

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tarceva 25 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Tarceva 25 mg

Katrā apvalkotajā tabletē ir 25 mg erlotiniba (*Erlotinib*) (erlotiniba hidrochlorīda veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Baltas vai iedzeltenas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes ar 'Tarceva 25' un logo, uzdrukātu brūni dzeltenā krāsā vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Nesīkšūnu plaušu vēzis (NSŠPV):

Tarceva monoterapija indicēta balstterapijā pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastazējošu nesīkšūnu plaušu vēzi, kura gaita ir stabila pēc četriem pirmās rindas standarta ķīmijterapijas cikliem ar platīna līdzekļiem.

Tarceva indicēts arī pacientu ar lokāli progresējošu vai metastazējošu nesīkšūnu plaušu vēzi ārstēšanai pēc vismaz viena neveiksmīga ķīmijterapijas kursa.

Ordinējot Tarceva, jāņem vērā faktori, kas saistīti ar dzīvildzes pieaugumu.

Pacientiem ar EGFR-negatīviem audzējiem ieguvums attiecībā uz dzīvildzi vai citi klīniski nozīmīgi efekti nav pierādīti (skatīt apakšpunktu 5.1).

Aizkuņģa dziedzera vēzis:

Tarceva kombinācijā ar gemcitabīnu indicēts pacientu ar metastātisku aizkuņģa dziedzera vēzi ārstēšanai.

Ordinējot Tarceva, jāņem vērā faktori, kas saistīti ar palielinātu dzīvildzi (skatīt apakšpunktu 4.2 un 5.1).

Pacientiem ar lokāli progresējošu slimību labāku dzīvildzi nevar pierādīt.

4.2 Devas un lietošanas veids

Tarceva terapija jākontrolē ārstam ar pretvēža terapijas pieredzi.

Nesīkšūnu plaušu vēzis:

Ieteicamā Tarceva dienas deva ir 150 mg, ko lieto vismaz vienu stundu pirms vai divas stundas pēc ēšanas.

Aizkuņģa dziedzera vēzis:

Ieteicamā Tarceva dienas deva ir 100 mg, ko lieto vismaz vienu stundu pirms vai divas stundas pēc ēšanas kombinācijā ar gemcitabīnu (skatīt gemcitabīna zāļu aprakstu par aizkuņģa dziedzera vēža indikāciju).

Pacientiem, kam pirmo 4 – 8 terapijas nedēļu laikā nerodas izsitumi, turpmākā ārstēšana ar Tarceva jāpārvērtē (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ja nepieciešama devas pielāgošana, tā pakāpeniski jāsamazina pa 50 mg (skatīt apakšpunktu 4.4).

Tarceva ir pieejams pa 25 mg, 100 mg un 150 mg.

Vienlaicīgas CYP3A4 substrātu un modulatoru lietošanas gadījumā var būt jāpielāgo deva (skatīt apakšpunktu 4.5).

Aknu darbības traucējumi: erlotinibs tiek eliminēts aknu metabolisma ceļā un izvadīts ar žulti. Lai arī erlotiniba iedarbība pacientiem ar vidēji smagiem aknu funkciju traucējumiem (7-9 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) un pacientiem ar adekvātām aknu funkcijām bija līdzīga, lietojot Tarceva pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība. Ja rodas smagas blakusparādības, jāapsver Tarceva devas mazināšana vai lietošanas pārtraukšana. Erlotiniba lietošanas drošība un efektivitāte pacientiem ar smagu aknu disfunkciju (AsAT un AlAT > 5 x ANR) nav pētīta. Tarceva nav ieteicams lietot pacientiem ar smagu aknu disfunkciju (skatīt apakšpunktu 5.2).

Nieru darbības traucējumi: erlotiniba lietošanas drošība un efektivitāte pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (seruma kreatinīna koncentrācija >1,5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu) nav pētīta. Ņemot vērā farmakokinētikas datus, pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktu 5.2). Tarceva lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav ieteicama.

Lietošana pediatrikajā populācijā: erlotiniba lietošanas drošība un efektivitāte pacientiem līdz 18 gadu vecumam nav pētīta. Tarceva lietošana bērniem nav ieteicama.

Smēķētāji: pierādīts, ka smēķēšana samazina erlotiniba iedarbību par 50 – 60%. Maksimālā panesamā Tarceva deva smēķētājiem ar NSŠPV bija 300 mg. Pacientiem, kas turpina smēķēt, nav noskaidrota devu, kas lielākas par ieteiktām sākumdevām, efektivitāte un ilgtermiņa drošums (skatīt apakšpunktu 4.5 un 5.2). Tādēļ cilvēkiem, kas pašlaik smēķē, jāiesaka atmest smēķēšanu, jo erlotiniba koncentrācija plazmā smēķētājiem ir zemāka nekā nesmēķētājiem.

4.3 Kontrindikācijas

Stipri paaugstināta jutība pret erlotinibu vai kādu no palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Spēcīgi CYP3A4 induktori var pavājināt erlotiniba iedarbību, bet spēcīgi CYP3A4 inhibitori var izraisīt pastiprinātu toksicitāti. Jāizvairās no vienlaicīgas ārstēšanas ar šāda veida līdzekļiem (skatīt apakšpunktu 4.5).

Smēķētājiem jāiesaka pārtraukt smēķēšanu, jo erlotiniba koncentrācija plazmā smēķētājiem ir mazāka, salīdzinot ar nesmēķētājiem. Samazinājuma pakāpe ir klīniski nozīmīga (skatīt apakšpunktu 4.5).

Pacientiem, kuri saņēmuši Tarceva nesīkšūnu plaušu vēža (NSŠPV), aizkuņģa dziedzera vēža vai citu progresējušu norobežotu audzēju ārstēšanai, reti ziņots par intersticiālai plaušu slimībai (IPS) līdzīgiem gadījumiem, tostarp ar letālu iznākumu. Pivotalā pētījumā BR.21 par NSŠPV IPS sastopamība (0,8%) placebo un Tarceva grupās bija vienāda. Aizkuņģa dziedzera vēža pētījumā kombinācijā ar gemcitabīnu IPS līdzīgu gadījumu sastopamība bija 2,5% Tarceva un gemcitabīna grupā salīdzinājumā ar 0,4% ar placebo un gemcitabīnu ārstēto grupā. Kopējā sastopamība ar Tarceva ārstētiem pacientiem visos pētījumos (arī nekontrolētos pētījumos un pētījumos ar vienlaicīgu ķīmijterapiju) bija aptuveni 0,6% salīdzinājumā ar 0,2% pacientiem, kas lietoja placebo. Pacientiem, kuriem bija aizdomas par IPS līdzīgiem gadījumiem, atklātās diagnozes bija pneimonīts, apstarojuma pneimonīts, paaugstinātas jutības pneimonīts, intersticiāla pneimonija, intersticiāla plaušu slimība,

obliterējošs bronhiolīts, plaušu fibroze, akūts respirators distresa sindroms (ARDS), alveolīts un plaušu infiltrācija. Simptomi sākās dažas dienas vai pat vairākus mēnešus pēc Tarceva terapijas uzsākšanas. Bieži bija blakusfaktori vai veicinoši faktori, piemēram, vienlaikus vai iepriekš veikta ķīmijterapija, iepriekš veikta apstarošana, jau iepriekš diagnosticēta parenhimatoza plaušu slimība, metastazējoša plaušu slimība un plaušu infekcijas.

Pacientiem, kuriem pēkšņi rodas jauni un/vai progresējoši neizskaidrojami plaušu simptomi, piemēram, aizdusa, klepus un drudzis, Tarceva terapija jāpārtrauc uz laiku, kamēr tiek noskaidrota diagnoze. Pacientus, kas tiek vienlaikus ārstēti ar erlotinibu un gemcitabīnu, rūpīgi jānovēro, jo var attīstīties IPS līdzīga toksicitāte. Ja tiek atklāta IPS, Tarceva lietošana ir jāpārtrauc un jāsāk nepieciešamā atbilstošā ārstēšana (skatīt apakšpunktu 4.8).

Caureja radusies aptuveni 50% pacientu, kas lietojuši Tarceva. Vidēji smaga vai smaga caureja ārstējama, piemēram, ar loperamīdu. Dažos gadījumos var būt jāsamazina deva. Klīniskajos pētījumos devu samazināja ik pa 50 mg. Devas samazināšana ik pa 25 mg nav pētīta. Ja rodas smaga vai nepārejoša caureja, slikta dūša, anoreksija vai vemšana, kas saistīta ar dehidratāciju, Tarceva terapija jāpārtrauc un jāveic atbilstošā ārstēšana, lai novērstu dehidratāciju (skatīt apakšpunktu 4.8). Reti saņemti ziņojumi par hipokaliēmiju un nieru mazspēju (arī letāliem gadījumiem). Daži gadījumi bija sekundāri smagai dehidratācijai caurejas, vemšanas un/vai anoreksijas dēļ, bet citus bija izraisījuši arī vienlaicīga ķīmijterapija. Smagākas vai ilgstošākas caurejas gadījumā vai gadījumos, kad rodas dehidratācija, īpaši pacientu grupās ar pastiprinošiem riska faktoriem (vienlaikus zāļu lietošana, simptomi vai slimības vai citi predisponējoši stāvokļi, tostarp liels vecums), Tarceva terapija jāpārtrauc un jāveic atbilstoši pasākumi, lai intensīvi nodrošinātu pacienta intravenozu rehidratāciju. Pacientiem, kuriem pastāv dehidratācijas risks, jākontrolē arī nieru funkcija un elektrolītu, tostarp kālija līmenis serumā.

Tarceva lietošanas laikā ziņots par retiem aknu mazspējas gadījumiem (tostarp letāliem). Veicinošie faktori bija jau pastāvoša aknu slimība vai vienlaicīga hepatotoksisku zāļu lietošana. Tāpēc šādiem pacientiem jāapsver periodisku aknu darbības pārbaūžu nepieciešamība. Ja aknu darbības pārmaiņas ir smagas, Tarceva lietošana ir jāpārtrauc (skatīt apakšpunktu 4.8). Tarceva lietošana nav ieteicama pacientiem ar smagu aknu disfunkciju.

Lietojot Tarceva, pacientiem ir palielināts retāk sastopamas kuņģa-zarnu trakta perforācijas risks. Pacientiem, kas vienlaikus lieto antiangiogēniskus līdzekļus, kortikosteroīdus, NPL un/vai ķīmijterapiju ar taksānu, vai kam anamnēzē ir peptiska čūla vai divertikulīta slimība, ir palielināts risks. Pacientiem, kuriem rodas kuņģa-zarnu trakta perforācija, Tarceva lietošana pilnībā jāpārtrauc (skatīt apakšpunktu 4.8).

Ziņots par pūšļveida, erozīviem un eksfoliatīviem ādas bojājumiem, tai skaitā arī ļoti retiem gadījumiem ar aizdomām par Stīvensa-Džonsona sindromu/toksisku epidermālo nekrolīzi, dažos gadījumos ar letālu iznākumu (skatīt apakšpunktu 4.8). Ja rodas smagi pūšļveida, erozīvi vai eksfoliatīvi ādas bojājumi, ārstēšana ar Tarceva jāpārtrauc uz laiku vai pavisam.

Ziņots par ļoti retiem radzenes perforācijas vai čūlas rašanās gadījumiem Tarceva lietošanas laikā. Ārstēšanas ar Tarceva laikā novēroti citi acu bojājumi, arī patoloģiska skropstu augšana, sausais keratokonjunktivīts vai keratīts, kas arī ir radzenes perforācijas/čūlas riska faktori. Ja pacientam ir akūta acu slimība vai tās paasinājums, piemēram, acu sāpes, terapija ar Tarceva jāpārtrauc uz laiku vai pavisam (skatīt apakšpunktu 4.8).

Tabletes satur laktozi, tāpēc tās nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Erlotinibam raksturīga samazināta šķīdība, ja pH ir augstāks par 5. Zāles, kas ietekmē kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas pH, piemēram, protonu sūkņa inhibitori, H2 antagonisti un antacīdi līdzekļi, var ietekmēt erlotiniba šķīdību un tādējādi tā biopieejamību. Tarceva devas palielināšana, lietojot to vienlaikus ar šiem līdzekļiem, nekompensēs iedarbības vājināšanos. Nav vēlams nozīmēt vienlaikus erlotinibu un protonu sūkņa inhibitorus. Vienlaicīgas Erlotiniba un H2 antagonistu vai antacīdu

līdzekļu lietošanas ietekme nav zināma, tomēr ir iespējams, ka biopieejamība ir samazināta. Tādēļ šo līdzekļu vienlaicīga lietošana nav vēlama (skatīt apakšpunktu 4.5). Ja Tarceva lietošanas laikā ir nepieciešama antacīdu līdzekļu lietošana, tie jālieto vismaz 4 stundas pirms vai 2 stundas pēc Tarceva dienas devas lietošanas.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Erlotinibs ir spēcīgs CYP1A1 inhibitors un vidēji spēcīgs CYP3A4 un CYP2C8 inhibitors, kā arī spēcīgs UGT1A1 pastarpinātās glikuronizācijas inhibitors *in vitro*.

Spēcīgas CYP1A1 inhibīcijas fizioloģiskā nozīme nav zināma, jo cilvēka audos ir ļoti ierobežota CYP1A1 ekspresija.

Lietojot erlotinibu vienlaicīgi ar ciprofloksacīnu, vidēji izteiktu CYP1A2 inhibitoru, erlotiniba iedarbība [AUC] būtiski palielinājās par 39%, bet statistiski nozīmīgas C_{max} pārmaiņas netika novērotas. Līdzīgi attiecīgi par 60% un 48% palielinājās aktīvā metabolīta iedarbība attiecībā uz AUC un C_{max} . Šā pieauguma klīniskā nozīme nav noteikta. Kombinējot erlotinibu ar ciprofloksacīnu vai spēcīgiem CYP1A2 inhibitoriem (piemēram, fluvoksamīnu), jāievēro piesardzība. Ja novēro ar erlotiniba lietošanu saistītas nevēlamās blakusparādības, erlotiniba devu var samazināt.

Iepriekšēja vai vienlaicīga ārstēšana ar Tarceva nemainīja prototipisku CYP3A4 substrātu, midazolāmu un eritromicīna klirensu, bet samazināja midazolāma perorālo bioloģisko pieejamību līdz 24%. Citā klīniskā pētījumā novērots, ka erlotinibs neietekmē vienlaikus lietota CYP3A4/2C8 substrāta paklitaksela farmakokinētiku. Tāpēc maza ir nozīmīgas mijiedarbības iespējamība ar citu CYP3A4 substrātu metabolismu.

Glikuronizācijas nomākums var izraisīt mijiedarbību ar zālēm, kas ir UGT1A1 substrāti un tiek izvadīti tikai šajā ceļā. Pacientiem, kuriem ir zems UGT1A1 ekspresijas līmenis vai ģenētiski glikuronizācijas traucējumi (piemēram, Žilbēra slimība), serumā var paaugstināties bilirubīna koncentrācija, tāpēc viņi ir jāārstē piesardzīgi.

Erlotinibu cilvēka organismā aknās metabolizē aknu citohromi, galvenokārt CYP3A4, mazākā apjomā CYP1A2. Erlotiniba metabolisko klirensu, iespējams, papildina arī ārpusaknu CYP3A4 pastarpinātais metabolisms zarnās, CYP1A1 pastarpinātais metabolisms plaušās un CYP1B1 pastarpinātais metabolisms audzēja audos. Iespējama mijiedarbība ar aktīvām vielām, ko metabolizē šie enzīmi vai kuras ir šo enzīmu inhibitori vai induktori.

Spēcīgi CYP3A4 aktivitātes inhibitori samazina erlotiniba metabolismu un paaugstina erlotiniba koncentrāciju plazmā. Klīniskā pētījumā vienlaicīga erlotiniba un ketokonazola lietošana (pa 200 mg perorāli divreiz dienā 5 dienas), kas ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors, izraisīja erlotiniba kopējās iedarbības palielināšanos (par 86% AUC un par 69% C_{max}). Tāpēc, kombinējot erlotinibu ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, piemēram, azolu pretsēnīšu līdzekļiem (t. i., ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu), proteāzes inhibitoriem, eritromicīnu vai klaritromicīnu, jāievēro piesardzība. Ja nepieciešams, erlotiniba deva ir jāsamazina, īpaši ja vērojama toksiska ietekme.

Spēcīgi CYP3A4 aktivitātes induktori pastiprina erlotiniba metabolismu un nozīmīgi samazina erlotiniba koncentrāciju plazmā. Klīniskā pētījumā vienlaicīga erlotiniba un rifampicīna lietošana (pa 600 mg perorāli reizi dienā 7 dienas), kas ir spēcīgs CYP3A4 induktors, izraisīja erlotiniba AUC samazināšanos vidēji par 69%. Vienlaicīga rifampicīna lietošana kopā ar vienreizēju 450 mg Tarceva devu izraisīja vidējo kopējo erlotiniba iedarbību (AUC), kas bija 57,7% no tās, ko novēroja pēc vienreizējas 150 mg Tarceva devas lietošanas, ja netika veikta ārstēšana ar rifampicīnu. Tāpēc jāizvairās no Tarceva lietošanas vienlaikus ar CYP3A4 induktoriem. Pacientiem, kuriem nepieciešama vienlaicīga ārstēšana ar Tarceva un spēcīgu CYP3A4 induktoru, piemēram, rifampicīnu, jāapsver devas palielināšana līdz 300 mg, stingri kontrolējot drošību (tostarp nieru un aknu darbību un seruma elektrolītu līmeni) un, ja panesamība ir laba ilgāk nekā 2 nedēļas, var apsvērt devas palielināšanu līdz 450 mg, stingri kontrolējot drošību. Kopējās iedarbības samazināšanās iespējama arī tad, ja vienlaikus

lieto citus induktorus, piemēram, fenitoīnu, karbamazepīnu, barbiturātus vai asinszāli (*Hypericum perforatum*). Jāievēro piesardzība, lietojot šīs aktīvās vielas apvienojumā ar erlotinību. Kad vien iespējams, jāapsver alternatīvas ārstēšanas iespējas ar zālēm, kurām nepiemīt spēcīga CYP3A4 induktora darbība.

Klīniskos pētījumos ziņots par starptautiskās normalizētās attiecības (International Normalized Ratio (INR)) paaugstināšanos un asiņošanas gadījumiem, tostarp gastrointestinālu asiņošanu. Reizēm tā bijusi saistīta ar vienlaicīgu varfarīna lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.8) un reizēm ar vienlaicīgu NPL lietošanu. Pacientiem, kuri lieto varfarīnu vai citus kumarīna atvasinājumu antikoagulantus, regulāri jāpārbauda, vai nemainās protrombīna laiks vai INR.

Farmakokinētiskās mijiedarbības pētījuma rezultāti liecina par nozīmīgu AUC_{inf} , C_{max} un koncentrācijas plazmā samazināšanos pēc 24 stundām attiecīgi 2,8, 1,5 un 9 reizes pēc Tarceva lietošanas smēķētājiem, salīdzinot ar nesmēķētājiem (skatīt apakšpunktu 5.2). Tāpēc pacienti, kuri vēl arvien smēķē, jāmodina pārtraukt smēķēšanu pēc iespējas ātrāk pirms Tarceva lietošanas sākšanas, jo citādi var pazemināties erlotinība koncentrācija plazmā. Samazinātas iedarbības klīniskais efekts nav formāli novērtēts, bet tas varētu būt klīniski nozīmīgs.

Erlotinibs ir P-glikoproteīna aktīvās vielas transportvielas substrāts. Lietojot kombinācijā ar P-glikoproteīna inhibitoriem, piemēram, ciklosporīnu un verapamilu, var mainīties erlotinība sadalījums un/vai eliminācija. Šīs mijiedarbības sekas, piemēram, attiecībā uz CNS toksicitāti, nav noteiktas. Šādās situācijās jāievēro piesardzība.

Erlotinibam raksturīga samazināta šķīdība, ja pH ir augstāks par 5. Zāles, kas ietekmē kuņģa un zarnu trakta augšdaļas pH, var ietekmēt erlotinība šķīdību un, tādējādi, tā biopieejamību. Erlotinība vienlaicīga lietošana ar omeprazolu, protonu sūkņa inhibitoru (PSI), samazināja erlotinība iedarbību [AUC] un maksimālo koncentrāciju [C_{max}] attiecīgi par 46% un 61%. T_{max} vai pusperiods nemainījās. Vienlaicīga Tarceva lietošana ar 300 mg H2 receptoru antagonistu ranitidīna samazināja erlotinība iedarbību [AUC] un maksimālo koncentrāciju [C_{max}] attiecīgi par 33% un 54%. Tarceva devas palielināšana, lietojot to vienlaikus ar šiem līdzekļiem, nekompensēs iedarbības vājināšanos. Tomēr, lietojot Tarceva pārmaiņus 2 stundas pirms vai 10 stundas pēc ranitidīna pa 150 mg divas reizes dienā, erlotinība iedarbība [AUC] un maksimālā koncentrācija [C_{max}] samazinājās tikai par attiecīgi 15% un 17%. Antacīdu ietekme uz erlotinība uzsūkšanos nav pētīta, taču iespējama samazināta uzsūkšanās, radot zemāku koncentrāciju plazmā. Kopumā nav vēlama erlotinība un protonu sūkņa inhibitoru kombinācijas lietošana. Ja Tarceva lietošanas laikā antacīdu līdzekļu lietošana ir nepieciešama, tie jālieto vismaz 4 stundas pirms vai 2 stundas pēc Tarceva dienas devas lietošanas. Ja apsver ranitidīna lietošanas nepieciešamību, to jālieto pārmaiņus, proti, Tarceva jālieto vismaz 2 stundas pirms vai 10 stundas pēc ranitidīna lietošanas.

Ib fāzes pētījumā nekonstatēja nozīmīgu gemcītabīna ietekmi uz erlotinība farmakokinētiku, nebija arī nozīmīgas erlotinība ietekmes uz gemcītabīna farmakokinētiku.

