	51 %
Pradinė pajėgumo būklė (PB) pagal ECOG = 2	17 %	17 %
Metastazinė liga	77 %	76 %

Buvo vertinamas ketinimo gydyti populiacijos išgyvenimas pagal tolesnio išgyvenimo stebėjimo duomenis. Rezultatai pateikiami toliau lentelėje (metastazinės ir vietoje progresavusios ligos grupių duomenys pateikiami pagal žvalgomąją pograpių analizę).

Baigtis	Tarceva (mėn.)	Placebas (mėn.)	Δ (mėn.)	Δ PI	RS	RS PI	p reikšmė
Visi tiriamieji							
Bendrojo išgyvenimo mediana	6,4	6,0	0,41	-0,54–1,64	0,82	0,69–0,98	0,028
Bendrojo išgyvenimo vidurkis	8,8	7,6	1,16	-0,05–2,34			
Metastazinė liga							
Bendrojo išgyvenimo mediana	5,9	5,1	0,87	-0,26–1,56	0,80	0,66–0,98	0,029
Bendrojo išgyvenimo vidurkis	8,1	6,7	1,43	0,17–2,66			
Vietoje išplitusi liga							
Bendrojo išgyvenimo mediana	8,5	8,2	0,36	-2,43–2,96	0,93	0,65–1,35	0,713
Bendrojo išgyvenimo vidurkis	10,7	10,5	0,19	-2,43–2,69			



Po to atliktos analizės duomenimis, ligoniams, kurių klinikinė būklė tyrimo pradžioje buvo palanki (mažesnis skausmas, gera gyvenimo kokybė ir gera PB), gydymas Tarceva gali būti naudingesnis. Šį naudingumą daugiausia lemia mažas skausmo intensyvumo balas.

Po to atliktos analizės duomenimis, Tarceva gydomų ligonių, kuriems atsirado bėrimas, bendrasis išgyvenimas (BI) buvo ilgesnis, palyginti su tais, kuriems bėrimo neatsirado (BI mediana atitinkamai 7,2 ir 5 mėnesiai, RS – 0,61).

90 % Tarceva gydomų ligonių per pirmąsias 44 dienas atsirado bėrimas. Laiko iki išbėrimo mediana buvo 10 dienų.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija: Išgėrus erlotinibo didžiausioji koncentracija plazmoje susidaro praėjus maždaug 4 valandoms. Sveikų savanorių tyrimo duomenimis, vaisto absoliutus biologinis prieinamumas yra 59 %. Maistas gali padidinti ekspoziciją išgertam vaistui.

Pasiskirstymas: Erlotinibo vidutinis tariamasis pasiskirstymo tūris yra 232 l; vaistas prasiskverbia į naviko audinius. Ištyrus 4 ligonius (3 sergančius nesmulkiašteliniu plaučių vėžiu ir 1 – gerklų vėžiu), kurie gėrė po 150 mg Tarceva per parą, devintą gydymo dieną chirurginiu būdu pašalintų navikų bandiniuose vidutinė erlotinibo koncentracija buvo 1185 ng/g naviko audinio. Tai atitinka vidutiniškai 63 % (nuo 5 % iki 161 %) didžiausios vaisto koncentracijos plazmoje pastoviosios koncentracijos laikotarpiu. Vidutinė pagrindinių veikliųjų metabolitų koncentracija buvo 160 ng/g naviko audinio; tai atitinka vidutiniškai 113 % (nuo 88 % iki 130 %) didžiausios vaisto koncentracijos plazmoje pastoviosios koncentracijos laikotarpiu. Jungimasis su plazmos baltymais – maždaug 95 %; erlotinibas jungiasi su serumo albuminu ir alfa-1 rūgščiuoju glikoproteinu (ARG).

Metabolizmas: Žmogaus kepenyse erlotinibą metabolizuoja kepenų citochromai, daugiausia CYP3A4, mažiau CYP1A2. Erlotinibo metabolinis klirensas gali priklausyti ir nuo jo metabolizmo ne kepenyse: nuo CYP3A4 – žarnyne, nuo CYP1A1 – plaučiuose ir nuo 1B1 – navikiniame audinyje.

Ištirti trys pagrindiniai metabolizmo būdai: 1) vienos ar kitos arba abiejų šoninių grandinių O-demetilimas, paskui oksidimas į karboksirūgštis; 2) acetileninės dalies oksidimas, paskui hidrolizė į arilkarboksirūgštį; 3) fenilacetileno grandinės aromatinis hidroksilimas. Neklinikinių *in vitro* ir navikų modelių *in vivo* tyrimų duomenimis, pirminių erlotinibo metabolitų OSI-420 ir OSI-413, susidarantių po vienos ar kitos šoninės grandinės O-demetilimo, veiklumas panašus į erlotinibo. Jų koncentracija plazmoje yra <10 % erlotinibo koncentracijos, o farmakokinetika panaši į erlotinibo.

Eliminacija: Daugiausia erlotinibo metabolitų pavidalu pasišalina su išmatomis (>90 %); per inkstus išsiskiria tik nedidelė dalis (maždaug 9 %) išgertos dozės. Nepakitusios medžiagos pasišalina mažiau negu 2 % išgertos dozės. Populiacinė farmakokinetikos analizė, atlikta ištyrus 591 ligonį, vartojusių tik Tarceva, parodė, kad vidutinis vaisto klirensas yra 4,47 l/val., o vidutinis pusinės eliminacijos periodas – 36,2 valandos. Taigi pastovioji koncentracija plazmoje turėtų susidaryti maždaug po 7–8 dienų.

Farmakokinetika įvairių ligonių grupių organizme:

Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, nepastebėta kliniškai svarbaus apskaičiuotojo klirenso ir ligonių amžiaus, kūno svorio, lyties ir etninės priklausomybės ryšio. Veiksniai, su kuriais erlotinibo farmakokinetika koreliuoja, yra bendrojo bilirubino, ARG koncentracija serume ir rūkymas. Padidėjusi bendrojo bilirubino ir ARG koncentracija serume susijusi su mažesniu erlotinibo klirensu. Neaišku, ar šie skirtumai kliniškai svarbūs. Rūkymas susijęs su greitesniu klirensu. Tai patvirtinta tiriant farmakokinetiką nerūkančių ir cigaretės rūkančių sveikų savanorių, išgėrusių vienkartinę 150 mg erlotinibo dozę, organizme. Nerūkančių asmenų serume C_{max} geometrinis vidurkis buvo 1056 ng/ml, rūkančių – 689 ng/ml, o vidutinis koncentracijos rūkančių ir nerūkančių asmenų serume santykis buvo 65,2 % (95 % PI: 44,3–95,9 %, $p = 0,031$). Nerūkančių asmenų organizme AUC_{0-inf} geometrinis vidurkis buvo 18726 ng·h/ml, rūkančių – 6718 ng·h/ml, o vidutinis santykis – 35,9 % (95 % PI: 23,7–54,3, $p = 0,0001$). Nerūkančių asmenų organizme C_{24h} geometrinis vidurkis buvo 288 ng/ml, rūkančių – 34,8 ng/ml, o vidutinis santykis – 12,1 % (95 % PI: 4,82–30,2, $p = 0,0001$).