Erlotinibs palielina platīna koncentrāciju. Klīniskā pētījumā erlotinība lietošana vienlaikus ar karboplatīnu un paklitakselu izraisīja kopējā platīna AUC_{0-48} palielināšanos pa 10,6%. Lai gan statistiski nozīmīgs, šis atšķirības apmērs netiek uzskatīts par klīniski nozīmīgu. Klīniskajā praksē var būt citi blakusfaktori, kas izraisa palielinātu karboplatīna kopējo iedarbību, piemēram, nieru darbības traucējumi. Nozīmīgu karboplatīna vai paklitaksela ietekmi uz erlotinība farmakokinētiku nekonstatēja.

Kapecitabīns var palielināt erlotinība koncentrāciju. Kad erlotinibs tika lietots kombinācijā ar kapecitabīnu, konstatēja statistiski nozīmīgu erlotinība AUC palielināšanos un C_{max} palielināšanos, kas tuvs normas augšējai robežai, salīdzinot ar raksturlielumiem, kas novēroti citā pētījumā, kurā erlotinibs tika lietots kā vienīgais līdzeklis. Erlotinibs nozīmīgi neietekmēja kapecitabīna farmakokinētiku.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Ar erlotinibu nav veikti pētījumi grūtniecēm. Pētījumi dzīvniekiem liecina par zināmu toksisku ietekmi uz vairošanos (skatīt apakšpunktu 5.3). Iespējamais risks cilvēkam nav zināms. Reproductīvā vecuma sievietēm Tarceva terapijas laikā jāizsargājas no grūtniecības. Ārstēšanas laikā, kā arī vismaz 2 nedēļas pēc ārstēšanas pabeigšanas jāizmanto piemēroti pretapaugļošanās līdzekļi. Grūtniecei ārstēšanu drīkst turpināt tikai tad, ja iespējamais ieguvums mātei ir lielāks nekā risks auglim.

Zīdīšanas periods

Nav zināms, vai erlotinibs izdalās mātes pienā. Iespējamā kaitējuma dēļ zīdāinim Tarceva lietošanas laikā mātei jāiesaka nezīdīt bērnu.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, tomēr erlotiniba lietošanas laikā nav novēroti garīgo spēju traucējumi.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Nesīkšņu plaušu vēzis (Tarceva lietots monoterapijā):

Randomizētā dubultmaskētā pētījumā (BR.21; Tarceva lietojot otrās rindas terapijai) izsitumi (75 %) un caureja (54 %) bija visbiežāk novērotās blakusparādības (BP). Vairums bija 1./2. smaguma pakāpes un izzuda bez ārstēšanas. 3./4. pakāpes izsitumi un caureja radās attiecīgi 9 % un 6 % ar Tarceva ārstēto pacientu, 1 % pacientu to dēļ pārtrauca pētījumu. Devas samazināšana izsitumu un caurejas dēļ bija nepieciešama attiecīgi 6 % un 1 % pacientu. BR.21 pētījumā vidējais laiks līdz izsitumu parādīšanās brīdim bija 8 dienas, vidējais laiks līdz caurejas rašanās brīdim bija 12 dienas.

Parasti izsitumi ir vieglu vai vidēji smagu eritematozu un papulopustulāru elementu veidā, un var rasties vai pastiprināties saules starojumam pakļautos ādas apvidos. Pacientiem, kas uzturas saulē, var ieteikt aizsargājošu apģērbu un/vai krēmu ar saules aizsargfiltru (piemēram, minerālus saturošu līdzekli) lietošanu.

Blakusparādības, kas biežāk ($\geq 3\%$) nekā placebo grupās radās ar Tarceva ārstētajiem pacientiem pivotālajā BR.21 pētījumā un vismaz 10% pacientu Tarceva grupā, pēc Nacionālā vēža institūta vispārējo toksicitātes kritēriju (NCI-CTC) pakāpes apkopotas 1. tabulā.

1. tabula. BR.21 pētījumā ļoti bieži novērotās BP

NCI-CTC pakāpe	Erlotinibs N = 485			Placebo N = 242		
	Jebkuras pakāpes	3.	4.	Jebkuras pakāpes	3.	4.
MedDRA ieteicamais termins	%	%	%	%	%	%
Kopējais pacientu skaits ar BP	99	40	22	96	36	22
<i>Infekcijas un infestācijas</i>						
Infekcija*	24	4	0	15	2	0
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>						
Anoreksija	52	8	1	38	5	<1
<i>Acu bojājumi</i>						
Konjunktivīts	12	<1	0	2	<1	0
Keratoconjunctivitis sicca	12	0	0	3	0	0

NCI-CTC pakāpe	Erlotinibs N = 485			Placebo N = 242		
	Jebkuras pakāpes	3.	4.	Jebkuras pakāpes	3.	4.
MedDRA ieteicamais termins	%	%	%	%	%	%
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>						
Aizdusa	41	17	11	35	15	11
Klepus	33	4	0	29	2	0
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>						
Caureja**	54	6	<1	18	<1	0
Slikta dūša	33	3	0	24	2	0
Vemšana	23	2	<1	19	2	0
Stomatīts	17	<1	0	3	0	0
Vēdera sāpes	11	2	<1	7	1	<1
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>						
Izsitumi***	75	8	<1	17	0	0
Nieze	13	<1	0	5	0	0
Sausa āda	12	0	0	4	0	0
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>						
Nogurums	52	14	4	45	16	4

* Smagas infekcijas ar neitropēniju vai bez tās: pneimonija, sepse un celulīts.

** Var izraisīt dehidratāciju, hipokaliēmiju un nieru mazspēju.

*** Izsitumi bija aknes veida dermatīts.

Citā dubultmaskētā, randomizētā, ar placebo kontrolētā III fāzes pētījumā BO18192 (SATURN); Tarceva tika lietots balstterapijai pēc pirmās rindas ķīmijterapijas. Pētījums SATURN tika veikts 889 pacientiem ar progresējošu, recidivējošu vai metastazējošu NSSPV pēc pirmās rindas standarta ķīmijterapijas kursa ar platīna līdzekli, netika atklāti jauni drošuma signāli.

Biežākās NBP pacientiem, kas pētījumā BO18192 tika ārstēti ar Tarceva, bija izsitumi un caureja (jebkādas pakāpes – attiecīgi 49% un 20%), vairumā gadījumu tās bija 1./2. smaguma pakāpes un ārstējamas bez terapeitiskas iejaukšanās. 3. pakāpes izsitumi un caureja radās attiecīgi 6% un 2% pacientu. Netika novērots neviens 4. pakāpes izsitumu vai caurejas gadījums. Izsitumu un caurejas dēļ Tarceva lietošana tika pārtraukta attiecīgi 1% un <1% pacientu. Devas maiņa (lietošanas pārtraukšana uz laiku vai mazināšana) izsitumu un caurejas dēļ bija nepieciešama attiecīgi 8,3% un 3% pacientu.

Aizkuņģa dziedzera vēzis (Tarceva lietots vienlaikus ar gemcitabīnu):

Biežāk novērotās blakusparādības pivotālā pētījumā PA.3 pacientiem ar aizkuņģa dziedzera vēzi, kas saņēma Tarceva 100 mg un gemcitabīnu, bija nogurums, izsitumi un caureja. Tarceva un gemcitabīna grupā par 3./4. pakāpes izsitumiem un caureju ziņoja 5% pacientu (par katru blakusparādību). Vidējais laiks līdz izsitumu un caurejas parādīšanās brīdim bija attiecīgi 10 dienas un 15 dienas. Izsitumu un caurejas dēļ (atsevišķi) 2% pacientu bija jāsamazina deva un līdz 1% pacientu, kas saņēma Tarceva un gemcitabīnu, bija jāpārtrauc pētījums.

Blakusparādības, kas biežāk (≥3%) radās ar Tarceva 100 mg un gemcitabīnu ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar placebo un gemcitabīna grupu, pivotālajā pētījumā PA.3, un vismaz 10% pacientu Tarceva 100 mg un gemcitabīna grupā, 2. tabulā apkopotas atbilstoši Nacionālā Vēža institūta vispārējo toksicitātes kritēriju (*National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria; NCI-CTC*) pakāpei.

2. tabula. Ļoti bieži sastopamas BP pētījumā PA.3 (100 mg grupa)

NCI-CTC pakāpe	Erlotinibs N = 259			Placebo N = 256		
	Jebkuras pakāpes	3.	4.	Jebkuras pakāpes	3.	4.
MedDRA ieteiktais termins	%	%	%	%	%	%
Kopējais pacientu skaits ar jebkuru BP	99	48	22	97	48	16
<i>Infekcijas un infestācijas</i>						
Infekcija*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>						
Ķermeņa masas samazināšanās	39	2	0	29	<1	0
<i>Psihiskie traucējumi</i>						
Depresija	19	2	0	14	<1	0
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>						
Galvassāpes	15	<1	0	10	0	0
Neiropātija	13	1	<1	10	<1	0
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>						
Klepus	16	0	0	11	0	0
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>						
Caureja**	48	5	<1	36	2	0
Stomatīts	22	<1	0	12	0	0
Dispepsija	17	<1	0	13	<1	0
Meteorisms	13	0	0	9	<1	0
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>						
Izsitumi***	69	5	0	30	1	0
Matu izkrišana	14	0	0	11	0	0
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>						
Pireksija	36	3	0	30	4	0
Nogurums	73	14	2	70	13	2
Drebuļi	12	0	0	9	0	0

*Smagas infekcijas ar neitropēniju vai bez bija pneimonija, sepse un cellulīts.

** Var izraisīt dehidratāciju, hipokaliēmiju un nieru mazspēju.

*** Izsitumi bija aknes veida dermatīts.

Citi novērojumi:

Tarceva lietošanas drošības novērtējums pamatojas uz datiem par vairāk nekā 1200 pacientiem, kas tika ārstēti vismaz ar vienu 150 mg Tarceva devu monoterapijas veidā, kā arī vairāk nekā 300 pacientiem, kuri saņēma Tarceva 100 vai 150 mg kombinācijā ar gemcitabīnu.

Blakusparādību sastopamības iedalījumam izmantoti šādi termini: ļoti bieži (>1/10); bieži (>1/100, <1/10); retāk (>1/1000, <1/100); reti (>1/10000, <1/1000); ļoti reti (<1/10000), ieskaitot atsevišķus gadījumus.

Pacientiem, kuri saņēma Tarceva monoterapiju, kā arī pacientiem, kuri saņēma Tarceva vienlaikus ar ķīmijterapiju, novērotas tālāk minētās blakusparādības.

Ļoti bieži vērojamas BP norādītas 1. un 2. tabulā, bet citu sastopamības kategoriju BP apkopotas tālāk tekstā.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:

Bieži: Gastrointestināla asiņošana. Klīniskajos pētījumos daži gadījumi konstatēti saistībā ar vienlaicīgu varfarīna lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.5), daži ziņojumi arī saistībā ar vienlaicīgu NPL lietošanu.

Retāk: Gastrointestināla perforācija.

Ādas un zemādas audu bojājumi:

Bieži: Alopecija.

Bieži (PA. 3 pētījumā): Sausa āda.

Bieži: Paronihija .

Retāk: Hirsutisms, uzacu pārmaiņas un trausli un irdeni nagi.

Retāk: Viegla ādas reakcija, piemēram, hiperpigmentācija.

Ļoti reti: Gadījumi ar aizdomām par Stīvensa-Džonsona sindromu/toksisku epidermālu nekrolīzi, kas dažos gadījumos bija letāli.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:

Ļoti bieži (PA. 3 pētījumā)

Bieži (BR21 pētījumā): Aknu funkcionālo testu novirzes (tostarp paaugstināts alanīna aminotransferāzes [ALAT], aspartāta aminotransferāzes [ASAT], bilirubīna līmenis. Pārsvārā tās bija vieglas vai vidēji smagas pakāpes, pārejošas vai saistītas ar aknu metastāzēm.

Reti: Tarceva lietošanas gadījumā ziņots par retiem aknu mazspējas gadījumiem (tostarp letāliem). Blakusfaktori bija jau pastāvoša aknu slimība vai vienlaicīga hepatotoksisku zāļu lietošana (skatīt apakšpunktu 4.4).

Acu bojājumi:

Bieži: Keratīts.

Bieži: Konjunktivīts PA. 3 pētījumā.

Retāk: Skropstu pārmaiņas (arī ieaugušas skropstas, pārmērīga garu un biezu skropstu augšana).

Ļoti reti: Radzenes čūlas un perforācijas.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:

Bieži: Asiņošana no deguna.

Retāk: Nopietna intersticiāla plaušu slimība (IPL), tostarp ar letālu iznākumu pacientiem, kas saņēmuši Tarceva NSŠPV vai citu progresējušu norobežotu audzēju ārstēšanai (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

Bez sekām lietotas atsevišķas Tarceva devas līdz 1000 mg erlotiniba veselīgiem cilvēkiem un līdz 1600 mg vēža slimniekiem. Atkārtotām 200 mg devām divreiz dienā veselīgiem cilvēkiem bija slikta panesamība jau tikai pēc dažu dienu lietošanas. Ņemot vērā šo pētījumu datus, lietojot par ieteikto lielāku devu, iespējama caureja, izsitumi un varbūt arī aknu aminotransferāžu aktivitātes paaugstināšanās. Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, Tarceva lietošana uz brīdi jāpārtrauc un jāsāk simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XE03

Erlotinibs ir epidermas augšanas faktora receptoru/cilvēka epidermas augšanas faktora 1. tipa receptoru (EGFR, pazīstams arī kā HER1) tirozīnkināzes inhibitors. Erlotinibs spēcīgi kavē

intracelulāro EGFR fosforilēšanos. EGFR ir ekspresēts uz veselu šūnu un vēža šūnu virsmas. Neklīniskajos modeļos EGFR fosfotirozīna inhibīcija izraisa šūnu stāzi un/vai bojāeju.

Nesīkšūnu plaušu vēzis (Tarceva lietots monoterapijā):

Balstterapija pēc pirmās rindas ķīmijterapijas:

Tarceva efektivitāte un drošums NSSPV balstterapijā pēc pirmās rindas ķīmijterapijas tika pierādīts randomizētā, dubulmaskētā, ar placebo kontrolētā klīniskā pētījumā (BO18192, SATURN). Tajā piedalījās 889 pacienti ar lokāli progresējušu vai metastazējušu NSSPV, kuru slimība nebija progresējusi pēc platīna līdzekli saturošas dupleta ķīmijterapijas shēmas 4 cikliem. Pacienti attiecībā 1:1 nejaušināti tika iedalīti šādās grupās: Tarceva 150 mg vai placebo iekšķīgi vienu reizi dienā līdz slimības progresēšanai. Pētījuma primārais mērķa parametrs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression free survival*; PFS) visiem pacientiem un pacientiem ar EGFR IHC pozitīvu audzēju. Pēc demogrāfiskajiem datiem un slimības raksturojuma pētījuma sākumā abas terapijas grupas bija labi līdzsvarotas. Šajā pētījumā netika iekļauti pacienti ar ECOG PS > 1, kā arī ar vienlaicīgām nozīmīgām aknu vai nieru slimībām.

Rezultāti ITT grupā

Primārā PFS analīze visiem pacientiem (n=889) liecināja, ka PFS riska koeficients (*Hazard ratio*; HR) Tarceva grupā, salīdzinot ar placebo grupu, bija 0,71 (95% TI 0,62 - 0,82; p<0,0001). Tarceva grupā vidējā PFS bija 22,4 nedēļas, salīdzinot ar 16,0 nedēļām placebo grupā. PFS rezultātus apstiprināja neatkarīgs skenēšanas uzņēmumu pārskats. Dati par dzīves kvalitāti neliecināja, ka erlotiniba lietošanai salīdzinājumā ar placebo ir nelabvēlīga ietekme.

Otrā primārā pacientu grupā ar EGFR IHC pozitīvu audzēju (n=621) PFS HR bija 0,69 (95% TI, 0,58 - 0,82; p < 0,0001). Tarceva grupā vidējā PFS bija 22,8 nedēļas (intervāls 0,1 - 78,9 nedēļas), salīdzinot ar 16,2 nedēļām (intervāls 0,1 - 88,1 nedēļa) placebo grupā. Pēc 6 mēnešiem Tarceva un placebo grupās dzīvildzes bez slimības progresēšanas rādītājs bija attiecīgi 27% un 16%.

Attiecībā uz sekundāro mērķa parametru – kopējo dzīvildzi – HR bija 0,81 (95% TI 0,70 - 0,95, p=0,0088). Tarceva grupā vidējā kopējā dzīvildze bija 12,0 mēneši pret 11,0 mēnešiem placebo grupā.

Pacientiem ar EGFR aktivācijas mutācijām ieguvums bija lielāks (n=49, PFS HR=0,10, 95% TI 0,04 - 0,25, p<0,0001). Pacientiem ar EGFR tipa audzējiem (n=388) PFS HR bija 0,78 (95% TI 0,63 - 0,96, p=0,0185), bet kopējās dzīvildzes HR bija 0,77 (95% TI 0,61 - 0,97, p=0,0243).

Pacienti ar slimības stabilizēšanos pēc ķīmijterapijas

Pacientiem ar slimības stabilizēšanos (SS) (n= 487) PFS HR bija 0,68 (95% TI, 0,56 – 0,83 p<0,0001), (vidēji 12,1 nedēļa Tarceva grupā un 11,3 nedēļas placebo grupā) un kopējās dzīvildzes HR bija 0,72 (95% TI, 0,59 – 0,89 p= 0,0019), (vidēji 11,9 mēneši Tarceva grupā un 9,6 mēneši placebo grupā).

Ietekme uz kopējo dzīvildzi tika pētīta visās atšķirīgajās pacientu apakšgrupās, kurās, lietojot Tarceva, pacientiem novēroja SS. Tas neuzrādīja nozīmīgas kvalitatīvas atšķirības starp pacientiem ar plakanšūnu karcinomu (HR 0,67, 95% TI 0,48 - 0,92) un ne-plakanšūnu karcinomu (HR 0,76, 95% TI 0,59 - 1,00) un starp pacientiem ar EGFR aktivācijas mutācijām (HR 0,48, 95% TI 0,14 - 1,62) un bez EGFR aktivācijas mutācijām (HR 0,65, 95% TI 0,48 - 0,87).

Terapija pēc neveiksmīgas ārstēšanas ar vismaz vienu agrāk izmantotu ķīmijterapijas shēmu:

Tarceva efektivitāte un drošība otrās/ trešās rindas terapijā tika pierādīta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (BR.21) 731 pacientiem ar lokāli progresējušu vai metastazējušu NSSPV pēc vismaz viena neveiksmīga ķīmijterapijas kursa. Pacienti tika nejaušināti iedalīti 2:1, lai saņemtu 150 mg Tarceva vai placebo iekšķīgi reizi dienā. Pētījumā vērtētie raksturlielumi bija vispārējā dzīvildze, dzīvildze līdz slimības progresēšanai (PFS), reakcijas pakāpe, reakcijas ilgums, laiks līdz simptomu, kas saistīti ar plaušu vēzi (klepus, aizdusa un sāpes), pastiprināšanās brīdim un drošība. Primārais vērtētais raksturlielums bija dzīvildze.

Demogrāfiskais raksturojums abās terapijas grupās bija labi līdzsvarots. Aptuveni divas trešdaļas pacientu bija vīrieši un aptuveni vienai trešdaļai sākotnējais ECOG raksturojums (PS) bija 2 un 9% sākotnējais ECOG PS bija 3. Attiecīgi 93 un 92% visu pacientu Tarceva un placebo grupā bija iepriekš saņēmuši platīnu saturošu ārstēšanas shēmu un attiecīgi 36% un 37% visu pacientu bija iepriekš saņēmuši ārstēšanu ar taksānu.

Koriģētais nāves riska koeficients (*Hazard ratio* - HR) Tarceva grupā, salīdzinot ar placebo grupu, bija 0,73 (95 % TI, 0,60 pret 0,87), ($p=0,001$). Izdzīvojušo pacientu procentuālā daļa pēc 12 mēnešiem bija 31,2 % un 21,5 % attiecīgi Tarceva un placebo grupās. Tarceva grupā vidējā kopējā dzīvildze bija 6,7 mēneši (95% TI, 5,5-7,8 mēneši) salīdzinājumā ar 4,7 mēnešiem placebo grupā (95% TI, 4,1-6,3 mēneši).

Ietekmi uz kopējo dzīvildzi novēroja atšķirīgās pacientu apakšgrupās. Tarceva ietekme uz kopējo dzīvildzi bija līdzīga pacientiem ar sākotnējo PS (ECOG) 2-3 (HR = 0,77, TI 0,6-1,0) un 0-1 (HR = 0,73, 0,6-0,9), vīriešu (HR = 0,76, TI 0,6-0,9) un sieviešu dzimuma pacientiem (HR = 0,80, TI 0,6-1,1), pacientiem vecumā līdz 65 gadiem (HR = 0,75, TI 0,6-0,9) un vecākiem pacientiem (HR = 0,79, TI 0,6-1,0), pacientiem ar vienu iepriekšēju shēmu (HR = 0,76, TI 0,6-1,0) vai vairāk kā vienu iepriekšēju shēmu (HR = 0,75, TI 0,6-1,0), baltās rases pacientiem (HR = 0,79, TI 0,6-1,0) vai aziātu rases pacientiem (HR = 0,61, 0,4-1,0), pacientiem ar adenokarcinomu (HR = 0,71, TI 0,6-0,9) vai plakano šūnu karcinomu HR = 0,67, TI 0,5-0,9), bet ne pacientiem ar citām histoloģiskām atradēm (HR 1,04, TI 0,7-1,5), pacientiem ar slimības IV stadiju diagnosticēšanas brīdī (HR = 0,92, TI 0,7-1,2) un ar slimības agrīnāku stadiju par IV diagnosticēšanas brīdī (HR = 0,65, 0,5-0,8). Daudz lielāks ieguvums no erlotiniba terapijas bija pacientiem, kas nekad nav smēķējuši (dzīvildzes HR = 0,42, TI 0,28-0,64), salīdzinot ar smēķētājiem vai cilvēkiem, kas smēķēšanu atmetuši (HR = 0,87, TI 0,71-1,05).

45% pacientu ar zināmu EGFR ekspresijas stāvokli riska koeficients bija 0,68 (TI 0,49-0,94) pacientiem ar EGFR pozitīviem audzējiem un 0,93 (TI 0,63-1,36) pacientiem ar EGFR negatīviem audzējiem (definēti kā IHC, izmantojot EGFR *pharmDx* testu, EGFR-negativitāte ir mazāk kā 10 % iekrāsotu audzēja šūnu). Atlikušajiem 55% pacientu ar nezināmu EGFR ekspresijas stāvokli riska koeficients bija 0,77 (TI 0,61-0,98).

Tarceva grupā vidējais PFS bija 9,7 nedēļas (95 % TI, 8,4 līdz 12,4 nedēļas), salīdzinot ar 8,0 nedēļām placebo grupā (95 % TI, 7,9 līdz 8,1 nedēļas).

Objektīvā reakcijas pakāpe pēc RECIST Tarceva grupā bija 8,9 % (95 % TI, 6,4 līdz 12,0). Pirmos 330 pacientus vērtēja centralizēti (reakcijas pakāpe – 6,2 %); 401 pacientu vērtēja pētnieki (reakcijas pakāpe – 11,2 %).

Vidējais reakcijas ilgums bija 34,3 nedēļas, robežās no 9,7 līdz 57,6 un vairāk nedēļām. Pacientu proporcija, kuriem novēroja pilnīgu reakciju, daļēju reakciju vai slimības stabilizāciju Tarceva un placebo grupās bija attiecīgi 44,0 % un 27,5 % ($p=0,004$).

Tarceva sniegtā pozitīvā ietekme uz dzīvildzi bija vērojama arī pacientiem, kuri nerasniedza objektīvu audzēja atbildes reakciju (pēc RECIST). Par to liecināja riska koeficients nāvei 0,82 (95 % TI, 0,68 līdz 0,99) pacientiem, kuru labākā atbildes reakcija bija stabila slimība vai progresējoša slimība.

Tarceva lietošana mazināja simptomus, nozīmīgi palielinot laiku līdz klepus, aizdusas un sāpju pastiprināšanās brīdim salīdzinājumā ar placebo.

Aizkuņģa dziedzera vēzis (Tarceva lietots vienlaikus ar gemcitabīnu PA.3 pētījumā):

Tarceva lietošanas efektivitāte un drošība kombinācijā ar gemcitabīnu kā sākotnējā ārstēšana tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar lokāli progresējušu, nerezecējamu vai metastātisku aizkuņģa dziedzera vēzi. Pacienti tika iedalīti, lai saņemtu Tarceva vai placebo reizi dienā nepārtrauktā shēmā un gemcitabīnu i/v (1000 mg/m², 1. cikls – 1., 8., 15., 22., 29., 36. un 43. dienā 8 nedēļu cikla laikā; 2. un turpmākie cikli – 1., 8. un 15. dienā 4 nedēļu cikla laikā [apstiprināto devu un lietošanas shēmu aizkuņģa dziedzera vēža ārstēšanai skatīt gemcitabīna zāļu

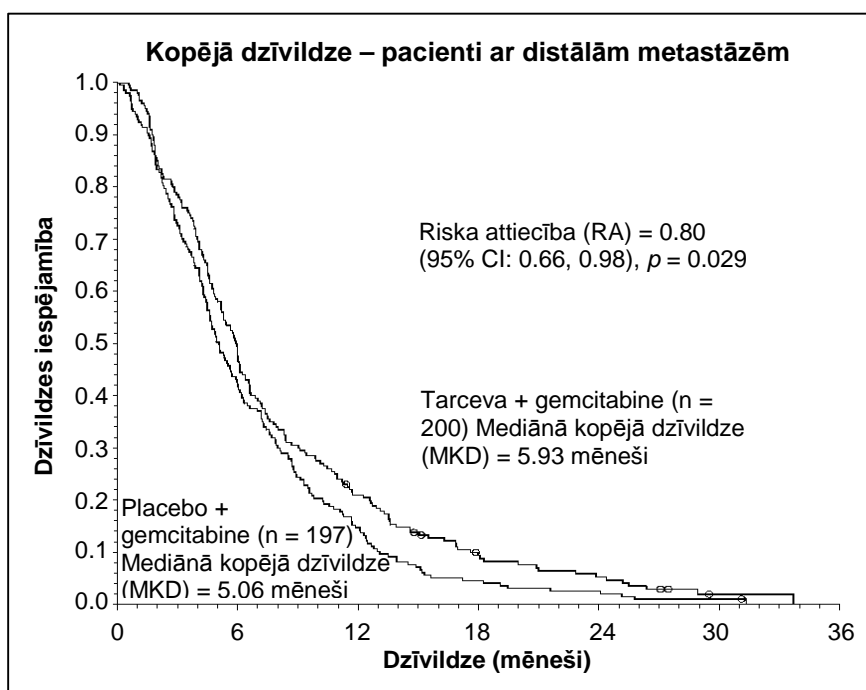
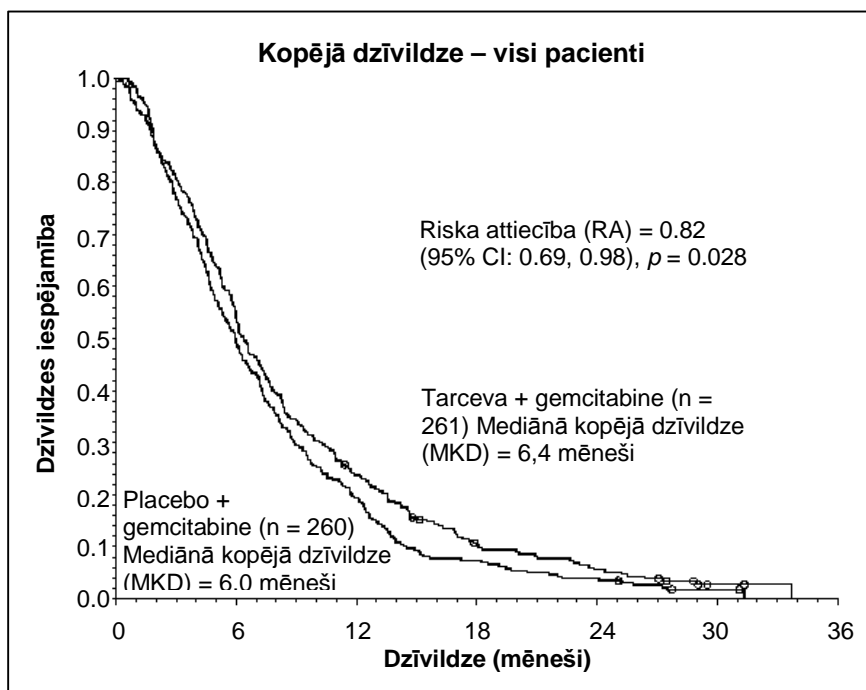
aprakstā]). Tarceva vai placebo tika lietots iekšķīgi reizi dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamas toksicitātes attīstībai. Primārais kritērijs bija kopējā dzīvildze.

Pacientu sākotnējais demogrāfiskais un slimības raksturojums abās ārstēšanas grupās – 100 mg Tarceva un gemcitabīns un placebo un gemcitabīns – bija vienāds, izņemot nedaudz lielāku sieviešu daļu erlotiniba/gemcitabīna grupā salīdzinājumā ar placebo/gemcitabīna grupu:

Sākmstāvoklis	Tarceva	Placebo
Sievietes	51%	44%
Sākotnējais ECOG rīcības spēju stāvoklis (PS) = 0	31%	32%
Sākotnējais ECOG rīcības spēju stāvoklis (PS) = 1	51%	51%
Sākotnējais ECOG rīcības spēju stāvoklis (PS) = 2	17%	17%
Metastazējoša slimība sākumstāvoklī	77%	76%

Dzīvildze tika vērtēta ārstēšanai paredzētā populācijā, pamatojoties uz dzīvildzes novērošanas datiem. Rezultāti redzami turpmāk sniegtā tabulā (rezultāti no grupas ar metastazējošu un lokāli progresējošu audzēju iegūti no pētījuma apakšgrupas analīzes).

Iznākums	Tarceva (mēneši)	Placebo (mēneši)	Δ (mēneši)	Δ TI	Riska attiecība (RA)	RA TI	P-vērtība
Kopējā populācija							
Mediānā kopējā dzīvildze	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Vidējā kopējā dzīvildze	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Populācija ar metastāzēm							
Mediānā kopējā dzīvildze	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Vidējā kopējā dzīvildze	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Populācija ar vietēju progresēšanu							
Mediānā kopējā dzīvildze	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Vidējā kopējā dzīvildze	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			



Post-hoc analīzēs noteikts, ka pacientiem ar labvēlīgu klīnisko stāvokli sākotnējā līmenī (zema sāpju intensitāte, laba dzīves kvalitāte un labs PS) var rasties lielāks ieguvums no Tarceva. Ieguvums pārsvarā rodas zema sāpju intensitātes līmeņa gadījumā.

Post-hoc analīzēs pacientiem, kas lietoja Tarceva, un kam radās izsitumi, bija lielāka kopējā dzīvildze, salīdzinot ar pacientiem, kam neradās izsitumi (mediānā KD 7,2 pret 5 mēnešiem, RA:0,61). 90% pacientu Tarceva terapijas grupā pirmo 44 dienu laikā radās izsitumi. Vidējais laiks līdz izsitumu sākumam bija 10 dienas.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās: pēc iekšķīgas lietošanas maksimālā erlotiniba koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc aptuveni 4 stundām. Pētījumā veseliem brīvprātīgajiem tika noskaidrots, ka absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 59%. Kopējo iedarbību pēc iekšķīgas lietošanas var palielināt uzturs.

Izkliede: erlotiniba vidējais šķietamais izkļiedes tilpums ir 232 l, un cilvēka organismā tas izplatās audzēja audos. Pētījumā ar 4 pacientiem (3 ar nesīkšūnu plaušu vēzi [NSŠPV] un 1 ar balsenes vēzi), kuri iekšķīgi saņēma 150 mg Tarceva dienas devas, 9. dienā ķirurģiski izgrieztajos audzēja paraugos atklāja, ka erlotiniba koncentrācija vidēji ir 1185 ng/g audu. Tas atbilst vidēji 63% (no 5 līdz 161% robežās) maksimālās līdzsvara koncentrācijas plazmā. Primāro aktīvo metabolītu koncentrācija audzējā bija vidēji 160 ng/g audu, kas atbilst vidēji 113% (no 88 līdz 130% robežās) maksimālās līdzsvara koncentrācijas plazmā. Ar plazmas olbaltumiem saistās aptuveni 95%. Erlotinibs saistās ar seruma albumīnu un alfa-1 skābo glikoproteīnu (AAG).

Metabolisms: erlotinibs cilvēka organismā metabolizējas aknās ar aknu citohromu, galvenokārt CYP3A4 starpniecību, mazākā mērā ar CYP1A2 starpniecību. Erlotiniba metabolisko klīrensu, iespējams, papildina arī ārpusaknu CYP3A4 pastarpinātais metabolisms zarnās, CYP1A1 pastarpinātais metabolisms plaušās un 1B1 pastarpinātais metabolisms audzēja audos.

Atklāti trīs galvenie metabolisma ceļi: 1) vai nu vienas, vai abu sānu ķēžu O-demetilācija un pēc tam oksidācija līdz karboksilskābēm; 2) acetilēna grupas oksidācija un pēc tam hidrolīze līdz arilkarboksilskābei un 3) fenil-acetilēna grupas aromātiskā hidroksilācija. Primārajiem erlotiniba metabolītiem OSI-420 un OSI-413, kas veidojas vienas no abu sānu ķēžu O-demetilācijā, neklīniskajās *in vitro* pārbaudēs un *in vivo* audzēju modeļos ir erlotinibam līdzīga spēcīga iedarbība. Plazmā tie ir <10% erlotiniba daudzuma un tiem var būt erlotinibam līdzīga farmakokinētika.

Eliminācija: Erlotinibs tiek izvadīts galvenokārt metabolītu veidā izkārnījumos (>90%), nieru eliminācijai veidojot tikai nelielu daļu (aptuveni 9%) no perorālās devas. Mazāk nekā 2% iekšķīgi lietotās devas tiek izvadīti sākotnējās vielas veidā. Grupas farmakokinētikas analīze 591 pacientam, kas saņēma tikai Tarceva, parādīja, ka vidējais šķietamais klīrenss ir 4,47 l/h ar 36,2 stundu vidējo pusperiodu. Tāpēc paredzams, ka laiks līdz līdzsvara plazmas koncentrācijas sasniegšanai būs aptuveni 7-8 dienas.

Farmakokinētika īpašās grupās

Ņemot vērā grupas farmakokinētikas analīzi, netika novērota klīniski nozīmīga sakarība starp šķietamo klīrensu un pacienta vecumu, ķermeņa masu, dzimumu un etnisko piederību. Pacienta faktori, kas korelēja ar erlotiniba farmakokinētiku, bija kopējais bilirubīns serumā, AAG un smēķēšana pašreiz. Paaugstināta seruma kopējā bilirubīna un AAG koncentrācija bija saistīta ar samazinātu erlotiniba klīrensu. Šo atšķirību klīniskā nozīme nav skaidra. Taču smēķētājiem bija palielināts erlotiniba klīrenss. Tas tika apstiprināts farmakokinētikas pētījumā nesmēķētājiem un smēķējošiem veseliem indivīdiem, kas lietoja vienreizēju perorālu erlotiniba 150 mg devu. C_{max} ģeometriskā vidējā vērtība bija 1056 ng/ml nesmēķētājiem un 689 ng/ml smēķētājiem ar vidējo attiecību smēķētājiem un nesmēķētājiem 65,2 % (95 % TI: 44,3 – 95,9, $p = 0,031$). AUC_{0-inf} ģeometriskā vidējā vērtība bija 18726 ng•h/ml nesmēķētājiem un 6718 ng•h/ml smēķētājiem ar vidējo attiecību 35,9 % (95 % TI: 23,7 – 54,3, $p < 0,0001$). C_{24h} ģeometriskā vidējā vērtība bija 288 ng/ml nesmēķētājiem un 34,8 ng/ml smēķētājiem ar vidējo attiecību 12,1 % (95 % TI: 4,82 – 30,2, $p = 0,0001$).

Pivotālā III fāzes NSŠPV pētījumā smēķētājiem erlotiniba līdzsvara stāvoklis iestājās pie 0,65 µg/ml koncentrācijas plazmā (n=16), kas bija apmēram 2 reizes mazāk nekā bijušiem smēķētājiem vai pacientiem, kas nekad nebija smēķējuši (1,28 µg/ml, n=108). Vienlaikus par 24% palielinājās šķietamais erlotiniba plazmas klīrenss. I fāzes devas palielināšanas pētījumā, kurā piedalījās smēķētāji ar NSŠPV, farmakokinētikas analīzes līdzsvara stāvoklī liecināja, ka erlotiniba iedarbība pastiprinājās proporcionāli devai, ja Tarceva deva tika palielināta no 150 mg līdz maksimālai panesamai devai –

300 mg. Līdzsvara stāvoklis, lietojot 300 mg devu, smēķētājiem šajā pētījumā bija pie 1,22 µg/ml (n=17) koncentrācijas plazmā.

Ņemot vērā farmakokinētikas pētījumu rezultātus, smēķētājiem jāiesaka pārtraukt smēķēšanu Tarceva lietošanas laikā, jo citādi var samazināties tā koncentrācija plazmā.

Ņemot vērā populācijas farmakokinētikas analīzi, opioīda klātbūtne palielināja iedarbību par aptuveni 11%.

Tika veikta otra populācijas farmakokinētikas analīze, kas ietvēra datus par erlotinibu no 204 aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem, kuri saņēma erlotinibu un gemcitabīnu. Šī analīze parādīja, ka kovarianti, kas ietekmēja erlotiniba klīrensu pacientiem aizkuņģa dziedzera pētījumā, bija ļoti līdzīgi tiem, ko konstatēja iepriekšējā viena līdzekļa farmakokinētikas analīzē. Nekādi jauni kovariantu efekti netika atklāti. Vienlaicīga gemcitabīna lietošana neietekmēja erlotiniba plazmas klīrensu.

Nav veikti īpaši pētījumi bērniem un gados vecākiem pacientiem.

Aknu darbības traucējumi: erlotinibs tiek izvadīts galvenokārt caur aknām. Pacientiem ar norobežotiem audzējiem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (7 – 9 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) ģeometriski vidējais erlotiniba AUC_{0-t} un C_{max} bija attiecīgi 27000 ng•h/ml un 805 ng/ml, salīdzinot ar 29300 ng•h/ml un 1090 ng/ml pacientiem ar normālu aknu darbību, arī pacientiem ar primāru aknu vēzi vai metastāzēm aknās. Lai gan C_{max} bija statistiski nozīmīgi mazāka pacientiem ar vidēji smagu aknu bojājumu, šī atšķirība nav uzskatāma par klīniski nozīmīgu. Nav pieejami dati par smagu aknu darbības traucējumu ietekmi uz erlotiniba farmakokinētiku. Grupas farmakokinētikas analīzē paaugstināta kopējā bilirubīna koncentrācija plazmā bija saistīta ar lēnāku erlotiniba izvadīšanu.

Nieru darbības traucējumi: erlotinibs un tā metabolīti netiek nozīmīgi izvadīti caur nierēm, mazāk nekā 9% atsevišķas devas tiek izvadīti urīnā. Grupas farmakokinētikas analīzē netika novērota nekāda klīniski nozīmīga sakarība starp erlotiniba klīrensu un kreatinīna klīrensu, taču par pacientiem ar kreatinīna klīrensu <15 ml/min dati nav pieejami.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Ilgstošas lietošanas iedarbība, kas tika novērota vismaz vienai dzīvnieku sugai vai vienā pētījumā, bija ietekme uz radzeni (atrofija, izčūlojumi), ādu (folikulāra deģenerācija un iekaisums, apsārtums un alopēcija), olnīcām (atrofija), aknām (aknu nekroze), nierēm (nieru papillārā nekroze un kanāliņu paplašināšanās) un kuņģa-zarnu traktu (aizkavēta kuņģa iztukšošana un caureja). Pazeminājās eritrocītu raksturlielumi un leukocītu, galvenokārt neitrofilo, raksturlielumi palielinājās. Novēroja ar ārstēšanu saistītu ALAT, ASAT un bilirubīna palielināšanos. Šīs pārmaiņas novēroja, lietojot devas, kas bija ievērojami mazākas nekā atbilstoši klīnikā lietojamās.

Ņemot vērā darbības veidu, erlotinibs varētu būt teratogēns. Žurku un trušu reproduktīvās toksikoloģijas pārbaužu dati, lietojot devas, kas gandrīz sasniedza maksimālo panesamo devu un/vai mātītei toksiskas devas, liecināja par reproduktīvu (embriotoksicitāti žurkām, embriju uzsūkšanos un fetotoksicitāti trušiem) un attīstības (pavājināta mazuļu augšana un samazināta dzīvildze žurkām) toksicitāti, bet nebija teratogēnas un neietekmēja negatīvi auglību. Šo ietekmi novēroja, lietojot devas, kas bija atbilstošas klīnikā lietojamajām devām.

Erlotiniba rezultāti standarta genotoksicitātes pētījumos bija negatīvi. Kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

Žurkām pēc UV apstarošanas novēroja vieglu fototoksisku ādas reakciju.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliska celuloze (E460)
A tipa nātrija cietes glikolāts
Nātrija laurilsulfāts
Magnija stearāts (E470b)

Tabletes apvalks:

Hidroksipropilceluloze (E463)
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols
Hipromeloze (E464)

Dzeltenā apdrukas tinte:

Šellaks (E904)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

PVH blisteri, kas pārklāti ar alumīnija foliju, ar 30 tabletēm.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/05/311/001

9. REGISTRĀCIJAS / PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

2005. gada 19. septembris

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tarceva 100 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Tarceva 100 mg

Katrā apvalkotajā tabletē ir 100 mg erlotiniba (*Erlotinib*) (erlotiniba hidrohlorīda veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Baltas vai iedzeltenas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes ar ‘Tarceva 100’ un logo, uzdrukātu pelēkā krāsā vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Nesīkšūnu plaušu vēzis (NSŠPV):

Tarceva monoterapija indicēta balstterapijā pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastazējošu nesīkšūnu plaušu vēzi, kura gaita ir stabila pēc četriem pirmās rindas standarta ķīmijterapijas cikliem ar platīna līdzekļiem.

Tarceva indicēts arī pacientu ar lokāli progresējošu vai metastazējošu nesīkšūnu plaušu vēzi ārstēšanai pēc vismaz viena neveiksmīga ķīmijterapijas kursa.

Ordinējot Tarceva, jāņem vērā faktori, kas saistīti ar dzīvildzes pieaugumu.

Pacientiem ar EGFR-negatīviem audzējiem ieguvums attiecībā uz dzīvildzi vai citi klīniski nozīmīgi efekti nav pierādīti (skatīt apakšpunktu 5.1).

Aizkuņģa dziedzera vēzis:

Tarceva kombinācijā ar gemcitabīnu indicēts pacientu ar metastātisku aizkuņģa dziedzera vēzi ārstēšanai.

Ordinējot Tarceva, jāņem vērā faktori, kas saistīti ar palielinātu dzīvildzi (skatīt apakšpunktu 4.2 un 5.1).

Pacientiem ar lokāli progresējošu slimību labāku dzīvildzi nevar pierādīt.

4.2 Devas un lietošanas veids

Tarceva terapija jākontrolē ārstam ar pretvēža terapijas pieredzi. Ieteicamā

Nesīkšūnu plaušu vēzis:

Tarceva dienas deva ir 150 mg, ko lieto vismaz vienu stundu pirms vai divas stundas pēc ēšanas.

Aizkuņģa dziedzera vēzis:

Ieteicamā Tarceva dienas deva ir 100 mg, ko lieto vismaz vienu stundu pirms vai divas stundas pēc ēšanas kombinācijā ar gemcitabīnu (skatīt gemcitabīna zāļu aprakstu par aizkuņģa dziedzera vēža indikāciju).