Atliekant pagrindinį III fazės NSLPV gydymo tyrimą, erlotinibo nusistovėjus apykaitai mažiausioji koncentracija rūkančių asmenų plazmoje buvo 0,65 µg/ml ($n=16$); tai apytikriai perpus mažiau negu anksčiau rūkusių arba niekada nerūkusių pacientų plazmoje (1,28 µg/ml, $n=108$). Šis poveikis buvo susijęs su 24 % padidėjusiu menamuoju erlotinibo plazmos klirensu. Atliekant I fazės dozės didinimo NSLPV sergantiems rūkantiems pacientams tyrimą, farmakokinetine analize nusistovėjus koncentracijai stadijoje nustatytas proporcingas dozei ekspozicijos erlotinibui padidėjimas, kai

Tarceva dozė buvo padidinta nuo 150 mg iki didžiausios toleruojamos 300 mg dozės. Vartojant 300 mg dozę, nusistovėjus apykaitai mažiausioji koncentracija rūkančių ligonių plazmoje šiame tyrime buvo 1,22 µg/ml (n=17).

Atsižvelgiant į farmakokinetikos tyrimų duomenis, Tarceva gydomiems ligoniams patartina mesti rūkyti, nes rūkant vaisto koncentracija plazmoje gali būti mažesnė.

Populiacinės farmakokinetikos tyrimo duomenimis opioidai maždaug 11 % didina ekspoziciją vaistui.

Atlikta antra populiacinės farmakokinetikos analizė; imti 204 vėžiu sergančių ligonių, gydytų erlotinibu kartu su gemcitabinu, erlotinibo tyrimo duomenys. Ši analizė parodė, kad kovariantai, veikiantys erlotinibo klirensą atliekant kasos tyrimą, buvo labai panašūs į tuos, kurie pastebėti atliekant ankstesnę vienintelio vaisto farmakokinetikos analizę. Jokio naujo kovariantiško poveikio nenustatyta. Gemcitabino vartojimas kartu su erlotinibu pastarojo plazmos klirensu neveikė.

Farmakokinetika vaikų ir senyvų žmonių organizme specialiai netirta.

Kepenų sutrikimas: Erlotinibas daugiausia pasišalina per kepenis. Standžiaisiais navikais sergančių ligonių, kurių kepenų funkcija vidutiniškai sutrikusi (Child-Pugh 7–9 laipsnio), erlotinibo AUC_{0-t} ir C_{max} geometriniai vidurkiai buvo atitinkamai 27 000 ng·val./ml ir 805 ng/ml, palyginti su 29 300 ng·val./ml ir 1090 ng/ml tų ligonių, kurių kepenų funkcija buvo pakankama, įskaitant ligonius, sergančius pirminiu kepenų vėžiu ar kepenų metastazėmis. Nors ligonių, kurių kepenų funkcija vidutiniškai sutrikusi, C_{max} statistiškai reikšmingai mažesnė, šis skirtumas nelaikomas kliniškai svarbiu. Duomenų apie sunkaus kepenų veiklos sutrikimo įtaką erlotinibo farmakokinetikai nėra. Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija serume yra susijusi su lėtesniu erlotinibo klirensu.

Inkstų sutrikimas: Nedaug erlotinibo ir jo metabolitų išsiskiria per inkstus, nes mažiau kaip 9 % jo vienkartinės dozės pasišalina su šlapimu. Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, kliniškai svarbaus erlotinibo klirenso ir kreatinino klirenso ryšio nepastebėta, tačiau ligonių, kurių kreatinino klirensas < 15 ml/min., tyrimo duomenų nėra.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Pastebėtas vaisto lėtinio dozavimo poveikis bent vienos rūšies gyvūnų akių ragenai (atrofija, išopėjimas), odai (folikulų degeneracija ir uždegimas, paraudimas, alopecija), kiaušidėms (atrofija), kepenims (kepenų nekrozė), inkstams (inkstų spenelių nekrozė ir kanalėlių išsiplėtimas) ir virškinimo traktui (sulėtėjęs maisto pasišalinimas iš skrandžio ir viduriavimas). Mažėjo eritrocitų rodmenys, daugėjo leukocitų, ypač neutrofilų. Su gydymu buvo susijęs ALT, AST ir bilirubino koncentracijos padidėjimas. Šie pokyčiai pastebėti nuo ekspozicijų, gerokai mažesnių už kliniines.

Atsižvelgiant į erlotinibo veikimo būdą, šis vaistas gali veikti teratogeniškai. Toksinio poveikio žiurkių ir triušių dauginimosi funkcijai tyrimų duomenimis, erlotinibo dozės, artimos didžiausioms toleruojamoms dozėms, ir (arba) motininiam gyvūnams toksinės dozės veikė reprodukciją (pasireiškė embriotoksinis poveikis žiurkėms, triušių gemalų rezorbcija ir toksinis poveikis vaisiams) bei raidą (lėtėjo žiurkiukų augimas, mažėjo išgyvenimas), tačiau teratogeninio poveikio ir poveikio vaisingumui nepastebėta. Aprašytasis poveikis pasireiškė nuo ekspozicijų, artimų klinikinėms.

Erlotinibo genotoksinio poveikio tyrimo duomenys neigiami. Kancerogeninio poveikio tyrimų neatlikta.

Žiurkes apšvitinus UV spinduliais, pastebėta silpna fototoksinė odos reakcija.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tablečių šerdis:

Laktozė monohidratas

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)

Karboksimetilkrakmolo A natrio druska

Natrio laurilsulfatas

Magnio stearatas (E470 b)

Tablečių dangalo:

Hidroksipropilceliuliozė (E463)

Titano dioksidas (E171)

Makrogolis

Hipromeliozė (E464)

Rudųjų spaudo dažų:

Šelakas (E904)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Aliuminio folija sandarintos PVC lizdinės plokštelės po 30 tablečių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Jungtinė Karalystė

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

EU/1/05/311/003

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

2005 m. rugsėjo 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

II PRIEDAS

- A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS**

A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS

• TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

Riboro išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

• SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Nebūtini.

• KITOS SĄLYGOS

Rizikos valdymo planas

RTT įsipareigoja atlikti tyrimus ir papildomą farmakologinio budrumo veiklą, nurodytą farmakologinio budrumo plane, kaip numatyta rizikos valdymo plano (RVP) 1.1 versijoje, pateiktoje Rinkodaros teisės modulyje 1.8.2. ir bet kokuose tolimesniuose RVP atnaujinimuose, suderintuose su Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetu (ŽVK).

Remiantis ŽVK gairėmis „Dėl žmonėms skirtų vaistinių preparatų Rizikos valdymo sistemų“, atnaujintas RVP turi būti pateiktas vienu metu su sekančiu vaistinio preparato periodiškai atnaujinamu saugumo protokolu (PASP).

Be to, atnaujintas RVP turi būti pateikiamas:

- Gavus duomenų, kurie gali įtakoti esamą saugumo specifikaciją, farmakologinio budrumo planą arba rizikos mažinimo veiklą.
- Per 60 dienų pasiekus svarbius farmakologinio budrumo arba riziką mažinančius veiklos etapus.
- Pareikalavus Europos vaistų agentūrai.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tarceva 25 mg plėvele dengtos tabletės
Erlotinibas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Vienoje tabletėje yra 25 mg erlotinibo (erlotinibo hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat yra laktozės monohidratas. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

EU/1/05/311/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

tarceva 25 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tarceva 25 mg plėvele dengtos tabletės
Erlotinibas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Roche Registration Ltd.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tarceva 100 mg plėvele dengtos tabletės
Erlotinibas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Vienoje tabletėje yra 100 mg erlotinibo (erlotinibo hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat yra laktozės monohidratas. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

EU/1/05/311/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

tarceva 100 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tarceva 100 mg plėvele dengtos tabletės
Erlotinibas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Roche Registration Ltd.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tarceva 150 mg plėvele dengtos tabletės
Erlotinibas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Vienoje tabletėje yra 150 mg erlotinibo (erlotinibo hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat yra laktozės monohidratas. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĒS TURĒTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĒS NUMERIS