Pacientiem, kam pirmo 4 – 8 terapijas nedēļu laikā nerodas izsitumi, turpmākā ārstēšana ar Tarceva jāpārvērtē (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ja nepieciešama devas pielāgošana, tā pakāpeniski jāsamazina pa 50 mg (skatīt apakšpunktu 4.4).

Tarceva ir pieejams pa 25 mg, 100 mg un 150 mg.

Vienlaicīgas CYP3A4 substrātu un modulatoru lietošanas gadījumā var būt jāpielāgo deva (skatīt apakšpunktu 4.5).

Aknu darbības traucējumi: erlotinibs tiek eliminēts aknu metabolisma ceļā un izvadīts ar žulti. Lai arī erlotiniba iedarbība pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (7-9 punkti pēc Child-Pugh skalas) un pacientiem ar adekvātām aknu funkcijām bija līdzīga, lietojot Tarceva pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība. Ja rodas smagas blakusparādības, jāapsver Tarceva devas mazināšana vai lietošanas pārtraukšana. Erlotiniba lietošanas drošība un efektivitāte pacientiem ar smagu aknu disfunkciju (AsAT/ un AlAT/ > 5 x ANR) nav pētīta. Tarceva nav ieteicams lietot pacientiem ar smagu aknu disfunkciju (skatīt apakšpunktu 5.2).

Nieru darbības traucējumi: erlotiniba lietošanas drošība un efektivitāte pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (seruma kreatinīna koncentrācija >1,5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu) nav pētīta. Ņemot vērā farmakokinētikas datus, pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktu 5.2). Tarceva lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav ieteicama.

Lietošana pediatrikajā populācijā: erlotiniba lietošanas drošība un efektivitāte pacientiem līdz 18 gadu vecumam nav pētīta. Tarceva lietošana bērniem nav ieteicama.

Smēķētāji: pierādīts, ka smēķēšana samazina erlotiniba darbību par 50 – 60%. Maksimālā panesamā Tarceva deva smēķētājiem ar NSŠPV bija 300 mg. Pacientiem, kas turpina smēķēt, nav noskaidrota deva, kas lielākas par ieteiktām sākumdevām, efektivitāte un ilgtermiņa drošums (skatīt apakšpunktu 4.5 un 5.2). Tādēļ cilvēkiem, kas pašlaik smēķē, jāiesaka atmet smēķēšanu, jo erlotiniba koncentrācija plazmā smēķētājiem ir zemāka nekā nesmēķētājiem.

4.3 Kontrindikācijas

Stipri paaugstināta jutība pret erlotinibu vai kādu no palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Spēcīgi CYP3A4 induktori var pavājināt erlotiniba iedarbību, bet spēcīgi CYP3A4 inhibitori var izraisīt pastiprinātu toksicitāti. Jāizvairās no vienlaicīgas ārstēšanas ar šāda veida līdzekļiem (skatīt apakšpunktu 4.5).

Smēķētājiem jāiesaka pārtraukt smēķēšanu, jo erlotiniba koncentrācija plazmā smēķētājiem ir mazāka, salīdzinot ar nesmēķētājiem. Samazinājuma pakāpe ir klīniski nozīmīga (skatīt apakšpunktu 4.5).

Pacientiem, kuri saņēmuši Tarceva nesīkšūnu plaušu vēža (NSŠPV), aizkuņģa dziedzera vēža vai citu progresējušu norobežotu audzēju ārstēšanai, reti ziņots par intersticiālai plaušu slimībai (IPS) līdzīgiem gadījumiem, tostarp ar letālu iznākumu. Pivotalā pētījumā BR.21 par NSŠPV IPS sastopamība (0,8%) placebo un Tarceva grupās bija vienāda. Aizkuņģa dziedzera vēža pētījumā kombinācijā ar gemcitabīnu IPS līdzīgu gadījumu sastopamība bija 2,5% Tarceva un gemcitabīna grupā salīdzinājumā ar 0,4% ar placebo un gemcitabīnu ārstēto grupā. Kopējā sastopamība ar Tarceva ārstētiem pacientiem visos pētījumos (arī nekontrolētos pētījumos un pētījumos ar vienlaicīgu ķīmijterapiju) bija aptuveni 0,6% salīdzinājumā ar 0,2% pacientiem, kas lietoja placebo. Pacientiem, kuriem bija aizdomas par IPS līdzīgiem gadījumiem, atklātās diagnozes bija pneimonīts, apstarojuma pneimonīts, paaugstinātas jutības pneimonīts, intersticiāla pneimonija, intersticiāla plaušu slimība,

obliterējošs bronhiolīts, plaušu fibroze, akūts respirators distresa sindroms (ARDS), alveolīts un plaušu infiltrācija. Simptomi sākās dažas dienas vai pat vairākus mēnešus pēc Tarceva terapijas uzsākšanas. Bieži bija blakusfaktori vai veicinoši faktori, piemēram, vienlaikus vai iepriekš veikta ķīmijterapija, iepriekš veikta apstarošana, jau iepriekš diagnosticēta parenhimatoza plaušu slimība, metastazējoša plaušu slimība un plaušu infekcijas.

Pacientiem, kuriem pēkšņi rodas jauni un/vai progresējoši neizskaidrojami plaušu simptomi, piemēram, aizdusa, klepus un drudzis, Tarceva terapija jāpārtrauc uz laiku, kamēr tiek noskaidrota diagnoze. Pacientus, kas tiek vienlaikus ārstēti ar erlotinibu un gemcitabīnu, rūpīgi jānovēro, jo var attīstīties IPS līdzīga toksicitāte. Ja tiek atklāta IPS, Tarceva lietošana ir jāpārtrauc un jāsāk nepieciešamā atbilstošā ārstēšana (skatīt apakšpunktu 4.8).

Caureja radusies aptuveni 50% pacientu, kas lietojuši Tarceva. Vidēji smaga vai smaga caureja ārstējama, piemēram, ar loperamīdu. Dažos gadījumos var būt jāsamazina deva. Klīniskajos pētījumos devu samazināja ik pa 50 mg. Devas samazināšana ik pa 25 mg nav pētīta. Ja rodas smaga vai nepārejoša caureja, slikta dūša, anoreksija vai vemšana, kas saistīta ar dehidratāciju, Tarceva terapija jāpārtrauc un jāveic atbilstošā ārstēšana, lai novērstu dehidratāciju (skatīt apakšpunktu 4.8). Reti saņemti ziņojumi par hipokaliēmiju un nieru mazspēju (arī letāliem gadījumiem). Daži gadījumi bija sekundāri smagai dehidratācijai caurejas, vemšanas un/vai anoreksijas dēļ, bet citus bija izraisījuši arī vienlaicīga ķīmijterapija. Smagākas vai ilgstošākas caurejas gadījumā vai gadījumos, kad rodas dehidratācija, īpaši pacientu grupās ar pastiprinošiem riska faktoriem (vienlaikus zāļu lietošana, simptomi vai slimības vai citi predisponējoši stāvokļi, tostarp liels vecums), Tarceva terapija jāpārtrauc un jāveic atbilstoši pasākumi, lai intensīvi nodrošinātu pacienta intravenozu rehidratāciju. Pacientiem, kuriem pastāv dehidratācijas risks, jākontrolē arī nieru funkcija un elektrolītu, tostarp kālija līmenis serumā.

Tarceva lietošanas laikā ziņots par retiem aknu mazspējas gadījumiem (tostarp letāliem). Veicinošie faktori bija jau pastāvoša aknu slimība vai vienlaicīga hepatotoksisku zāļu lietošana. Tāpēc šādiem pacientiem jāapsver periodisku aknu darbības pārbaūžu nepieciešamība. Ja aknu darbības pārmaiņas ir smagas, Tarceva lietošana ir jāpārtrauc (skatīt apakšpunktu 4.8). Tarceva lietošana nav ieteicama pacientiem ar smagu aknu disfunkciju.

Lietojot Tarceva, pacientiem ir palielināts retāk sastopamas kuņģa-zarnu trakta perforācijas risks. Pacientiem, kas vienlaikus lieto antiangiogēniskus līdzekļus, kortikosteroīdus, NPL un/vai ķīmijterapiju ar taksānu, vai kam anamnēzē ir peptiska čūla vai divertikulīta slimība, ir palielināts risks. Pacientiem, kuriem rodas kuņģa-zarnu trakta perforācija, Tarceva lietošana pilnībā jāpārtrauc (skatīt apakšpunktu 4.8).

Ziņots par pūšļveida, erozīviem un eksfoliatīviem ādas bojājumiem, arī ļoti retiem gadījumiem ar aizdomām par Stīvensa-Džonsona sindromu/toksisku epidermālo nekrolīzi, dažos gadījumos ar letālu iznākumu (skatīt apakšpunktu 4.8). Ja rodas smagi pūšļveida, erozīvi vai eksfoliatīvi ādas bojājumi, ārstēšana ar Tarceva jāpārtrauc uz laiku vai pavisam.

Ziņots par ļoti retiem radzenes perforācijas vai čūlas rašanās gadījumiem Tarceva lietošanas laikā. Ārstēšanas ar Tarceva laikā novēroti citi acu bojājumi, arī patoloģiska skropstu augšana, sausais keratokonjunktivīts vai keratīts, kas arī ir radzenes perforācijas/čūlas riska faktori. Ja pacientam ir akūta acu slimība vai tās paasinājums, piemēram, acu sāpes, terapija ar Tarceva jāpārtrauc uz laiku vai pavisam (skatīt apakšpunktu 4.8).

Tabletes satur laktozi, tāpēc tās nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Erlotinibam raksturīga samazināta šķīdība, ja pH ir augstāks par 5. Zāles, kas ietekmē kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas pH, piemēram, protonu sūkņa inhibitori, H₂ antagonisti un antacīdi līdzekļi, var ietekmēt erlotiniba šķīdību un tādējādi tā biopieejamību. Tarceva devas palielināšana, lietojot to vienlaikus ar šiem līdzekļiem, nekompensēs iedarbības vājināšanos. Nav vēlams nozīmēt vienlaikus erlotinibu un protonu sūkņa inhibitorus. Erlotiniba un H₂ antagonistu vai antacīdu līdzekļu

vienlaicīgas lietošanas ietekme nav zināma, tomēr ir iespējams, ka biopieejamība ir samazināta. Tādēļ šo līdzekļu vienlaicīga lietošana nav vēlama (skatīt apakšpunktu 4.5). Ja Tarceva lietošanas laikā antacīdu līdzekļu lietošana ir nepieciešama, tie jālieto vismaz 4 stundas pirms vai 2 stundas pēc Tarceva dienas devas lietošanas.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Erlotinibs ir spēcīgs CYP1A1 inhibitors un vidēji spēcīgs CYP3A4 un CYP2C8 inhibitors, kā arī spēcīgs UGT1A1 pastarpinātās glikuronizācijas inhibitors *in vitro*.

Spēcīgas CYP1A1 inhibīcijas fizioloģiskā nozīme nav zināma, jo cilvēka audos ir ļoti ierobežota CYP1A1 ekspresija.

Lietojot erlotinibu vienlaicīgi ar ciprofloksacīnu, vidēji izteiktu CYP1A2 inhibitoru, erlotiniba iedarbība [AUC] būtiski palielinājās par 39 %, bet statistiski nozīmīgas C_{max} pārmaiņas netika novērotas. Līdzīgi attiecīgi par 60 % un 48 % palielinājās aktīvā metabolīta iedarbība attiecībā uz AUC un C_{max} . Šā pieauguma klīniskā nozīme nav noteikta. Kombinējot erlotinibu ar ciprofloksacīnu vai spēcīgiem CYP1A2 inhibitoriem (piemēram, fluvoksamīnu), jāievēro piesardzība. Ja novēro ar erlotiniba lietošanu saistītas nevēlamās blakusparādības, erlotiniba devu var samazināt.

Iepriekšēja vai vienlaicīga ārstēšana ar Tarceva nemainīja prototipisku CYP3A4 substrātu, midazolāma un eritromicīna klirensu, bet samazināja midazolāma perorālo bioloģisko pieejamību līdz 24%. Citā klīniskā pētījumā novērots, ka erlotinibs neietekmē vienlaikus lietota CYP3A4/2C8 substrāta paklitaksela farmakokinētiku. Tāpēc maza ir nozīmīgas mijiedarbības iespējamība ar citu CYP3A4 substrātu metabolismu.

Glikuronizācijas nomākums var izraisīt mijiedarbību ar zālēm, kas ir UGT1A1 substrāti un tiek izvadīti tikai šajā ceļā. Pacientiem, kuriem ir zems UGT1A1 ekspresijas līmenis vai ģenētiski glikuronizācijas traucējumi (piemēram, Žilbēra slimība), serumā var paaugstināties bilirubīna koncentrācija, tāpēc viņi ir jāārstē piesardzīgi.

Erlotinibu cilvēka organismā aknās metabolizē aknu citohromi, galvenokārt CYP3A4, mazākā apjomā CYP1A2. Erlotiniba metabolisko klirensu, iespējams, papildina arī ārpusaknu CYP3A4 pastarpinātais metabolisms zarnās, CYP1A1 pastarpinātais metabolisms plaušās un CYP1B1 pastarpinātais metabolisms audzēja audos. Iespējama mijiedarbība ar aktīvām vielām, ko metabolizē šie enzīmi vai kuras ir šo enzīmu inhibitori vai induktori.

Spēcīgi CYP3A4 aktivitātes inhibitori samazina erlotiniba metabolismu un paaugstina erlotiniba koncentrāciju plazmā. Klīniskā pētījumā vienlaicīga erlotiniba un ketokonazola lietošana (pa 200 mg perorāli divreiz dienā 5 dienas), kas ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors, izraisīja erlotiniba kopējās iedarbības palielināšanos (par 86 % AUC un par 69 % C_{max}). Tāpēc, kombinējot erlotinibu ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, piemēram, azolu pretsēnīšu līdzekļiem (t. i., ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu), proteāzes inhibitoriem, eritromicīnu vai klaritromicīnu, jāievēro piesardzība. Ja nepieciešams, erlotiniba deva ir jāsamazina, īpaši ja vērojama toksiska ietekme.

Spēcīgi CYP3A4 aktivitātes induktori pastiprina erlotiniba metabolismu un nozīmīgi samazina erlotiniba koncentrāciju plazmā. Klīniskā pētījumā vienlaicīga erlotiniba un rifampicīna lietošana (pa 600 mg perorāli reizi dienā 7 dienas), kas ir spēcīgs CYP3A4 induktors, izraisīja erlotiniba AUC samazināšanos vidēji par 69 %. Vienlaicīga rifampicīna lietošana kopā ar vienreizēju 450 mg Tarceva devu izraisīja vidējo kopējo erlotiniba iedarbību (AUC), kas bija 57,5 % no tās, ko novēroja pēc vienreizējas 150 mg Tarceva devas lietošanas, ja netika veikta ārstēšana ar rifampicīnu. Tāpēc jāizvairās no Tarceva lietošanas vienlaikus ar CYP3A4 induktoriem. Pacientiem, kuriem nepieciešama vienlaicīga ārstēšana ar Tarceva un spēcīgu CYP3A4 induktoru, piemēram, rifampicīnu, jāapsver devas palielināšana līdz 300 mg, stingri kontrolējot drošību (tostarp nieru un aknu darbību un seruma elektrolītu līmeni) un, ja panesamība ir laba ilgāk nekā 2 nedēļas, var apsvērt devas palielināšanu līdz 450 mg, stingri kontrolējot drošību. Kopējās iedarbības samazināšanās iespējama arī tad, ja vienlaikus

lieto citus induktorus, piemēram, fenitoīnu, karbamazepīnu, barbiturātus vai asinszāli (*Hypericum perforatum*). Jāievēro piesardzība, lietojot šīs aktīvās vielas apvienojumā ar erlotinību. Kad vien iespējams, jāapsver alternatīvas ārstēšanas iespējas ar zālēm, kurām nepiemīt spēcīga CYP3A4 induktora darbība.

Klīniskos pētījumos ziņots par starptautiskās normalizētās attiecības (International Normalized Ratio (INR)) paaugstināšanos un asiņošanas gadījumiem, tostarp gastrointestinālu asiņošanu. Reizēm tā bijusi saistīta ar vienlaicīgu varfarīna lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.8) un reizēm ar vienlaicīgu NPL lietošanu. Pacientiem, kuri lieto varfarīnu vai citus kumarīna atvasinājumu antikoagulantus, regulāri jāpārbauda, vai nemainās protrombīna laiks vai INR.

Farmakokinētiskās mijiedarbības pētījuma rezultāti liecina par nozīmīgu AUC_{inf} , C_{max} un koncentrācijas plazmā samazināšanos pēc 24 stundām attiecīgi 2,8, 1,5 un 9 reizes pēc Tarceva lietošanas smēķētājiem, salīdzinot ar nesmēķētājiem (skatīt apakšpunktu 5.2). Tāpēc pacienti, kuri vēl arvien smēķē, jāmodina pārtraukt smēķēšanu pēc iespējas ātrāk pirms Tarceva lietošanas sākšanas, jo citādi var pazemināties erlotinība koncentrācija plazmā. Samazinātas iedarbības klīniskais efekts nav formāli novērtēts, bet tas varētu būt klīniski nozīmīgs.

Erlotinibs ir P-glikoproteīna aktīvās vielas transportvielas substrāts. Lietojot kombinācijā ar P-glikoproteīna inhibitoriem, piemēram, ciklosporīnu un verapamilu, var mainīties erlotinība sadalījums un/vai eliminācija. Šīs mijiedarbības sekas, piemēram, attiecībā uz CNS toksicitāti, nav noteiktas. Šādās situācijās jāievēro piesardzība.

Erlotinibam raksturīga samazināta šķīdība, ja pH ir augstāks par 5. Zāles, kas ietekmē kuņģa un zarnu trakta augšdaļas pH, var ietekmēt erlotinība šķīdību un tādējādi tā biopieejamību. Erlotinība vienlaicīga lietošana ar omeprazolu, protonu sūkņa inhibitoru (PSI), samazināja erlotinība iedarbību [AUC] un maksimālo koncentrāciju [C_{max}] attiecīgi par 46 % un 61 %. T_{max} vai pusperiods nemainījās. Vienlaicīga Tarceva lietošana ar 300 mg H2 receptoru antagonistu ranitidīna samazināja erlotinība iedarbību [AUC] un maksimālo koncentrāciju [C_{max}] attiecīgi par 33% un 54%. Tarceva devas palielināšana, lietojot to vienlaikus ar šiem līdzekļiem, nekompensēs iedarbības vājināšanos. Tomēr, lietojot Tarceva pārmaiņus 2 stundas pirms vai 10 stundas pēc ranitidīna pa 150 mg divas reizes dienā, erlotinība iedarbība [AUC] un maksimālā koncentrācija [C_{max}] samazinājās tikai par attiecīgi 15% un 17%. Antacīdu ietekme uz erlotinība uzsūkšanos nav pētīta, taču iespējama samazināta uzsūkšanās, radot zemāku koncentrāciju plazmā. Kopumā nav vēlama erlotinība un protonu sūkņa inhibitoru kombinācijas lietošana. Ja Tarceva lietošanas laikā antacīdu līdzekļu lietošana ir nepieciešama, tie jālieto vismaz 4 stundas pirms vai 2 stundas pēc Tarceva dienas devas lietošanas. Ja apsver ranitidīna lietošanas nepieciešamību, to jālieto pārmaiņus, proti, Tarceva jālieto vismaz 2 stundas pirms vai 10 stundas pēc ranitidīna lietošanas.

Ib fāzes pētījumā nekonstatēja nozīmīgu gemcitatīna ietekmi uz erlotinība farmakokinētiku, nebija arī nozīmīgas erlotinība ietekmes uz gemcitatīna farmakokinētiku.

Erlotinibs palielina platīna koncentrāciju. Klīniskā pētījumā erlotinība lietošana vienlaikus ar karboplatīnu un paklitakselu izraisīja kopējā platīna AUC_{0-48} palielināšanos pa 10,6%. Lai gan statistiski nozīmīgs, šis atšķirības apmērs netiek uzskatīts par klīniski nozīmīgu. Klīniskajā praksē var būt citi blakusfaktori, kas izraisa palielinātu karboplatīna kopējo iedarbību, piemēram, nieru darbības traucējumi. Nozīmīgu karboplatīna vai paklitaksela ietekmi uz erlotinība farmakokinētiku nekonstatēja.

Kapecitabīns var palielināt erlotinība koncentrāciju. Kad erlotinibs tika lietots kombinācijā ar kapecitabīnu, konstatēja statistiski nozīmīgu erlotinība AUC palielināšanos un C_{max} palielināšanos, kas tuvs normas augšējai robežai, salīdzinot ar raksturlielumiem, kas novēroti citā pētījumā, kurā erlotinibs tika lietots kā vienīgais līdzeklis. Erlotinibs nozīmīgi neietekmēja kapecitabīna farmakokinētiku.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Ar erlotinibu nav veikti pētījumi grūtniecēm. Pētījumi dzīvniekiem liecina par zināmu toksisku ietekmi uz vairošanos (skatīt apakšpunktu 5.3). Iespējamais risks cilvēkam nav zināms. Reproductīvā vecuma sievietēm Tarceva terapijas laikā jāizsargājas no grūtniecības. Ārstēšanas laikā, kā arī vismaz 2 nedēļas pēc ārstēšanas pabeigšanas jāizmanto piemēroti pretapaugļošanās līdzekļi. Grūtniecei ārstēšanu drīkst turpināt tikai tad, ja iespējamais ieguvums mātei ir lielāks nekā risks auglim.

Zīdīšanas periods

Nav zināms, vai erlotinibs izdalās mātes pienā. Iespējamā kaitējuma dēļ zīdāinim Tarceva lietošanas laikā mātei jāiesaka nezīdīt bērnu.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, tomēr erlotiniba lietošanas laikā nav novēroti garīgo spēju traucējumi.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Nesīkšņu plaušu vēzis (Tarceva lietots monoterapijā):

Randomizētā dubultmaskētā pētījumā (BR.21; Tarceva lietojot otrās rindas terapijai) izsitumi (75 %) un caureja (54 %) bija visbiežāk novērotās blakusparādības (BP). Vairums bija 1./2. smaguma pakāpes un izzuda bez ārstēšanas. 3./4. pakāpes izsitumi un caureja radās attiecīgi 9 % un 6 % ar Tarceva ārstēto pacientu, 1 % pacientu to dēļ pārtrauca pētījumu. Devas samazināšana izsitumu un caurejas dēļ bija nepieciešama attiecīgi 6 % un 1% pacientu. BR.21 pētījumā vidējais laiks līdz izsitumu parādīšanās brīdim bija 8 dienas, vidējais laiks līdz caurejas rašanās brīdim bija 12 dienas.