EU/1/05/311/003

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

tarceva 150 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tarceva 150 mg plėvele dengtos tabletės
Erlotinibas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Roche Registration Ltd.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Tarceva 25 mg plėvele dengtos tabletės
Tarceva 100 mg plėvele dengtos tabletės
Tarceva 150 mg plėvele dengtos tabletės
Erlotinibas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra Tarceva ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Tarceva
3. Kaip vartoti Tarceva
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tarceva
6. Kita informacija

1. KAS YRA TARCEVA IR KAM JIS VARTOJAMAS

Tarceva yra vaistas, vartojamas vėžiui gydyti. Tarceva neleidžia pasireikšti baltymo, vadinamo epidermio augimo faktoriaus receptorių, veiklai. Kaip žinoma, šis baltymas padeda augti ir plisti vėžio ląstelėms.

Šis vaistas gali būti paskirtas Jums, jeigu Jūs sergate išplitusiu nesmulkiąsteliniu plaučių vėžiu. Jis gali būti paskirtas, jeigu Jūsų liga po pradinės chemoterapijos išlieka iš esmės nepakitusi arba jeigu ankstesnė chemoterapija Jūsų ligos nesustabdė.

Šis vaistas taip pat gali būti Jums paskirtas kartu su kitu, vadinamu gemcitabinu, jeigu Jūs sergate metastazavusiu kasos vėžiu.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT TARCEVA

Tarceva vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) erlotinibui arba bet kuriai pagalbinei Tarceva medžiagai.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- jeigu vartojate kitus vaistus (pvz., vaistus nuo grybelių sukeltų ligų, panašių į ketokonazolą, proteazių inhibitorius, eritromiciną, klaritromiciną, fenitoiną, karbamazepiną, barbitūratų, rifampiciną, ciprofloksaciną, omeprazolį, ranitidiną arba jonažolę), kurie gali padidinti arba sumažinti erlotinibo kiekį kraujyje. Kartais šie vaistai gali sumažinti Tarceva veiksmingumą arba sustiprinti šalutinį poveikį ir gydytojui gali tekti keisti gydymą. Kol vartojate Tarceva, gydytojas galbūt vengs Jus gydyti šiais vaistais;
- jeigu vartojate kraujo krešumą mažinančius vaistus (varfariną ar kitus kumarino darinius), nes Tarceva gali padidinti kraujavimo pavojų ir gydytojui teks reguliariai tirti Jūsų kraują.

Paskaitykite taip pat toliau „Kitų vaistų vartojimas“.

Pasakykite gydytojui:

- jeigu staiga pasidarė sunku kvėpuoti, kartu atsirado kosulys arba pakilo temperatūra, nes gydytojui galbūt reikės skirti Jums kitų vaistų, o gydymą Tarceva nutraukti;
- jeigu viduriuojate, nes gydytojui gali tekti Jus gydyti vaistais nuo viduriavimo (pavyzdžiui, loperamidu);
- nedelsdami, jeigu viduriavimas stiprus ar nesiliauja, jeigu Jus pykina, praradote apetitą arba vemiate, nes gydytojui gali tekti nutraukti gydymą Tarceva ir gydyti Jus lignonineje;
- jeigu atsirado stiprus pilvo skausmas, sunkus pūslinis odos bėrimas arba jos lupimasis, arba pasireiškė ūmus ar pablogėjęs esantis akių pažeidimas (pvz., akių skausmas). Jūsų gydytojui gali tekti laikinai arba visai gydymą Tarceva nutraukti.

Paskaitykite taip pat 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“.

Nežinoma, ar Tarceva veikia kitaip, kai kepenų arba inkstų funkcija nenormali. Jeigu kepenų arba inkstų liga sunki, gydyti šiuo vaistu nerekomenduojama.

Gydytojas Jus gydys atsargiai, jeigu Jūsų organizme sutrikęs gliukuronidinimas, pavyzdžiui, sergate Gilbert liga.

Jeigu vartojate Tarceva, patartina mesti rūkyti, nes rūkymas gali sumažinti vaisto koncentraciją kraujyje.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Tarceva vartojimas su maistu ir gėrimais

Nevartokite Tarceva valgydami.

Vaikų ir paauglių gydymas

Asmenų iki 18 metų gydymas Tarceva netirtas. Vaikų ir paauglių gydyti šiuo vaistu nerekomenduojama.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Kol vartojate Tarceva, venkite nėštumo. Jeigu galite pastoti, imkitės veiksmingų kontracepcijos priemonių visą gydymo laiką ir ne mažiau kaip 2 savaites po paskutinės šio vaisto tabletės.

Jeigu pastosite vartodama Tarceva, nedelsdama pasakykite gydytojui, kuris spręs, ar nutraukti gydymą.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu vartojate Tarceva, nežindykite kūdikio.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Galimas Tarceva poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas, tačiau labai neįtikėtina, kad gydymas trikdytų šį gebėjimą.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Tarceva medžiagas

Tarceva tabletėse yra cukraus - laktozės monohidrato. Jeigu gydytojas sakė, kad netoleruojate kai kurių cukraus rūšių, prieš vartodami Tarceva pasitarkite su gydytoju.

3. KAIP VARTOTI TARCEVA

Tarceva visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Tabletes reikia gerti bent valandą prieš valgį arba dvi valandas po valgio.

Jeigu sergate nesmulkiašteliniu plaučių vėžiu, įprastinė dozė yra viena Tarceva 150 mg tabletė per parą.

Jeigu sergate metastazavusiu kasos vėžiu, įprastinė dozė yra viena Tarceva 100 mg tabletė per parą. Tarceva vartojamas kartu su gemcitabinu.

Gydytojas gali keisti dozę po 50 mg. Skirtingam dozavimui gaminamos 25 mg, 100 mg ir 150 mg tabletės.

Pavartojus per didelę Tarceva dozę

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gali padidėti šalutinis poveikis, todėl gydytojas gali nutraukti gydymą.

Pamiršus pavartoti Tarceva

Jeigu praleidote vieną ar daugiau Tarceva dozių, kuo greičiau kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Tarceva

Svarbu vartoti Tarceva kiekvieną dieną tiek laiko, kiek gydytojas nurodė.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Tarceva, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Labai dažnas šalutinis poveikis (pasireiškiantis daugiau negu vienam iš 10 ligonių) yra bėrimas ir viduriavimas, taip pat niežulys, odos sausumas, plaukų slinkimas, akių dirginimas dėl konjunktyvito ar keratokonjunktyvito, apetito praradimas, svorio mažėjimas, šleikštulys, vėmimas, burnos dirginimas, skrandžio skausmas, blogas virškinimas, pilvo pūtimas, nuovargis, karščiavimas, sustingimas, pasunkėjęs kvėpavimas, kosulys, infekcija, galvos skausmas, pakitęs odos jautrumas arba galūnių tirpimas, depresija ir nenormalūs kepenų funkciją rodantys kraujo tyrimo rezultatai. Retais atvejais (mažiau negu 1 iš 1000 ligonių), sutriko kepenų veikla. Jeigu Jūsų kraujo tyrimas rodo sunkų kepenų veiklos sutrikimą, gydytojas gali nutraukti gydymą. Nuo nepalaujamo ir stipraus viduriavimo gali sumažėti kalio kiekis kraujyje ir sutrikti inkstų veikla, ypač jeigu tuo pat metu gydoma kitais chemoterapiniais vaistais. Jeigu stipriau ar nepalaujamai viduriuojate, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes gydytojui gali tekti Jus gydyti ligoninėje.

Būnant saulėje gali atsirasti arba pablogėti odos bėrimas. Jeigu būnate saulėje, patartina dėvėti drabužius ir (arba) naudoti nuo saulės poveikio saugančius (pvz., mineralų turinčius) preparatus.