Parasti izsitumi ir vieglu vai vidēji smagu eritematozu un papulopustulāru elementu veidā, un var rasties vai pastiprināties saules starojumam pakļautos ādas apvidos. Pacientiem, kas uzturas saulē, var ieteikt aizsargājošu apģērbu un/vai krēmu ar saules aizsargfiltru (piemēram, minerālus saturošu līdzekļu) lietošanu.

Blakusparādības, kas biežāk (≥ 3 %) nekā placebo grupās radās ar Tarceva ārstētajiem pacientiem pivotālajā BR.21 pētījumā un vismaz 10% pacientu Tarceva grupā, pēc Nacionālā vēža institūta vispārējo toksicitātes kritēriju (NCI-CTC) pakāpes apkopotas 1. tabulā.

1. tabula. BR.21 pētījumā ļoti bieži novērotās BP

NCI-CTC pakāpe	Erlotinibs N = 485			Placebo N = 242		
	Jebkuras pakāpes	3.	4.	Jebkuras pakāpes	3.	4.
MedDRA ieteicamais termins	%	%	%	%	%	%
Kopējais pacientu skaits ar BP	99	40	22	96	36	22
<i>Infekcijas un infestācijas</i>						
Infekcija*	24	4	0	15	2	0
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>						
Anoreksija	52	8	1	38	5	<1
<i>Acu bojājumi</i>						
Konjunktivīts	12	<1	0	2	<1	0
Keratoconjunctivitis sicca	12	0	0	3	0	0

<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>						
Aizdusa	41	17	11	35	15	11
Klepus	33	4	0	29	2	0
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>						
Caureja**	54	6	<1	18	<1	0
Slikta dūša	33	3	0	24	2	0
Vemšana	23	2	<1	19	2	0
Stomatīts	17	<1	0	3	0	0
Vēdera sāpes	11	2	<1	7	1	<1
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>						
Izsitumi***	75	8	<1	17	0	0
Nieze	13	<1	0	5	0	0
Sausa āda	12	0	0	4	0	0
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>						
Nogurums	52	14	4	45	16	4

* Smagas infekcijas ar neitropēniju vai bez tās: pneimonija, sepse un celulīts.

** Var izraisīt dehidratāciju, hipokaliēmiju un nieru mazspēju.

*** Izsitumi bija aknes veida dermatīts.

Citā dubultmaskētā, randomizētā, ar placebo kontrolētā III fāzes pētījumā BO18192 (SATURN); Tarceva tika lietots balstterapijai pēc pirmās rindas ķīmijterapijas. Pētījums SATURN tika veikts 889 pacientiem ar progresējošu, recidivējošu vai metastazējošu NSŠPV pēc pirmās rindas standarta ķīmijterapijas kursa ar platīna līdzekli, netika atklāti jauni drošuma signāli.

Biežākās NBP pacientiem, kas pētījumā BO18192 tika ārstēti ar Tarceva, bija izsitumi un caureja (jebkādas pakāpes – attiecīgi 49% un 20%), vairumā gadījumu tās bija ar 1./2. smaguma pakāpes un ārstējamas bez terapeitiskas iejaukšanās. 3. pakāpes izsitumi un caureja radās attiecīgi 6% un 2% pacientu. Netika novērots neviens 4. pakāpes izsitumu vai caurejas gadījums. Izsitumu un caurejas dēļ Tarceva lietošana tika pārtraukta attiecīgi 1% un <1% pacientu. Devas maiņa (lietošanas pārtraukšana uz laiku vai mazināšana) izsitumu un caurejas dēļ bija nepieciešama attiecīgi 8,3% un 3% pacientu.

Aizkuņģa dziedzera vēzis (Tarceva lietots vienlaikus ar gemcitabīnu):

Biežāk novērotās blakusparādības pivotālā pētījumā PA.3 pacientiem ar aizkuņģa dziedzera vēzi, kas saņēma Tarceva 100 mg un gemcitabīnu, bija nogurums, izsitumi un caureja. Tarceva un gemcitabīna grupā par 3./4. pakāpes izsitumiem un caureju ziņoja 5 % pacientu (par katru blakusparādību). Vidējais laiks līdz izsitumu un caurejas parādīšanās brīdim bija attiecīgi 10 dienas un 15 dienas. Izsitumu un caurejas dēļ (atsevišķi) 2% pacientu bija jāsamazina deva un līdz 1% pacientu, kas saņēma Tarceva un gemcitabīnu, bija jāpārtrauc pētījums.

Blakusparādības, kas biežāk ($\geq 3\%$) radās ar Tarceva 100 mg un gemcitabīnu ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar placebo un gemcitabīna grupu, pivotālajā pētījumā PA.3, un vismaz 10% pacientu Tarceva 100 mg un gemcitabīna grupā, 2. tabulā apkopotas atbilstoši Nacionālā Vēža institūta vispārējo toksicitātes kritēriju (*National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria; NCI-CTC*) pakāpei.

2. tabula. Ļoti bieži sastopamas BP pētījumā PA.3 (100 mg grupa)

NCI-CTC pakāpe	Erlotinibs N = 259			Placebo N = 256		
	Jebkuras pakāpes	3.	4.	Jebkuras pakāpes	3.	4.
MedDRA ieteiktais termins	%	%	%	%	%	%
Kopējais pacientu skaits ar jebkuru BP	99	48	22	97	48	16
<i>Infekcijas un infestācijas</i>						
Infekcija*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>						
Ķermeņa masas samazināšanās	39	2	0	29	<1	0
<i>Psihiskie traucējumi</i>						
Depresija	19	2	0	14	<1	0
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>						
Galvassāpes	15	<1	0	10	0	0
Neiropātija	13	1	<1	10	<1	0
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>						
Klepus	16	0	0	11	0	0
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>						
Caureja**	48	5	<1	36	2	0
Stomatīts	22	<1	0	12	0	0
Dispepsija	17	<1	0	13	<1	0
Meteorisms	13	0	0	9	<1	0
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>						
Izsitumi***	69	5	0	30	1	0
Matu izkrišana	14	0	0	11	0	0
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>						
Pireksija	36	3	0	30	4	0
Nogurums	73	14	2	70	13	2
Drebuļi	12	0	0	9	0	0

*Smagas infekcijas ar neitropēniju vai bez bija pneimonija, sepse un celulīts.

** Var izraisīt dehidratāciju, hipokaliēmiju un nieru mazspēju.

*** Izsitumi bija aknes veida dermatīts.

Citi novērojumi:

Tarceva lietošanas drošības novērtējums pamatojas uz datiem par vairāk nekā 1200 pacientiem, kas tika ārstēti vismaz ar vienu 150 mg Tarceva devu monoterapijas veidā, kā arī vairāk nekā 300 pacientiem, kuri saņēma Tarceva 100 vai 150 mg kombinācijā ar gemcitabīnu.

Blakusparādību sastopamības iedalījumam izmantoti šādi termini: ļoti bieži (>1/10); bieži (>1/100, <1/10); retāk (>1/1000, <1/100); reti (>1/10000, <1/1000); ļoti reti (<1/10000), ieskaitot atsevišķus gadījumus.

Pacientiem, kuri saņēma Tarceva monoterapiju, kā arī pacientiem, kuri saņēma Tarceva vienlaikus ar ķīmijterapiju, novērotas tālāk minētās blakusparādības. Ļoti bieži vērojamas BP norādītas 1. un 2. tabulā, bet citu sastopamības kategoriju BP apkopotas tālāk tekstā.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:

- Bieži:* Gastrointestināla asiņošana. Dažos klīniskos pētījumos konstatēti daži gadījumi saistībā ar vienlaicīgu varfarīna lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.5), daži ziņojumi arī saistībā ar vienlaicīgu NPL lietošanu.
- Retāk:* Gastrointestināla perforācija.

Ādas un zemādas audu bojājumi:

- Bieži:* Alopecija.
- Bieži (PA. 3 pētījumā):* Sausa āda.
- Bieži:* Paronihija .
- Retāk:* Hirsutisms, uzacu pārmaiņas un trausli un irdeni nagi.
- Retāk:* Viegla ādas reakcija, piemēram, hiperpigmentācija.
- Ļoti reti:* Gadījumi ar aizdomām par Stīvensa-Džonsona sindromu/toksisku epidermālu nekrolīzi, kas dažos gadījumos bija letāli.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:

Ļoti bieži (PA. 3 pētījumā)

- Bieži (BR21 pētījumā)* Aknu funkcionālo testu novirzes (tostarp paaugstināts alanīna aminotransferāzes [ALAT], aspartāta aminotransferāzes [ASAT], bilirubīna līmenis. Pārsvārā tās bija vieglas vai vidēji smagas pakāpes, pārejošas vai saistītas ar aknu metastāzēm.
- Reti:* Tarceva lietošanas gadījumā ziņots par retiem aknu mazspējas gadījumiem (tostarp letāliem). Blakusfaktori bija jau pastāvoša aknu slimība vai vienlaicīga hepatotoksisku zāļu lietošana (skatīt apakšpunktu 4.4).

Acu bojājumi:

- Bieži:* Keratīts.
- Bieži:* Konjunktivīts PA.3 pētījumā.
- Retāk:* Skropstu pārmaiņas (arī ieaugušas skropstas, pārmērīga garu un biezu skropstu augšana).
- Ļoti reti:* Radzenes čūlas un perforācijas.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:

- Bieži:* Asiņošana no deguna.
- Retāk:* Nopietna intersticiāla plaušu slimība (IPL), tostarp ar letālu iznākumu pacientiem, kas saņēmuši Tarceva NSŠPV vai citu progresējušu norobežotu audzēju ārstēšanai (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

Bez sekām lietotas atsevišķas Tarceva devas līdz 1000 mg erlotiniba veseliem cilvēkiem un līdz 1600 mg vēža slimniekiem. Atkārtotām 200 mg devām divreiz dienā veseliem cilvēkiem bija slikta panesamība jau tikai pēc dažu dienu lietošanas. Ņemot vērā šo pētījumu datus, lietojot par ieteikto lielāku devu, iespējama caureja, izsitumi un varbūt arī aknu aminotransferāžu aktivitātes paaugstināšanās. Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, Tarceva lietošana uz brīdi jāpārtrauc un jāsāk simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XE03

Erlotinibs ir epidermas augšanas faktora receptoru/cilvēka epidermas augšanas faktora 1. tipa receptoru (/EGFR, pazīstams arī kā HER1) tirozīnkināzes inhibitors. Erlotinibs spēcīgi kavē

intracelulāro EGFR fosforilēšanos. EGFR ir ekspresēts uz veselu šūnu un vēža šūnu virsmas. Neklīniskajos modeļos EGFR fosfotirozīna inhibīcija izraisa šūnu stāzi un/vai bojāeju.

Nesīkšūnu plaušu vēzis (Tarceva lietots monoterapijā):

Balstterapija pēc pirmās rindas ķīmijterapijas

Tarceva efektivitāte un drošums NSSPV balstterapijā pēc pirmās rindas ķīmijterapijas tika pierādīts randomizētā, dubulmaskētā, ar placebo kontrolētā klīniskā pētījumā (BO18192, SATURN). Tajā piedalījās 889 pacienti ar lokāli progresējušu vai metastazējošu NSSPV, kuru slimība nebija progresējusi pēc platīna līdzekli saturošas dupleta ķīmijterapijas shēmas 4 cikliem. Pacienti attiecībā 1:1 nejaušināti tika iedalīti šādās grupās: Tarceva 150 mg vai placebo iekšķīgi vienu reizi dienā līdz slimības progresēšanai. Pētījuma primārais mērķa parametrs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression free survival*; PFS) visiem pacientiem un pacientiem ar EGFR IHC pozitīvu audzēju. Pēcdemogrāfiskajiem datiem un slimības raksturojuma pētījuma sākumā abas terapijas grupas bija labi līdzsvarotas. Šajā pētījumā netika iekļauti pacienti ar ECOG PS > 1, kā arī ar vienlaicīgām nozīmīgām aknu vai nieru slimībām.

Rezultāti ITT grupā:

Primārā PFS analīze visiem pacientiem (n=889) liecināja, ka PFS riska koeficients (*Hazard ratio*; HR) Tarceva grupā, salīdzinot ar placebo grupu, bija 0,71 (95% TI 0,62 - 0,82; p<0,0001). Tarceva grupā vidējā PFS bija 22,4 nedēļas, salīdzinot ar 16,0 nedēļām placebo grupā. PFS rezultātus apstiprināja neatkarīgs skenēšanas uzņēmumu pārskats. Dati par dzīves kvalitāti neliecināja, ka erlotiniba lietošanai salīdzinājumā ar placebo ir nelabvēlīga ietekme.

Otrā primārā pacientu grupā ar EGFR IHC pozitīvu audzēju (n=621) PFS HR bija 0,69 (95% TI, 0,58 - 0,82; p < 0,0001). Tarceva grupā vidējā PFS bija 22,8 nedēļas (intervāls 0,1 - 78,9 nedēļas), salīdzinot ar 16,2 nedēļām (intervāls 0,1 - 88,1 nedēļa) placebo grupā. Pēc 6 mēnešiem Tarceva un placebo grupās dzīvildzes bez slimības progresēšanas rādītājs bija attiecīgi 27% un 16%.

Attiecībā uz sekundāro mērķa parametru – kopējo dzīvildzi – HR bija 0,81 (95% TI 0,70 - 0,95, p=0,0088). Tarceva grupā vidējā kopējā dzīvildze bija 12,0 mēneši pret 11,0 mēnešiem placebo grupā.

Pacientiem ar EGFR aktivācijas mutācijām ieguvums bija lielāks (n=49, PFS HR=0,10, 95% TI 0,04 - 0,25, p<0,0001). Pacientiem ar EGFR tipa audzējiem (n=388) PFS HR bija 0,78 (95% TI 0,63 - 0,96, p=0,0185), bet kopējās dzīvildzes HR bija 0,77 (95% TI 0,61 - 0,97, p=0,0243).

Pacienti ar slimības stabilizēšanos pēc ķīmijterapijas:

Pacientiem ar slimības stabilizēšanos (SS) (n= 487) PFS HR bija 0,68 (95% TI, 0,56 – 0,83 p<0,0001), (vidēji 12,1 nedēļa Tarceva grupā un 11,3 nedēļas placebo grupā) un kopējās dzīvildzes HR bija 0,72 (95% TI, 0,59 – 0,89 p= 0,0019), (vidēji 11,9 mēneši Tarceva grupā un 9,6 mēneši placebo grupā).

Ietekme uz kopējo dzīvildzi tika pētīta visās atšķirīgajās pacientu apakšgrupās, kurās, lietojot Tarceva, pacientiem novēroja SS. Tas neuzrādīja nozīmīgas kvalitatīvas atšķirības starp pacientiem ar plakanšūnu karcinomu (HR 0,67, 95% TI 0,48 - 0,92) un ne-plakanšūnu karcinomu (HR 0,76, 95% TI 0,59 - 1,00) un starp pacientiem ar EGFR aktivācijas mutācijām (HR 0,48, 95% TI 0,14 - 1,62) un bez EGFR aktivācijas mutācijām (HR 0,65, 95% TI 0,48 - 0,87).

Terapija pēc neveiksmīgas ārstēšanas ar vismaz vienu agrāk izmantotu ķīmijterapijas shēmu:

Tarceva efektivitāte un drošība otrās/ trešās rindas terapijā tika pierādīta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (BR.21) 731 pacientiem ar lokāli progresējušu vai metastazējošu NSSPV pēc vismaz viena neveiksmīga ķīmijterapijas kursa. Pacienti tika nejaušināti iedalīti 2:1, lai saņemtu 150 mg Tarceva vai placebo iekšķīgi reizi dienā. Pētījumā vērtētie raksturlielumi bija vispārējā dzīvildze, dzīvildze līdz slimības progresēšanai (PFS), reakcijas pakāpe, reakcijas ilgums, laiks līdz simptomu, kas saistīti ar plaušu vēzi (klepus, aizdusa un sāpes), pastiprināšanās brīdim un drošība. Primārais vērtētais raksturlielums bija dzīvildze.

Demogrāfiskais raksturojums abās terapijas grupās bija ļoti līdzsvarots. Aptuveni divas trešdaļas pacientu bija vīrieši un aptuveni vienai trešdaļai sākotnējais ECOG raksturojums (PS) bija 2 un 9 % sākotnējais ECOG PS bija 3. Attiecīgi 93 un 92 % visu pacientu Tarceva un placebo grupā bija iepriekš saņēmuši platīnu saturošu ārstēšanas shēmu un attiecīgi 36 % un 37 % visu pacientu bija iepriekš saņēmuši ārstēšanu ar taksānu.

Koriģētais nāves riska koeficients (*Hazard ratio* - HR) Tarceva grupā, salīdzinot ar placebo grupu, bija 0,73 (95 % TI, 0,60 pret 0,87), ($p=0,001$). Izdzīvojušo pacientu procentuālā daļa pēc 12 mēnešiem bija 31,2 % un 21,5 % attiecīgi Tarceva un placebo grupās. Tarceva grupā vidējā kopējā dzīvildze bija 6,7 mēneši (95 % TI, 5,5-7,8 mēneši) salīdzinājumā ar 4,7 mēnešiem placebo grupā (95% TI, 4,1-6,3 mēneši).

Ietekmi uz kopējo dzīvildzi novēroja atšķirīgās pacientu apakšgrupās. Tarceva ietekme uz kopējo dzīvildzi bija līdzīga pacientiem ar sākotnējo PS (ECOG) 2-3 (HR = 0,77, TI 0,6-1,0) un 0-1 (HR = 0,73, 0,6-0,9), vīriešu (HR = 0,76, TI 0,6-0,9) un sieviešu dzimuma pacientiem (HR = 0,80, TI 0,6-1,1), pacientiem vecumā līdz 65 gadiem (HR = 0,75, TI 0,6-0,9) un vecākiem pacientiem (HR = 0,79, TI 0,6-1,0), pacientiem ar vienu iepriekšēju shēmu (HR = 0,76, TI 0,6-1,0) vai vairāk kā vienu iepriekšēju shēmu (HR = 0,75, TI 0,6-1,0), baltās rases pacientiem (HR = 0,79, TI 0,6-1,0) vai aziātu rases pacientiem (HR = 0,61, 0,4-1,0), pacientiem ar adenokarcinomu (HR = 0,71, TI 0,6-0,9) vai plakano šūnu karcinomu HR = 0,67, TI 0,5-0,9), bet ne pacientiem ar citām histoloģiskām atradēm (HR 1,04, TI 0,7-1,5), pacientiem ar slimības IV stadiju diagnosticēšanas brīdī (HR = 0,92, TI 0,7-1,2) un ar slimības agrīnāku stadiju par IV diagnosticēšanas brīdī (HR = 0,65, 0,5-0,8). Daudz lielāks ieguvums no erlotiniba terapijas bija pacientiem, kas nekad nav smēķējuši (dzīvildzes HR = 0,42, TI 0,28-0,64), salīdzinot ar smēķētājiem vai cilvēkiem, kas smēķēšanu atmetuši (HR = 0,87, TI 0,71-1,05).

45% pacientu ar zināmu EGFR ekspresijas stāvokli riska koeficients bija 0,68 (TI 0,49-0,94) pacientiem ar EGFR pozitīviem audzējiem un 0,93 (TI 0,63-1,36) pacientiem ar EGFR negatīviem audzējiem (definēti kā IHC, izmantojot EGFR *pharmDx* testu, EGFR-negativitāte ir mazāk kā 10 % iekrāsotu audzēja šūnu). Atlikušajiem 55% pacientu ar nezināmu EGFR ekspresijas stāvokli riska koeficients bija 0,77 (TI 0,61-0,98).

Tarceva grupā vidējais PFS bija 9,7 nedēļas (95 % TI, 8,4 līdz 12,4 nedēļas), salīdzinot ar 8,0 nedēļām placebo grupā (95 % TI, 7,9 līdz 8,1 nedēļas).

Objektīvā reakcijas pakāpe pēc RECIST Tarceva grupā bija 8,9 % (95 % TI, 6,4 līdz 12,0). Pirmos 330 pacientus vērtēja centralizēti (reakcijas pakāpe – 6,2 %); 401 pacientu vērtēja pētnieki (reakcijas pakāpe – 11,2 %).

Vidējais reakcijas ilgums bija 34,3 nedēļas, robežās no 9,7 līdz 57,6 un vairāk nedēļām. Pacientu proporcija, kuriem novēroja pilnīgu reakciju, daļēju reakciju vai slimības stabilizāciju Tarceva un placebo grupās bija attiecīgi 44,0 % un 27,5 % ($p=0,004$).

Tarceva sniegtā pozitīvā ietekme uz dzīvildzi bija vērojama arī pacientiem, kuri nerasniedza objektīvu audzēja atbildes reakciju (pēc RECIST). Par to liecināja riska koeficients nāvei 0,82 (95 % TI, 0,68 līdz 0,99) pacientiem, kuru labākā atbildes reakcija bija stabila slimība vai progresējoša slimība.

Tarceva lietošana mazināja simptomus, nozīmīgi palielinot laiku līdz klepus, aizdusas un sāpju pastiprināšanās brīdim salīdzinājumā ar placebo.

Aizkuņģa dziedzera vēzis (Tarceva lietots vienlaikus ar gemcitabīnu PA.3 pētījumā):

Tarceva lietošanas efektivitāte un drošība kombinācijā ar gemcitabīnu kā sākotnējā ārstēšana tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar lokāli progresējušu, nerezecējamu vai metastātisku aizkuņģa dziedzera vēzi. Pacienti tika iedalīti, lai saņemtu Tarceva vai placebo reizi dienā nepārtrauktā shēmā un gemcitabīnu i/v (1000 mg/m², 1. cikls – 1., 8., 15., 22., 29., 36. un 43.dienā 8 nedēļu cikla laikā; 2. un turpmākie cikli – 1., 8. un 15. dienā 4 nedēļu cikla laikā [apstiprināto devu un lietošanas shēmu aizkuņģa dziedzera vēža ārstēšanai skatīt gemcitabīna zāļu

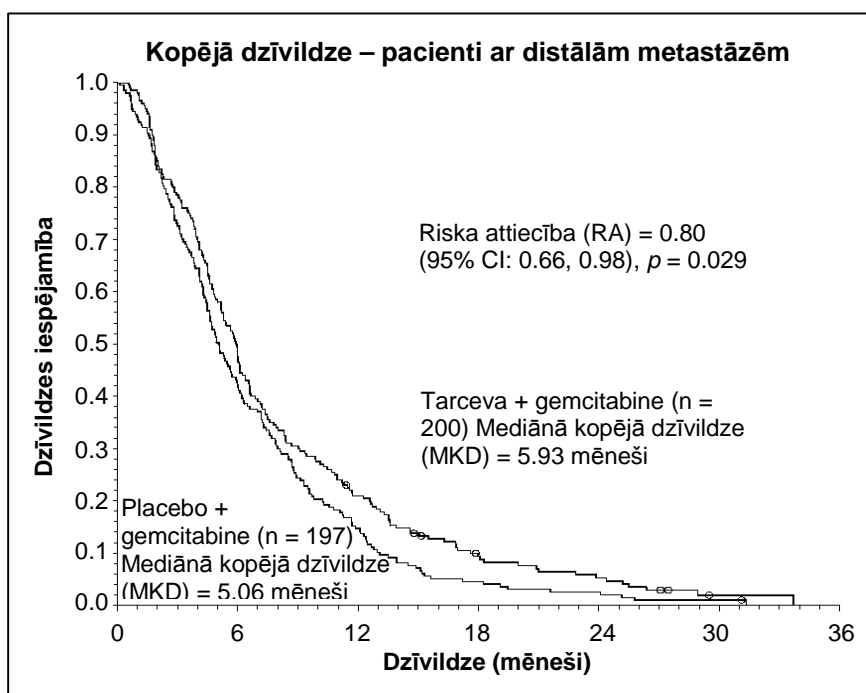
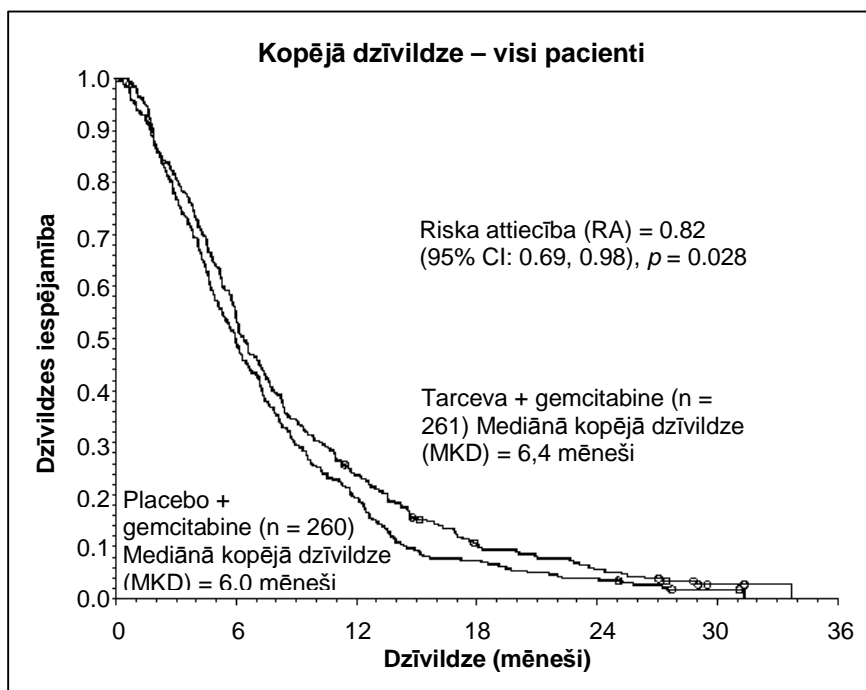
aprakstā]). Tarceva vai placebo tika lietots iekšķīgi reizi dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamas toksicitātes attīstībai. Primārais kritērijs bija kopējā dzīvildze.

Pacientu sākotnējais demogrāfiskais un slimības raksturojums abās ārstēšanas grupās – 100 mg Tarceva un gemcitabīns un placebo un gemcitabīns – bija vienāds, izņemot nedaudz lielāku sieviešu daļu erlotiniba/gemcitabīna grupā salīdzinājumā ar placebo/gemcitabīna grupu:

Sācumstāvoklis	Tarceva	Placebo
Sievietes	51%	44%
Sākotnējais ECOG rīcības spēju stāvoklis (PS) = 0	31%	32%
Sākotnējais ECOG rīcības spēju stāvoklis (PS) = 1	51%	51%
Sākotnējais ECOG rīcības spēju stāvoklis (PS) = 2	17%	17%
Metastazējoša slimība sākumstāvoklī	77%	76%

Dzīvildze tika vērtēta ārstēšanai paredzētā populācijā, pamatojoties uz dzīvildzes novērošanas datiem. Rezultāti redzami turpmāk sniegtā tabulā (rezultāti no grupas ar metastazējošu un lokāli progresējošu audzēju iegūti no pētījuma apakšgrupas analīzes).

Iznākums	Tarceva (mēneši)	Placebo (mēneši)	Δ (mēneši)	Δ TI	Riska attiecība (RA)	RA TI	P-vērtība
Kopējā populācija							
Mediānā kopējā dzīvildze	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Vidējā kopējā dzīvildze	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Populācija ar metastāzēm							
Mediānā kopējā dzīvildze	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Vidējā kopējā dzīvildze	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Populācija ar vietēju progresēšanu							
Mediānā kopējā dzīvildze	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Vidējā kopējā dzīvildze	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			



Post-hoc analīzēs noteikts, ka pacientiem ar labvēlīgu klīnisko stāvokli sākotnējā līmenī (zema sāpju intensitāte, laba dzīves kvalitāte un labs PS) var rasties lielāks ieguvums no Tarceva. Ieguvums pārsvarā rodas zema sāpju intensitātes līmeņa gadījumā.

Post-hoc analīzēs pacientiem, kas lietoja Tarceva, un kam radās izsitumi, bija lielāka kopējā dzīvildze, salīdzinot ar pacientiem, kam neradās izsitumi (mediānā KD 7,2 pret 5 mēnešiem, RA:0,61). 90% pacientu Tarceva terapijas grupā pirmo 44 dienu laikā radās izsitumi. Vidējais laiks līdz izsitumu sākumam bija 10 dienas.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās: pēc iekšķīgas lietošanas maksimālā erlotiniba koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc aptuveni 4 stundām. Pētījumā veseliem brīvprātīgajiem tika noskaidrots, ka absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 59%. Kopējo iedarbību pēc iekšķīgas lietošanas var palielināt uzturs.

Izkliede: erlotiniba vidējais šķietamais izkļedes tilpums ir 232 l, un cilvēka organismā tas izplatās audzēja audos. Pētījumā ar 4 pacientiem (3 ar nesīkšūnu plaušu vēzi [NSŠPV] un 1 ar balsenes vēzi), kuri iekšķīgi saņēma 150 mg Tarceva dienas devas, 9. dienā ķirurģiski izgrieztajos audzēja paraugos atklāja, ka erlotiniba koncentrācija vidēji ir 1185 ng/g audu. Tas atbilst vidēji 63% (no 5 līdz 161% robežās) maksimālās līdzsvara koncentrācijas plazmā. Primāro aktīvo metabolītu koncentrācija audzējā bija vidēji 160 ng/g audu, kas atbilst vidēji 113% (no 88 līdz 130% robežās) maksimālās līdzsvara koncentrācijas plazmā. Ar plazmas olbaltumiem saistās aptuveni 95%. Erlotinibs saistās ar seruma albumīnu un alfa-1 skābo glikoproteīnu (AAG).

Metabolisms: erlotinibs cilvēka organismā metabolizējas aknās ar aknu citohromu, galvenokārt CYP3A4 starpniecību, mazākā mērā ar CYP1A2 starpniecību. Erlotiniba metabolisko klīrensu, iespējams, papildina arī ārpusaknu CYP3A4 pastarpinātais metabolisms zarnās, CYP1A1 pastarpinātais metabolisms plaušās un 1B1 pastarpinātais metabolisms audzēja audos.

Atklāti trīs galvenie metabolisma ceļi: 1) vai nu vienas, vai abu sānu ķēžu O-demetilācija un pēc tam oksidācija līdz karboksilskābēm; 2) acetilēna grupas oksidācija un pēc tam hidrolīze līdz arilkarboksilskābei un 3) fenil-acetilēna grupas aromātiskā hidroksilācija. Primārajiem erlotiniba metabolītiem OSI-420 un OSI-413, kas veidojas vienas no abu sānu ķēžu O-demetilācijā, neklīniskajās *in vitro* pārbaudēs un *in vivo* audzēju modeļos ir erlotinibam līdzīga spēcīga iedarbība. Plazmā tie ir <10% erlotiniba daudzuma un tiem var būt erlotinibam līdzīga farmakokinētika.

Eliminācija: Erlotinibs tiek izvadīts galvenokārt metabolītu veidā izkārnījumos (>90%), nieru eliminācijai veidojot tikai nelielu daļu (aptuveni 9%) no perorālās devas. Mazāk nekā 2% iekšķīgi lietotās devas tiek izvadīti sākotnējās vielas veidā. Grupas farmakokinētikas analīze 591 pacientam, kas saņēma tikai Tarceva, parādīja, ka vidējais šķietamais klīrenss ir 4,47 l/h ar 36,2 stundu vidējo pusperiodu. Tāpēc paredzams, ka laiks līdz līdzsvara plazmas koncentrācijas sasniegšanai būs aptuveni 7-8 dienas.

Farmakokinētika īpašās grupās

Ņemot vērā grupas farmakokinētikas analīzi, netika novērota klīniski nozīmīga sakarība starp šķietamo klīrensu un pacienta vecumu, ķermeņa masu, dzimumu un etnisko piederību. Pacienta faktori, kas korelēja ar erlotiniba farmakokinētiku, bija kopējais bilirubīns serumā, AAG un smēķēšana pašreiz. Paaugstināta seruma kopējā bilirubīna un AAG koncentrācija bija saistīta ar samazinātu erlotiniba klīrensu. Šo atšķirību klīniskā nozīme nav skaidra. Taču smēķētājiem bija palielināts erlotiniba klīrenss. Tas tika apstiprināts farmakokinētikas pētījumā nesmēķētājiem un cigaretēs smēķējošiem veseliem indivīdiem, kas lietoja vienreizēju perorālu erlotiniba 150 mg devu. C_{max} ģeometriskā vidējā vērtība bija 1056 ng/ml nesmēķētājiem un 689 ng/ml smēķētājiem ar vidējo attiecību smēķētājiem un nesmēķētājiem 65,2 % (95 % TI: 44,3 – 95,9, $p = 0,031$). AUC_{0-inf} ģeometriskā vidējā vērtība bija 18726 ng•h/ml nesmēķētājiem un 6718 ng•h/ml smēķētājiem ar vidējo attiecību 35,9 % (95 % TI: 23,7 – 54,3, $p < 0,0001$). C_{24h} ģeometriskā vidējā vērtība bija 288 ng/ml nesmēķētājiem un 34,8 ng/ml smēķētājiem ar vidējo attiecību 12,1 % (95 % TI: 4,82 – 30,2, $p = 0,0001$).

Pivotālā III fāzes NSŠPV pētījumā smēķētājiem erlotiniba līdzsvara stāvoklis iestājās pie 0,65 µg/ml koncentrācijas plazmā (n=16), kas bija apmēram 2 reizes mazāk nekā bijušiem smēķētājiem vai pacientiem, kas nekad nebija smēķējuši (1,28 µg/ml, n=108). Vienlaikus par 24% palielinājās šķietamais erlotiniba plazmas klīrenss. I fāzes devas palielināšanas pētījumā, kurā piedalījās smēķētāji ar NSŠPV, farmakokinētikas analīzes līdzsvara stāvoklī liecināja, ka erlotiniba iedarbība pastiprinājās proporcionāli devai, ja Tarceva deva tika palielināta no 150 mg līdz maksimālai panesamai devai –

300 mg. Līdzsvara stāvoklis, lietojot 300 mg devu, smēķētājiem šajā pētījumā bija pie 1,22 µg/ml (n=17) koncentrācijas plazmā.

Ņemot vērā farmakokinētikas pētījumu rezultātus, smēķētājiem jāiesaka pārtraukt smēķēšanu Tarceva lietošanas laikā, jo citādi var samazināties tā koncentrācija plazmā.

Ņemot vērā populācijas farmakokinētikas analīzi, opioīda klātbūtne palielināja iedarbību par aptuveni 11%.

Tika veikta otra populācijas farmakokinētikas analīze, kas ietvēra datus par erlotinību no 204 aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem, kuri saņēma erlotinību un gemcitabīnu. Šī analīze parādīja, ka kovarianti, kas ietekmēja erlotinība klīrensu pacientiem aizkuņģa dziedzera pētījumā, bija ļoti līdzīgi tiem, ko konstatēja iepriekšējā viena līdzekļa farmakokinētikas analīzē. Nekādi jauni kovariantu efekti netika atklāti. Vienlaicīga gemcitabīna lietošana neietekmēja erlotinība plazmas klīrensu.

Nav veikti īpaši pētījumi bērniem un gados vecākiem pacientiem.

Aknu darbības traucējumi: erlotinibs tiek izvadīts galvenokārt caur aknām. Pacientiem ar norobežotiem audzējiem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (7 – 9 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) ģeometriski vidējais erlotinība AUC_{0-t} un C_{max} bija attiecīgi 27000 ng•h/ml un 805 ng/ml, salīdzinot ar 29300 ng•h/ml un 1090 ng/ml pacientiem ar normālu aknu darbību, arī pacientiem ar primāru aknu vēzi vai metastāzēm aknās. Lai gan C_{max} bija statistiski nozīmīgi mazāka pacientiem ar vidēji smagu aknu bojājumu, šī atšķirība nav uzskatāma par klīniski nozīmīgu. Nav pieejami dati par smagu aknu darbības traucējumu ietekmi uz erlotinība farmakokinētiku. Grupas farmakokinētikas analīzē paaugstināta kopējā bilirubīna koncentrācija plazmā bija saistīta ar lēnāku erlotinība izvadīšanu.

Nieru darbības traucējumi: erlotinibs un tā metabolīti netiek nozīmīgi izvadīti caur nierēm, mazāk nekā 9% atsevišķas devas tiek izvadīti urīnā. Grupas farmakokinētikas analīzē netika novērota nekāda klīniski nozīmīga sakarība starp erlotinība klīrensu un kreatinīna klīrensu, bet par pacientiem ar kreatinīna klīrensu <15 ml/min dati nav pieejami.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Ilgstošas lietošanas iedarbība, kas tika novērota vismaz vienai dzīvnieku sugai vai vienā pētījumā, bija ietekme uz radzeni (atrofija, izčūlojumi), ādu (folikulāra deģenerācija un iekaisums, apsārtums un alopecija), olnīcām (atrofija), aknām (aknu nekroze), nierēm (nieru papillārā nekroze un kanāliņu paplašināšanās) un kuņģa-zarnu traktu (aizkavēta kuņģa iztukšošana un caureja). Pazeminājās eritrocītu raksturlielumi un leukocītu, galvenokārt neitrofilo raksturlielumi palielinājās. Novēroja ar ārstēšanu saistītu ALAT, ASAT un bilirubīna palielināšanos. Šīs pārmaiņas novēroja, lietojot devas, kas bija ievērojami mazākas nekā atbilstoši klīnikā lietojamās.

Ņemot vērā darbības veidu, erlotinibs varētu būt teratogēnisks. Žurku un trušu reproduktīvās toksikoloģijas pārbaužu dati, lietojot devas, kas gandrīz sasniedza maksimālo panesamo devu un/vai mātītei toksiskas devas, liecināja par reproduktīvu (embriotoksicitāti žurkām, embriju uzsūkšanos un fetotoksicitāti trušiem) un attīstības (pavājināta mazuļu augšana un samazināta dzīvildze žurkām) toksicitāti, bet nebija teratogēniskas un neietekmēja negatīvi auglību. Šo ietekmi novēroja, lietojot devas, kas bija atbilstošas klīnikā lietojamajām devām.

Erlotinība rezultāti standarta genotoksicitātes pētījumos bija negatīvi. Kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

Žurkām pēc UV apstarošanas novēroja vieglu fototoksisku ādas reakciju.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliska celuloze (E460)
A tipa nātrija cietes glikolāts
Nātrija laurilsulfāts
Magnija stearāts (E470b)

Tabletes apvalks:

Hidroksipropilceluloze (E463)
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols
Hipromeloze (E464)

Pelēkā apdrukātais tinte:

Šellaks (E904)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Titāna dioksīds (E171)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

PVH blisteri, kas pārklāti ar alumīnija foliju, ar 30 tabletēm.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/05/311/002

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

2005. gada 19. septembris

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tarceva 150 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Tarceva 150 mg

Katrā apvalkotajā tabletē ir 150 mg erlotiniba (*Erlotinib*) (erlotiniba hidrochlorīda veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Baltas vai iedzeltenas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes ar 'Tarceva 150' un logo, uzdrukātu brūnā krāsā vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Nesīkšūnu plaušu vēzis (NSŠPV):

Tarceva monoterapija indicēta balstterapijā pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastazējošu nesīkšūnu plaušu vēzi, kura gaita ir stabila pēc četriem pirmās rindas standarta ķīmijterapijas cikliem ar platīna preparātiem.

Tarceva indicēts arī pacientu ar lokāli progresējošu vai metastazējošu nesīkšūnu plaušu vēzi ārstēšanai pēc vismaz viena neveiksmīga ķīmijterapijas kursa.

Ordinējot Tarceva, jāņem vērā faktori, kas saistīti ar dzīvildzes pieaugumu.

Pacientiem ar EGFR-negatīviem audzējiem ieguvums attiecībā uz dzīvildzi vai citi klīniski nozīmīgi efekti nav pierādīti (skatīt apakšpunktu 5.1).

Aizkuņģa dziedzera vēzis:

Tarceva kombinācijā ar gemcitabīnu indicēts pacientu ar metastātisku aizkuņģa dziedzera vēzi ārstēšanai.

Ordinējot Tarceva, jāņem vērā faktori, kas saistīti ar palielinātu dzīvildzi (skatīt apakšpunktu 4.2 un 5.1).

Pacientiem ar lokāli progresējošu slimību labāku dzīvildzi nevar pierādīt.

4.2 Devas un lietošanas veids

Tarceva terapija jākontrolē ārstam ar pretvēža terapijas pieredzi.

Nesīkšūnu plaušu vēzis:

Ieteicamā Tarceva dienas deva ir 150 mg, ko lieto vismaz vienu stundu pirms vai divas stundas pēc ēšanas.

Aizkuņģa dziedzera vēzis:

Ieteicamā Tarceva dienas deva ir 100 mg, ko lieto vismaz vienu stundu pirms vai divas stundas pēc ēšanas kombinācijā ar gemcitabīnu (skatīt gemcitabīna zāļu aprakstu par aizkuņģa dziedzera vēža indikāciju).

Pacientiem, kam pirmo 4 – 8 terapijas nedēļu laikā nerodas izsitumi, turpmākā ārstēšana ar Tarceva jāpārvērtē (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ja nepieciešama devas pielāgošana, tā pakāpeniski jāsamazina pa 50 mg (skatīt apakšpunktu 4.4).

Tarceva ir pieejams pa 25 mg, 100 mg un 150 mg.

Vienlaicīgas CYP3A4 substrātu un modulatoru lietošanas gadījumā var būt jāpielāgo deva (skatīt apakšpunktu 4.5).

Aknu darbības traucējumi: erlotinibs tiek eliminēts aknu metabolisma ceļā un izvadīts ar žulti. Lai arī erlotiniba iedarbība pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (7-9 punkti pēc Child-Pugh skalas) un pacientiem ar adekvātām aknu funkcijām bija līdzīga, lietojot Tarceva pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība. Ja rodas smagas blakusparādības, jāapsver Tarceva devas mazināšana vai lietošanas pārtraukšana. Erlotiniba lietošanas drošība un efektivitāte pacientiem ar smagu aknu disfunkciju (AsAT/ un AlAT/ > 5 x ANR) nav pētīta. Tarceva nav ieteicams lietot pacientiem ar smagu aknu disfunkciju (skatīt apakšpunktu 5.2).

Nieru darbības traucējumi: erlotiniba lietošanas drošība un efektivitāte pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (seruma kreatinīna koncentrācija >1,5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu) nav pētīta. Ņemot vērā farmakokinētikas datus, pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktu 5.2). Tarceva lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav ieteicama.

Lietošana pediatrikajā populācijā: erlotiniba lietošanas drošība un efektivitāte pacientiem līdz 18 gadu vecumam nav pētīta. Tarceva lietošana bērniem nav ieteicama.

Smēķētāji: pierādīts, ka smēķēšana samazina erlotiniba darbību par 50 – 60%. Maksimālā panesamā Tarceva deva smēķētājiem ar NSŠPV bija 300 mg. Pacientiem, kas turpina smēķēt, nav noskaidrota devu, kas lielākas par ieteiktām sākumdevām, efektivitāte un ilgtermiņa drošums (skatīt apakšpunktu 4.5 un 5.2). Tādēļ cilvēkiem, kas pašlaik smēķē, jāiesaka atmest smēķēšanu, jo erlotiniba koncentrācija plazmā smēķētājiem ir zemāka nekā nesmēķētājiem.

4.3 Kontrindikācijas

Stipri paaugstināta jutība pret erlotinibu vai kādu no palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Spēcīgi CYP3A4 induktori var pavājināt erlotiniba iedarbību, bet spēcīgi CYP3A4 inhibitori var izraisīt pastiprinātu toksicitāti. Jāizvairās no vienlaicīgas ārstēšanas ar šāda veida līdzekļiem (skatīt apakšpunktu 4.5).