Dažnas šalutinis poveikis (pasireiškiantis mažiau negu vienam iš 10 ligonių) yra kraujavimas iš skrandžio ar žarnyno ir kraujavimas iš nosies, taip pat akių dirginimas dėl ragenos uždegimo.

Pasireiškus bet kuriam minėtam šalutiniam poveikiui, kuo greičiau kreipkitės į gydytoją. Kartais gali tekti sumažinti Tarceva dozę arba nutraukti gydymą.

Nedažnas sunkus šalutinis poveikis (pasireiškiantis mažiau negu vienam iš 100 ligonių) yra reta plaučių dirginimo forma, vadinama intersticine plaučių liga. Ši liga gali būti susijusi su natūraliu pagrindinės ligos progresavimu ir kartais gali būti lemtinga. Jeigu staiga pasunkėja kvėpavimas, susijęs su kosuliu arba karščiavimu, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją**, nes tai gali būti šios ligos simptomai. Galbūt gydytojas nuspręs visiškai nutraukti gydymą Tarceva.

Pastebėta plaukų ir nagų pokyčių. Tie atvejai dažniausiai buvo nesunkūs. Jie pasireiškė uždegimo reakcija aplink nagus (dažnai), padidėjusiu vyriško tipo kūno ir veido plaukuotumu (nedažnai), blakstienų ir antakių pokyčiais (nedažnai) bei nagų trapumu ir netvirtumu (nedažnai).

Nedažnai (mažiau negu 1 iš 100 pacientų) buvo nustatytas virškinimo trakto prakiurimas. Pasakykite savo gydytojui, jeigu atsirado stiprus pilvo skausmas. Taip pat pasakykite gydytojui, jeigu turėjote pepsinių opų arba sirgote divertikulo liga, nes tai gali didinti šią riziką.

Kiti šalutiniai poveikiai, kurie pastebėti labai retai (mažiau negu 1 iš 10 000 pacientų) – tai ragenos opėjimas arba prakiurimas, sunkus odos bėrimas pūslėmis arba odos lupimasis (verčiantis galvoti apie Stivenso-Džonsono sindromą).

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje **nurodytą** šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI TARCEVA

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ arba „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Tarceva vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Tarceva sudėtis

- **Veiklioji medžiaga** yra erlotinibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje pagal stiprumą yra 25 mg, 100 mg arba 150 mg erlotinibo (erlotinibo hidrochlorido pavidalu).
- **Pagalbinės medžiagos** yra:
 - Tablečių šerdies: laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, karboksietilkrakmolo A natrio druska, natrio laurilsulfatas, magnio stearatas.
 - Tablečių dangalo: hipromeliozė, hidroksipropilceliuliozė, titano dioksidas, makrogolis.
 - Spaudo dažų:
 - Tarceva 25 mg: šelakas, geltonasis geležies oksidas.
 - Tarceva 100 mg: šelakas, geltonasis geležies oksidas, juodasis geležies oksidas, titano dioksidas.
 - Tarceva 150 mg: šelakas, raudonasis geležies oksidas.

Tarceva išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tarceva 25 mg yra baltos arba gelsvos apvalios plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra rusvai geltonas spaudas „Tarceva 25“ ir emblema; supakuotos po 30.

Tarceva 100 mg yra baltos arba gelsvos apvalios plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra pilkas spaudas „Tarceva 100“ ir emblema; supakuotos po 30.

Tarceva 150 mg yra baltos arba gelsvos apvalios plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra rudas spaudas „Tarceva 150“ ir emblema; supakuotos po 30.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas:

Rinkodaros teisės turėtojas:

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

Gamintojas:

Roche Pharma AG

Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7039831

United Kingdom

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas {MMMM-mm}

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje: <http://www.emea.europa.eu/>.