Smēķētājiem jāiesaka pārtraukt smēķēšanu, jo erlotiniba koncentrācija plazmā smēķētājiem ir mazāka, salīdzinot ar nesmēķētājiem. Samazinājuma pakāpe ir klīniski nozīmīga (skatīt apakšpunktu 4.5).

Pacientiem, kuri saņēmuši Tarceva nesīkšūnu plaušu vēža (NSŠPV), aizkuņģa dziedzera vēža vai citu progresējušu norobežotu audzēju ārstēšanai, reti ziņots par intersticiālai plaušu slimībai (IPS) līdzīgiem gadījumiem, tostarp ar letālu iznākumu. Pivotalā pētījumā BR.21 par NSŠPV IPS sastopamība (0,8%) placebo un Tarceva grupās bija vienāda. Aizkuņģa dziedzera vēža pētījumā kombinācijā ar gemcitabīnu IPS līdzīgu gadījumu sastopamība bija 2,5% Tarceva un gemcitabīna grupā salīdzinājumā ar 0,4% ar placebo un gemcitabīnu ārstēto grupā. Kopējā sastopamība ar Tarceva ārstētiem pacientiem visos pētījumos (arī nekontrolētos pētījumos un pētījumos ar vienlaicīgu ķīmijterapiju) bija aptuveni 0,6% salīdzinājumā ar 0,2% pacientiem, kas lietoja placebo. Pacientiem, kuriem bija aizdomas par IPS līdzīgiem gadījumiem, atklātās diagnozes bija pneimonīts, apstarojuma pneimonīts, paaugstinātas jutības pneimonīts, intersticiāla pneimonija, intersticiāla plaušu slimība,

obliterējošs bronholīts, plaušu fibroze, akūts respirators distresa sindroms (ARDS), alveolīts un plaušu infiltrācija. Simptomi sākās dažas dienas vai pat vairākus mēnešus pēc Tarceva terapijas uzsākšanas. Bieži bija blakusfaktori vai veicinoši faktori, piemēram, vienlaikus vai iepriekš veikta ķīmijterapija, iepriekš veikta apstarošana, jau iepriekš diagnosticēta parenhimatoza plaušu slimība, metastazējoša plaušu slimība un plaušu infekcijas.

Pacientiem, kuriem pēkšņi rodas jauni un/vai progresējoši neizskaidrojami plaušu simptomi, piemēram, aizdusa, klepus un drudzis, Tarceva terapija jāpārtrauc uz laiku, kamēr tiek noskaidrota diagnoze. Pacientus, kas tiek vienlaikus ārstēti ar erlotinibu un gemcitabīnu, rūpīgi jānovēro, jo var attīstīties IPS līdzīga toksicitāte. Ja tiek atklāta IPS, Tarceva lietošana ir jāpārtrauc un jāsāk nepieciešamā atbilstošā ārstēšana (skatīt apakšpunktu 4.8).

Caureja radusies aptuveni 50% pacientu, kas lietojuši Tarceva. Vidēji smaga vai smaga caureja ārstējama, piemēram, ar loperamīdu. Dažos gadījumos var būt jāsamazina deva. Klīniskajos pētījumos devu samazināja ik pa 50 mg. Devas samazināšana ik pa 25 mg nav pētīta. Ja rodas smaga vai nepārejoša caureja, slikta dūša, anoreksija vai vemšana, kas saistīta ar dehidratāciju, Tarceva terapija jāpārtrauc un jāveic atbilstošā ārstēšana, lai novērstu dehidratāciju (skatīt apakšpunktu 4.8). Reti saņemti ziņojumi par hipokaliēmiju un nieru mazspēju (arī letāliem gadījumiem). Daži gadījumi bija sekundāri smagai dehidratācijai caurejas, vemšanas un/vai anoreksijas dēļ, bet citus bija izraisījuši arī vienlaicīga ķīmijterapija Smagākas vai ilgstošākas caurejas gadījumā vai gadījumos, kad rodas dehidratācija, īpaši pacientu grupās ar pastiprinošiem riska faktoriem (vienlaikus zāļu lietošana, simptomi vai slimības vai citi predisponējoši stāvokļi, tostarp liels vecums), Tarceva terapija jāpārtrauc un jāveic atbilstoši pasākumi, lai intensīvi nodrošinātu pacienta intravenozu rehidratāciju. Pacientiem, kuriem pastāv dehidratācijas risks, jākontrolē arī nieru funkcija un elektrolītu, tostarp kālija līmenis serumā.

Tarceva lietošanas laikā ziņots par retiem aknu mazspējas gadījumiem (tostarp letāliem). Veicinošie faktori bija jau pastāvoša aknu slimība vai vienlaicīga hepatotoksisku zāļu lietošana. Tāpēc šādiem pacientiem jāapsver periodisku aknu darbības pārbaūžu nepieciešamība. Ja aknu darbības pārmaiņas ir smagas, Tarceva lietošana ir jāpārtrauc (skatīt apakšpunktu 4.8). Tarceva lietošana nav ieteicama pacientiem ar smagu aknu disfunkciju.

Lietojot Tarceva, pacientiem ir palielināts retāk sastopamas kuņģa-zarnu trakta perforācijas risks. Pacientiem, kas vienlaikus lieto antiangiogēniskus līdzekļus, kortikosteroīdus, NPL un/vai ķīmijterapiju ar taksānu, vai kam anamnēzē ir peptiska čūla vai divertikulīta slimība, ir palielināts risks. Pacientiem, kuriem rodas kuņģa-zarnu trakta perforācija, Tarceva lietošana pilnībā jāpārtrauc (skatīt apakšpunktu 4.8).

Ziņots par pūšļveida, erozīviem un eksfoliatīviem ādas bojājumiem, arī ļoti retiem gadījumiem ar aizdomām par Stīvensa-Džonsona sindromu/toksisku epidermālo nekrolīzi, dažos gadījumos ar letālu iznākumu (skatīt apakšpunktu 4.8). Ja rodas smagi pūšļveida, erozīvi vai eksfoliatīvi ādas bojājumi, ārstēšana ar Tarceva jāpārtrauc uz laiku vai pavisam.

Ziņots par ļoti retiem radzenes perforācijas vai čūlas rašanās gadījumiem Tarceva lietošanas laikā. Ārstēšanas ar Tarceva laikā novēroti citi acu bojājumi, arī patoloģiska skropstu augšana, sausais keratokonjunktivīts vai keratīts, kas arī ir radzenes perforācijas/čūlas riska faktori. Ja pacientam ir akūta acu slimība vai tās paasinājums, piemēram, acu sāpes, terapija ar Tarceva jāpārtrauc uz laiku vai pavisam (skatīt apakšpunktu 4.8).

Tabletes satur laktozi, tāpēc tās nevajadzētu lietot pacientiem ar retu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Erlotinibam raksturīga samazināta šķīdība, ja pH ir augstāks par 5. Zāles, kas ietekmē kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas pH, piemēram, protonu sūkņa inhibitori, H2 antagonisti un antacīdi līdzekļi, var ietekmēt erlotiniba šķīdību un tādējādi tā biopieejamību. Tarceva devas palielināšana, lietojot to vienlaikus ar šiem līdzekļiem, nekompensēs iedarbības vājināšanos. Nav vēlams nozīmēt vienlaikus erlotinibu un protonu sūkņa inhibitorus. Vienlaicīgas Erlotiniba un H2 antagonistu vai antacīdu

līdzekļu lietošanas ietekme nav zināma, tomēr ir iespējams, ka biopieejamība ir samazināta. Tādēļ šo līdzekļu vienlaicīga lietošana nav vēlama (skatīt apakšpunktu 4.5). Ja Tarceva lietošanas laikā antacīdu līdzekļu lietošana ir nepieciešama, tie jālieto vismaz 4 stundas pirms vai 2 stundas pēc Tarceva devas lietošanas.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Erlotinibs ir spēcīgs CYP1A1 inhibitors un vidēji spēcīgs CYP3A4 un CYP2C8 inhibitors, kā arī spēcīgs UGT1A1 pastarpinātās glikuronizācijas inhibitors *in vitro*.

Spēcīgas CYP1A1 inhibīcijas fizioloģiskā nozīme nav zināma, jo cilvēka audos ir ļoti ierobežota CYP1A1 ekspresija.

Lietojot erlotinibu vienlaicīgi ar ciprofloksacīnu, vidēji izteiktu CYP1A2 inhibitoru, erlotiniba iedarbība [AUC] būtiski palielinājās par 39%, bet statistiski nozīmīgas C_{max} pārmaiņas netika novērotas. Līdzīgi attiecīgi par 60% un 48% palielinājās aktīvā metabolīta iedarbība attiecībā uz AUC un C_{max} . Šā pieauguma klīniskā nozīme nav noteikta. Kombinējot erlotinibu ar ciprofloksacīnu vai spēcīgiem CYP1A2 inhibitoriem (piemēram, fluvoksamīnu), jāievēro piesardzība. Ja novēro ar erlotiniba lietošanu saistītas nevēlamās blakusparādības, erlotiniba devu var samazināt.

Iepriekšēja vai vienlaicīga ārstēšana ar Tarceva nemainīja prototipisku CYP3A4 substrātu, midazolāma un eritromicīna klirensu, bet samazināja midazolāma perorālo bioloģisko pieejamību līdz 24%. Citā klīniskā pētījumā novērots, ka erlotinibs neietekmē vienlaikus lietota CYP3A4/2C8 substrāta paklitaksela farmakokinētiku. Tāpēc maza ir nozīmīgas mijiedarbības iespējamība ar citu CYP3A4 substrātu metabolismu.

Glikuronizācijas nomākums var izraisīt mijiedarbību ar zālēm, kas ir UGT1A1 substrāti un tiek izvadīti tikai šajā ceļā. Pacientiem, kuriem ir zems UGT1A1 ekspresijas līmenis vai ģenētiski glikuronizācijas traucējumi (piemēram, Žilbēra slimība), serumā var paaugstināties bilirubīna koncentrācija, tāpēc viņi ir jāārstē piesardzīgi.

Erlotinibu cilvēka organismā aknās metabolizē aknu citohromi, galvenokārt CYP3A4, mazākā apjomā CYP1A2. Erlotiniba metabolisko klirensu, iespējams, papildina arī ārpusaknu CYP3A4 pastarpinātais metabolisms zarnās, CYP1A1 pastarpinātais metabolisms plaušās un CYP1B1 pastarpinātais metabolisms audzēja audos. Iespējama mijiedarbība ar aktīvām vielām, ko metabolizē šie enzīmi vai kuras ir šo enzīmu inhibitori vai induktori.

Spēcīgi CYP3A4 aktivitātes inhibitori samazina erlotiniba metabolismu un paaugstina erlotiniba koncentrāciju plazmā. Klīniskā pētījumā vienlaicīga erlotiniba un ketokonazola lietošana (pa 200 mg perorāli divreiz dienā 5 dienas), kas ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors, izraisīja erlotiniba kopējās iedarbības palielināšanos (par 86% AUC un par 69% C_{max}). Tāpēc, kombinējot erlotinibu ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, piemēram, azolu pretsēnīšu līdzekļiem (t. i., ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu), proteāzes inhibitoriem, eritromicīnu vai klaritromicīnu, jāievēro piesardzība. Ja nepieciešams, erlotiniba deva ir jāsamazina, īpaši ja vērojama toksiska ietekme.

Spēcīgi CYP3A4 aktivitātes induktori pastiprina erlotiniba metabolismu un nozīmīgi samazina erlotiniba koncentrāciju plazmā. Klīniskā pētījumā vienlaicīga erlotiniba un rifampicīna lietošana (pa 600 mg perorāli reizi dienā 7 dienas), kas ir spēcīgs CYP3A4 induktors, izraisīja erlotiniba AUC samazināšanos vidēji par 69%. Vienlaicīga rifampicīna lietošana kopā ar vienreizēju 450 mg Tarceva devu izraisīja vidējo kopējo erlotiniba iedarbību (AUC), kas bija 57,5% no tās, ko novēroja pēc vienreizējas 150 mg Tarceva devas lietošanas, ja netika veikta ārstēšana ar rifampicīnu. Tāpēc jāizvairās no Tarceva lietošanas vienlaikus ar CYP3A4 induktoriem. Pacientiem, kuriem nepieciešama vienlaicīga ārstēšana ar Tarceva un spēcīgu CYP3A4 induktoru, piemēram, rifampicīnu, jāapsver devas palielināšana līdz 300 mg, stingri kontrolējot drošību (tostarp nieru un aknu darbību un seruma elektrolītu līmeni) un, ja panesamība ir laba ilgāk nekā 2 nedēļas, var apsvērt devas palielināšanu līdz 450 mg, stingri kontrolējot drošību. Kopējās iedarbības samazināšanās iespējama arī tad, ja vienlaikus

lieto citus induktorus, piemēram, fenitoīnu, karbamazepīnu, barbiturātus vai asinszāli (*Hypericum perforatum*). Jāievēro piesardzība, lietojot šīs aktīvās vielas apvienojumā ar erlotinību. Kad vien iespējams, jāapsver alternatīvas ārstēšanas iespējas ar zālēm, kurām nepiemīt spēcīga CYP3A4 induktora darbība.

Klīniskos pētījumos ziņots par starptautiskās normalizētās attiecības (International Normalized Ratio (INR)) paaugstināšanos un asiņošanas gadījumiem, tostarp gastrointestinālu asiņošanu. Reizēm tā bijusi saistīta ar vienlaicīgu varfarīna lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.8) un reizēm ar vienlaicīgu NPL lietošanu. Pacientiem, kuri lieto varfarīnu vai citus kumarīna atvasinājumu antikoagulantus, regulāri jāpārbauda, vai nemainās protrombīna laiks vai INR.

Farmakokinētiskās mijiedarbības pētījuma rezultāti liecina par nozīmīgu AUC_{inf} , C_{max} un koncentrācijas plazmā samazināšanos pēc 24 stundām attiecīgi 2,8, 1,5 un 9 reizes pēc Tarceva lietošanas smēķētājiem, salīdzinot ar nesmēķētājiem (skatīt apakšpunktu 5.2). Tāpēc pacienti, kuri vēl arvien smēķē, jāmodina pārtraukt smēķēšanu pēc iespējas ātrāk pirms Tarceva lietošanas sākšanas, jo citādi var pazemināties erlotinība koncentrācija plazmā. Samazinātas iedarbības klīniskais efekts nav formāli novērtēts, bet tas varētu būt klīniski nozīmīgs.

Erlotinibs ir P-glikoproteīna aktīvās vielas transportvielas substrāts. Lietojot kombinācijā ar P-glikoproteīna inhibitoriem, piemēram, ciklosporīnu un verapamilu, var mainīties erlotinība sadalījums un/vai eliminācija. Šīs mijiedarbības sekas, piemēram, attiecībā uz CNS toksicitāti, nav noteiktas. Šādās situācijās jāievēro piesardzība.

Erlotinibam raksturīga samazināta šķīdība, ja pH ir augstāks par 5. Zāles, kas ietekmē kuņģa un zarnu trakta augšdaļas pH, var ietekmēt erlotinība šķīdību un tādējādi tā biopieejamību. Erlotinība vienlaicīga lietošana ar omeprazolu, protonu sūkņa inhibitoru (PSI), samazināja erlotinība iedarbību [AUC] un maksimālo koncentrāciju [C_{max}] attiecīgi par 46% un 61%. T_{max} vai pusperiods nemainījās. Vienlaicīga Tarceva lietošana ar 300 mg H2 receptoru antagonistu ranitidīna samazināja erlotinība iedarbību [AUC] un maksimālo koncentrāciju [C_{max}] attiecīgi par 33% un 54%. Tarceva devas palielināšana, lietojot to vienlaikus ar šiem līdzekļiem, nekompensēs iedarbības vājināšanos. Tomēr, lietojot Tarceva pārmaiņus 2 stundas pirms vai 10 stundas pēc ranitidīna pa 150 mg divas reizes dienā, erlotinība iedarbība [AUC] un maksimālā koncentrācija [C_{max}] samazinājās tikai par attiecīgi 15% un 17%. Antacīdu ietekme uz erlotinība uzsūkšanos nav pētīta, taču iespējama samazināta uzsūkšanās, radot zemāku koncentrāciju plazmā. Kopumā nav vēlama erlotinība un protonu sūkņa inhibitoru kombinācijas lietošana. Ja Tarceva lietošanas laikā antacīdu līdzekļu lietošana ir nepieciešama, tie jālieto vismaz 4 stundas pirms vai 2 stundas pēc Tarceva dienas devas lietošanas. Ja apsver ranitidīna lietošanas nepieciešamību, to jālieto pārmaiņus, proti, Tarceva jālieto vismaz 2 stundas pirms vai 10 stundas pēc ranitidīna lietošanas.

Ib fāzes pētījumā nekonstatēja nozīmīgu gemcītabīna ietekmi uz erlotinība farmakokinētiku, nebija arī nozīmīgas erlotinība ietekmes uz gemcītabīna farmakokinētiku.

Erlotinibs palielina platīna koncentrāciju. Klīniskā pētījumā erlotinība lietošana vienlaikus ar karboplatīnu un paklitakselu izraisīja kopējā platīna AUC_{0-48} palielināšanos pa 10,6%. Lai gan statistiski nozīmīgs, šis atšķirības apmērs netiek uzskatīts par klīniski nozīmīgu. Klīniskajā praksē var būt citi blakusfaktori, kas izraisa palielinātu karboplatīna kopējo iedarbību, piemēram, nieru darbības traucējumi. Nozīmīgu karboplatīna vai paklitaksela ietekmi uz erlotinība farmakokinētiku nekonstatēja.

Kapecitabīns var palielināt erlotinība koncentrāciju. Kad erlotinibs tika lietots kombinācijā ar kapecitabīnu, konstatēja statistiski nozīmīgu erlotinība AUC palielināšanos un C_{max} palielināšanos, kas tuvs normas augšējai robežai, salīdzinot ar raksturlielumiem, kas novēroti citā pētījumā, kurā erlotinibs tika lietots kā vienīgais līdzeklis. Erlotinibs nozīmīgi neietekmēja kapecitabīna farmakokinētiku.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Ar erlotinibu nav veikti pētījumi grūtniecēm. Pētījumi dzīvniekiem liecina par zināmu toksisku ietekmi uz vairošanos (skatīt apakšpunktu 5.3). Iespējamais risks cilvēkam nav zināms. Reproductīvā vecuma sievietēm Tarceva terapijas laikā jāizsargājas no grūtniecības. Ārstēšanas laikā, kā arī vismaz 2 nedēļas pēc ārstēšanas pabeigšanas jāizmanto piemēroti pretapaugļošanās līdzekļi. Grūtniecei ārstēšanu drīkst turpināt tikai tad, ja iespējamais ieguvums mātei ir lielāks nekā risks auglim.

Zīdīšanas periods

Nav zināms, vai erlotinibs izdalās mātes pienā. Iespējamā kaitējuma dēļ zīdāinim Tarceva lietošanas laikā mātei jāiesaka nezināt bērnu.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, tomēr erlotiniba lietošanas laikā nav novēroti garīgo spēju traucējumi.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Nesīkšņu plaušu vēzis (Tarceva lietots monoterapijā):

Nejaušinātā dubultslēptā pētījumā (BR.21; Tarceva lietojot otrās rindas terapijai) izsitumi (75 %) un caureja (54 %) bija visbiežāk novērotās blakusparādības (BP). Vairums bija 1./2. smaguma pakāpes un izzuda bez ārstēšanas. 3./4. pakāpes izsitumi un caureja radās attiecīgi 9 % un 6 % ar Tarceva ārstēto pacientu, 1% pacientu to dēļ pārtrauca pētījumu. Devas samazināšana izsitumu un caurejas dēļ bija nepieciešama attiecīgi 6% un 1% pacientu. BR.21 pētījumā vidējais laiks līdz izsitumu parādīšanās brīdim bija 8 dienas, vidējais laiks līdz caurejas rašanās brīdim bija 12 dienas.

Parasti izsitumi ir vieglu vai vidēji smagu eritematozu un papulopustulāru elementu veidā, un var rasties vai pastiprināties saules starojumam pakļautos ādas apvidos. Pacientiem, kas uzturas saulē, var ieteikt aizsargājošu apģērbu un/vai krēmu ar aizsargfiltru (piemēram, minerālus saturošu līdzekļu) lietošanu.

Blakusparādības, kas biežāk (≥ 3 %) nekā placebo grupās radās ar Tarceva ārstētajiem pacientiem pivotālajā BR.21 pētījumā un vismaz 10% pacientu Tarceva grupā, pēc Nacionālā vēža institūta vispārējo toksicitātes kritēriju (NCI-CTC) pakāpes apkopotas 1. tabulā.

1. tabula. BR.21 pētījumā ļoti bieži novērotās BP

NCI-CTC pakāpe	Erlotinibs N = 485			Placebo N = 242		
	Jebkuras pakāpes	3.	4.	Jebkuras pakāpes	3.	4.
MedDRA ieteicamais termins	%	%	%	%	%	%
Kopējais pacientu skaits ar BP	99	40	22	96	36	22
<i>Infekcijas un infestācijas</i>						
Infekcija*	24	4	0	15	2	0
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>						
Anoreksija	52	8	1	38	5	<1
<i>Acu bojājumi</i>						
Konjunktivīts	12	<1	0	2	<1	0
Keratoconjunctivitis sicca	12	0	0	3	0	0

NCI-CTC pakāpe	Erlotinibs N = 485			Placebo N = 242		
	Jebkuras pakāpes	3.	4.	Jebkuras pakāpes	3.	4.
MedDRA ieteicamais termins	%	%	%	%	%	%
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>						
Aizdusa	41	17	11	35	15	11
Klepus	33	4	0	29	2	0
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>						
Caureja**	54	6	<1	18	<1	0
Slikta dūša	33	3	0	24	2	0
Vemšana	23	2	<1	19	2	0
Stomatīts	17	<1	0	3	0	0
Vēdera sāpes	11	2	<1	7	1	<1
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>						
Izsitumi***	75	8	<1	17	0	0
Nieze	13	<1	0	5	0	0
Sausa āda	12	0	0	4	0	0
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>						
Nogurums	52	14	4	45	16	4

* Smagas infekcijas ar neitropēniju vai bez tās: pneimonija, sepse un celulīts.

** Var izraisīt dehidratāciju, hipokaliēmiju un nieru mazspēju.

*** Izsitumi bija aknes veida dermatīts.

Citā dubultmaskētā, randomizētā, ar placebo kontrolētā III fāzes pētījumā BO18192 (SATURN); Tarceva tika lietots balstterapijai pēc pirmās rindas ķīmijterapijas. Pētījums SATURN tika veikts 889 pacientiem ar progresējušu, recidivējušu vai metastazējušu NSSPV pēc pirmās rindas standarta ķīmijterapijas kursa ar platīna līdzekli, netika atklāti jauni drošuma signāli.

Biežākās NBP pacientiem, kas pētījumā BO18192 tika ārstēti ar Tarceva, bija izsitumi un caureja (jebkādas pakāpes – attiecīgi 49% un 20%), vairumā gadījumu tās bija ar 1./2. smaguma pakāpes un ārstējamas bez terapeitiskas iejaukšanās. 3. pakāpes izsitumi un caureja radās attiecīgi 6% un 2% pacientu. Netika novērots neviens 4. pakāpes izsitumu vai caurejas gadījums. Izsitumu un caurejas dēļ Tarceva lietošana tika pārtraukta attiecīgi 1% un <1% pacientu. Devas maiņa (lietošanas pārtraukšana uz laiku vai mazināšana) izsitumu un caurejas dēļ bija nepieciešama attiecīgi 8,3% un 3% pacientu.

Aizkuņģa dziedzera vēzis (Tarceva lietots vienlaikus ar gemcitabīnu):

Biežāk novērotās blakusparādības pivotālā pētījumā PA.3 pacientiem ar aizkuņģa dziedzera vēzi, kas saņēma Tarceva 100 mg un gemcitabīnu, bija nogurums, izsitumi un caureja. Tarceva un gemcitabīna grupā par 3./4. pakāpes izsitumiem un caureju ziņoja 5 % pacientu (par katru blakusparādību). Vidējais laiks līdz izsitumu un caurejas parādīšanās brīdim bija attiecīgi 10 dienas un 15 dienas. Izsitumu un caurejas dēļ (atsevišķi) 2 % pacientu bija jāsamazina deva un līdz 1% pacientu, kas saņēma Tarceva un gemcitabīnu, bija jāpārtrauc pētījums.

Blakusparādības, kas biežāk (≥ 3 %) radās ar Tarceva 100 mg un gemcitabīnu ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar placebo un gemcitabīna grupu, pivotālajā pētījumā PA.3, un vismaz 10 % pacientu Tarceva 100 mg un gemcitabīna grupā, 2. tabulā apkopotas atbilstoši Nacionālā Vēža institūta vispārējo toksicitātes kritēriju (*National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria; NCI-CTC*) pakāpei.

2. tabula. Ļoti bieži sastopamas BP pētījumā PA.3 (100 mg grupa)

NCI-CTC pakāpe	Erlotinibs N = 259			Placebo N = 256		
	Jebkuras pakāpes	3.	4.	Jebkuras pakāpes	3.	4.
MedDRA ieteiktais termins	%	%	%	%	%	%
Kopējais pacientu skaits ar jebkuru BP	99	48	22	97	48	16
<i>Infekcijas un infestācijas</i>						
Infekcija*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>						
Ķermeņa masas samazināšanās	39	2	0	29	<1	0
<i>Psihiskie traucējumi</i>						
Depresija	19	2	0	14	<1	0
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>						
Galvassāpes	15	<1	0	10	0	0
Neiropātija	13	1	<1	10	<1	0
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>						
Klepus	16	0	0	11	0	0
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>						
Caureja**	48	5	<1	36	2	0
Stomatīts	22	<1	0	12	0	0
Dispepsija	17	<1	0	13	<1	0
Meteorisms	13	0	0	9	<1	0
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>						
Izsitumi***	69	5	0	30	1	0
Matu izkrišana	14	0	0	11	0	0
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>						
Pireksija	36	3	0	30	4	0
Nogurums	73	14	2	70	13	2
Drebuļi	12	0	0	9	0	0

*Smagas infekcijas ar neitropēniju vai bez bija pneimonija, sepse un celulīts.

** Var izraisīt dehidratāciju, hipokaliēmiju un nieru mazspēju.

*** Izsitumi bija aknes veida dermatīts.

Citi novērojumi:

Tarceva lietošanas drošības novērtējums pamatojas uz datiem par vairāk nekā 1200 pacientiem, kas tika ārstēti vismaz ar vienu 150 mg Tarceva devu monoterapijas veidā, kā arī vairāk nekā 300 pacientiem, kuri saņēma Tarceva 100 vai 150 mg kombinācijā ar gemcitabīnu.

Blakusparādību sastopamības iedalījumam izmantoti šādi termini: ļoti bieži (>1/10); bieži (>1/100, <1/10); retāk (>1/1000, <1/100); reti (>1/10000, <1/1000); ļoti reti (<1/10000), ieskaitot atsevišķus gadījumus.

Pacientiem, kuri saņēma Tarceva monoterapiju, kā arī pacientiem, kuri saņēma Tarceva vienlaikus ar ķīmijterapiju, novērotas tālāk minētās blakusparādības. Ļoti bieži vērojamas BP norādītas 1. un 2. tabulā, bet citu sastopamības kategoriju BP apkopotas tālāk tekstā.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:

- Bieži:* Gastrointestināla asiņošana. Klīniskajos pētījumos konstatēti daži gadījumi saistībā ar vienlaicīgu varfarīna lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.5), daži ziņojumi arī saistībā ar vienlaicīgu NPL lietošanu.
- Retāk:* Gastrointestināla perforācija.

Ādas un zemādas audu bojājumi:

- Bieži:* Alopecija.
- Bieži (PA. 3 pētījumā):* Sausa āda.
- Bieži:* Paronihija .
- Retāk:* Hirsutisms, uzacu pārmaiņas un trausli un irdeni nagi.
- Retāk:* Vieglas ādas reakcijas, piemēram, hiperpigmentācija.
- Ļoti reti:* Gadījumi ar aizdomām par Stīvensa-Džonsona sindromu/toksisku epidermālu nekrolīzi, kas dažos gadījumos bija letāli.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:

Ļoti bieži (PA. 3 pētījumā)

- Bieži (BR21 pētījumā):* Aknu funkcionālo testu novirzes (tostarp paaugstināts alanīna aminotransferāzes [ALAT], aspartāta aminotransferāzes [ASAT], bilirubīna līmenis. Pārsvārā tās bija vieglas vai vidēji smagas pakāpes, pārejošas vai saistītas ar aknu metastāzēm.

- Reti:* Tarceva lietošanas gadījumā ziņots par retiēm aknu mazspējas gadījumiem (tostarp letāliem). Blakusfaktori bija jau pastāvoša aknu slimība vai vienlaicīga hepatotoksisku zāļu lietošana (skatīt apakšpunktu 4.4).

Acu bojājumi:

- Bieži:* Keratīts. *Bieži:* Konjunktivīts PA. 3 pētījumā.
- Retāk:* Skropstu pārmaiņas (arī ieaugušas skropstas, pārmērīga garu un biezu skropstu augšana).
- Ļoti reti:* Radzenes čūlas un perforācijas.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:

- Bieži:* Asiņošana no deguna.
- Retāk:* Nopietna intersticiāla plaušu slimība (IPL), tostarp ar letālu iznākumu pacientiem, kas saņēmuši Tarceva NSŠPV vai citu progresējušu norobežotu audzēju ārstēšanai (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

Bez sekām lietotas atsevišķas Tarceva devas līdz 1000 mg erlotiniba veseliem cilvēkiem un līdz 1600 mg vēža slimniekiem. Atkārtotām 200 mg devām divreiz dienā veseliem cilvēkiem bija slikta panesamība jau tikai pēc dažu dienu lietošanas. Ņemot vērā šo pētījumu datus, lietojot par ieteikto lielāku devu, iespējama caureja, izsitumi un varbūt arī aknu aminotransferāžu aktivitātes paaugstināšanās. Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, Tarceva lietošana uz brīdi jāpārtrauc un jāsāk simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XE03

Erlotinibs ir epidermas augšanas faktora receptoru/cilvēka epidermas augšanas faktora 1. tipa receptoru (/EGFR, pazīstams arī kā HER1) tirozīnkināzes inhibitors. Erlotinibs spēcīgi kavē

intracelulāro /EGFR fosforilēšanos. /EGFR ir ekspresēts uz veselu šūnu un vēža šūnu virsmas. Neklīniskajos modeļos /EGFR fosfotirozīna inhibīcija izraisa šūnu stāzi un/vai bojāeju.

Nesīkšūnu plaušu vēzis (Tarceva lietots monoterapijā):

Balstterapija pēc pirmās rindas ķīmijterapijas

Tarceva efektivitāte un drošums NSSPV balstterapijā pēc pirmās rindas ķīmijterapijas tika pierādīts randomizētā, dubulmaskētā, ar placebo kontrolētā klīniskā pētījumā (BO18192, SATURN). Tajā piedalījās 889 pacienti ar lokāli progresējušu vai metastazējošu NSSPV, kuru slimība nebija progresējusi pēc platīna līdzekli saturošas dupleta ķīmijterapijas shēmas 4 cikliem. Pacienti attiecībā 1:1 nejaušināti tika iedalīti šādās grupās: Tarceva 150 mg vai placebo iekšķīgi vienu reizi dienā līdz slimības progresēšanai. Pētījuma primārais mērķa parametrs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression free survival*; PFS) visiem pacientiem un pacientiem ar EGFR IHC pozitīvu audzēju. Pēc demogrāfiskajiem datiem un slimības raksturojuma pētījuma sākumā abas terapijas grupas bija labi līdzsvarotas. Šajā pētījumā netika iekļauti pacienti ar ECOG PS > 1, kā arī ar vienlaicīgām nozīmīgām aknu vai nieru slimībām.

Rezultāti ITT grupā:

Primārā PFS analīze visiem pacientiem (n=889) liecināja, ka PFS riska koeficients (*Hazard ratio*; HR) Tarceva grupā, salīdzinot ar placebo grupu, bija 0,71 (95% TI 0,62 - 0,82; p<0,0001). Tarceva grupā vidējā PFS bija 22,4 nedēļas, salīdzinot ar 16,0 nedēļām placebo grupā. PFS rezultātus apstiprināja neatkarīgs skenēšanas uzņēmumu pārskats. Dati par dzīves kvalitāti neliecināja, ka erlotiniba lietošanai salīdzinājumā ar placebo ir nelabvēlīga ietekme.

Otrā primārā pacientu grupā ar EGFR IHC pozitīvu audzēju (n=621) PFS HR bija 0,69 (95% TI, 0,58 - 0,82; p < 0,0001). Tarceva grupā vidējā PFS bija 22,8 nedēļas (intervāls 0,1 - 78,9 nedēļas), salīdzinot ar 16,2 nedēļām (intervāls 0,1 - 88,1 nedēļa) placebo grupā. Pēc 6 mēnešiem Tarceva un placebo grupās dzīvildzes bez slimības progresēšanas rādītājs bija attiecīgi 27% un 16%.

Attiecībā uz sekundāro mērķa parametru – kopējo dzīvildzi – HR bija 0,81 (95% TI 0,70 - 0,95, p=0,0088). Tarceva grupā vidējā kopējā dzīvildze bija 12,0 mēneši pret 11,0 mēnešiem placebo grupā.

Pacientiem ar EGFR aktivācijas mutācijām ieguvums bija lielāks (n=49, PFS HR=0,10, 95% TI 0,04 - 0,25, p<0,0001). Pacientiem ar EGFR tipa audzējiem (n=388) PFS HR bija 0,78 (95% TI 0,63 - 0,96, p=0,0185), bet kopējās dzīvildzes HR bija 0,77 (95% TI 0,61 - 0,97, p=0,0243).

Pacienti ar slimības stabilizēšanos pēc ķīmijterapijas

Pacientiem ar slimības stabilizēšanos (SS) (n= 487) PFS HR bija 0,68 (95% TI, 0,56 – 0,83 p<0,0001), (vidēji 12,1 nedēļa Tarceva grupā un 11,3 nedēļas placebo grupā) un kopējās dzīvildzes HR bija 0,72 (95% TI, 0,59 – 0,89 p= 0,0019), (vidēji 11,9 mēneši Tarceva grupā un 9,6 mēneši placebo grupā).

Ietekme uz kopējo dzīvildzi tika pētīta visās atšķirīgajās pacientu apakšgrupās, kurās, lietojot Tarceva, a pacientiem novēroja SS. Tas neuzrādīja nozīmīgas kvalitatīvas atšķirības starp pacientiem ar plakanšūnu karcinomu (HR 0,67, 95% TI 0,48-0,92) un ne-plakanšūnu karcinomu (HR 0,76, 95% TI 0,59-1,00) un starp pacientiem ar EGFR aktivācijas mutācijām (HR 0,48, 95% TI 0,14-1,62) un bez EGFR aktivācijas mutācijām (HR 0,65, 95% TI 0,48-0,87).

Terapija pēc neveiksmīgas ārstēšanas ar vismaz vienu agrāk izmantotu ķīmijterapijas shēmu:

Tarceva efektivitāte un drošība otrās/ trešās rindas terapijā tika pierādīta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (BR.21) 731 pacientiem ar lokāli progresējušu vai metastazējošu NSSPV pēc vismaz viena neveiksmīga ķīmijterapijas kursa. Pacienti tika nejaušināti iedalīti 2:1, lai saņemtu 150 mg Tarceva vai placebo iekšķīgi reizi dienā. Pētījumā vērtētie raksturlielumi bija vispārējā dzīvildze, dzīvildze līdz slimības progresēšanai (PFS), reakcijas pakāpe, reakcijas ilgums, laiks līdz simptomu, kas saistīti ar plaušu vēzi (klepus, aizdusa un sāpes), pastiprināšanās brīdim un drošība. Primārais vērtētais raksturlielums bija dzīvildze.

Demogrāfiskais raksturojums abās terapijas grupās bija labi līdzsvarots. Aptuveni divas trešdaļas pacientu bija vīrieši un aptuveni vienai trešdaļai sākotnējais ECOG raksturojums (PS) bija 2 un 9 % sākotnējais ECOG PS bija 3. Attiecīgi 93 un 92 % visu pacientu Tarceva un placebo grupā bija iepriekš saņēmuši platīnu saturošu ārstēšanas shēmu un attiecīgi 36 % un 37 % visu pacientu bija iepriekš saņēmuši ārstēšanu ar taksānu.

Koriģētais nāves riska koeficients (*Hazard ratio* - HR) Tarceva grupā, salīdzinot ar placebo grupu, bija 0,73 (95 % TI, 0,60 pret 0,87), ($p=0,001$). Izdzīvojušo pacientu procentuālā daļa pēc 12 mēnešiem bija 31,2 % un 21,5 % attiecīgi Tarceva un placebo grupās. Tarceva grupā vidējā kopējā dzīvildze palielinājās par 42,5% un bija 6,7 mēneši (95% TI, 5,5-7,8 mēneši) salīdzinājumā ar 4,7 mēnešiem placebo grupā (95 % TI, 4,1-6,3mēneši).

Ietekmi uz kopējo dzīvildzi novēroja atšķirīgās pacientu apakšgrupās. Tarceva ietekme uz kopējo dzīvildzi bija līdzīga pacientiem ar sākotnējo PS (ECOG) 2-3 (HR = 0,77, TI 0,6-1,0) un 0-1 (HR = 0,73, 0,6-0,9), vīriešu (HR = 0,76, TI 0,6-0,9) un sieviešu dzimuma pacientiem (HR = 0,80, TI 0,6-1,1), pacientiem vecumā līdz 65 gadiem (HR = 0,75, TI 0,6-0,9) un vecākiem pacientiem (HR = 0,79, TI 0,6-1,0), pacientiem ar vienu iepriekšēju shēmu (HR = 0,76, TI 0,6-1,0) vai vairāk kā vienu iepriekšēju shēmu (HR = 0,75, TI 0,6-1,0), baltās rases pacientiem (HR = 0,79, TI 0,6-1,0) vai aziātu rases pacientiem (HR = 0,61, 0,4-1,0), pacientiem ar adenokarcinomu (HR = 0,71, TI 0,6-0,9) vai plakano šūnu karcinomu HR = 0,67, TI 0,5-0,9), bet ne pacientiem ar citām histoloģiskām atradēm (HR 1,04, TI 0,7-1,5), pacientiem ar slimības IV stadiju diagnosticēšanas brīdī (HR = 0,92, TI 0,7-1,2) un ar slimības agrīnāku stadiju par IV diagnosticēšanas brīdī (HR = 0,65, 0,5-0,8). Daudz lielāks ieguvums no erlotiniba terapijas bija pacientiem, kas nekad nav smēķējuši (dzīvildzes HR = 0,42, TI 0,28-0,64), salīdzinot ar smēķētājiem vai cilvēkiem, kas smēķēšanu atmetuši (HR = 0,87, TI 0,71-1,05).

45 % pacientu ar zināmu EGFR ekspresijas stāvokli riska koeficients bija 0,68 (TI 0,49-0,94) pacientiem ar EGFR pozitīviem audzējiem un 0,93 (TI 0,63-1,36) pacientiem ar EGFR negatīviem audzējiem. (definēti kā IHC, izmantojot EGFR *pharmDx* testu, EGFR-negativitāte ir mazāk kā 10 % iekrāsotu audzēja šūnu). Atlikušajiem 55% pacientu ar nezināmu EGFR ekspresijas stāvokli riska koeficients bija 0,77 (TI 0,61-0,98).

Tarceva grupā vidējais PFS bija 9,7 nedēļas (95 % TI, 8,4 līdz 12,4 nedēļas), salīdzinot ar 8,0 nedēļām placebo grupā (95 % TI, 7,9 līdz 8,1 nedēļas).

Objektīvā reakcijas pakāpe pēc RECIST Tarceva grupā bija 8,9 % (95 % TI, 6,4 līdz 12,0). Pirmos 330 pacientus vērtēja centralizēti (reakcijas pakāpe – 6,2 %); 401 pacientu vērtēja pētnieki (reakcijas pakāpe – 11,2 %).

Vidējais reakcijas ilgums bija 34,3 nedēļas, robežās no 9,7 līdz 57,6 un vairāk nedēļām. Pacientu proporcija, kuriem novēroja pilnīgu reakciju, daļēju reakciju vai slimības stabilizāciju Tarceva un placebo grupās bija attiecīgi 44,0 % un 27,5 % ($p=0,004$).

Tarceva sniegtā pozitīvā ietekme uz dzīvildzi bija vērojama arī pacientiem, kuri nerasniedza objektīvu audzēja atbildes reakciju (pēc RECIST). Par to liecināja riska koeficients nāvei 0,82 (95% TI, 0,68 līdz 0,99) pacientiem, kuru labākā atbildes reakcija bija stabila slimība vai progresējoša slimība.

Tarceva lietošana mazināja simptomus, nozīmīgi palielinot laiku līdz klepus, aizdusas un sāpju pastiprināšanās brīdim salīdzinājumā ar placebo.

Aizkuņģa dziedzera vēzis (Tarceva lietots vienlaikus ar gemcitabīnu PA.3 pētījumā):

Tarceva lietošanas efektivitāte un drošība kombinācijā ar gemcitabīnu kā sākotnējā ārstēšana tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar lokāli progresējušu, nerezecējamu vai metastātisku aizkuņģa dziedzera vēzi. Pacienti tika iedalīti lai saņemtu Tarceva vai placebo reizi dienā nepārtrauktā shēmā un gemcitabīnu i/v (1000 mg/m², 1. cikls – 1., 8., 15., 22., 29., 36. un 43. dienā 8 nedēļu cikla laikā; 2. un turpmākie cikli – 1., 8. un 15. dienā 4 nedēļu cikla laikā [apstiprināto devu un lietošanas shēmu aizkuņģa dziedzera vēža ārstēšanai skatīt gemcitabīna zāļu

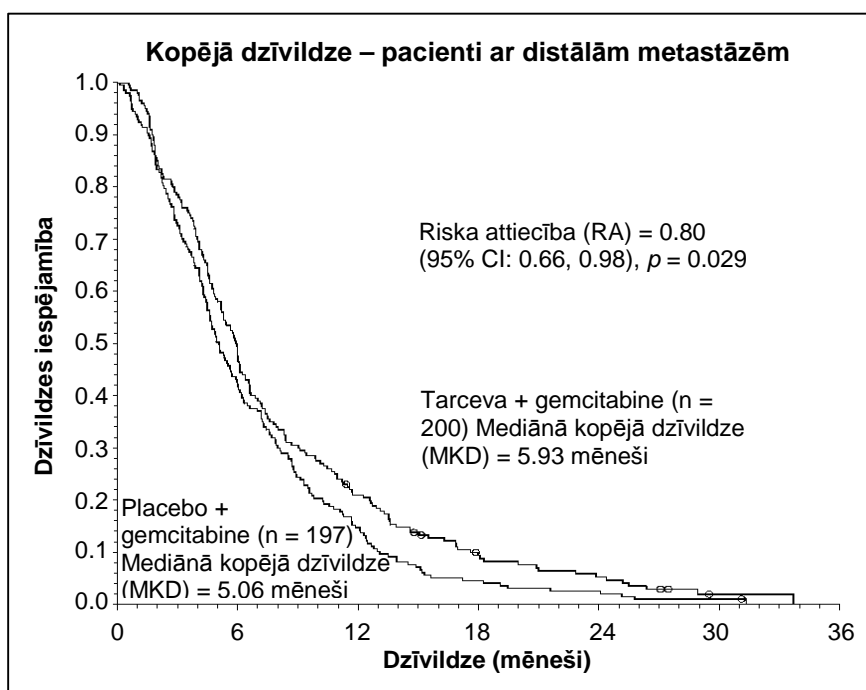
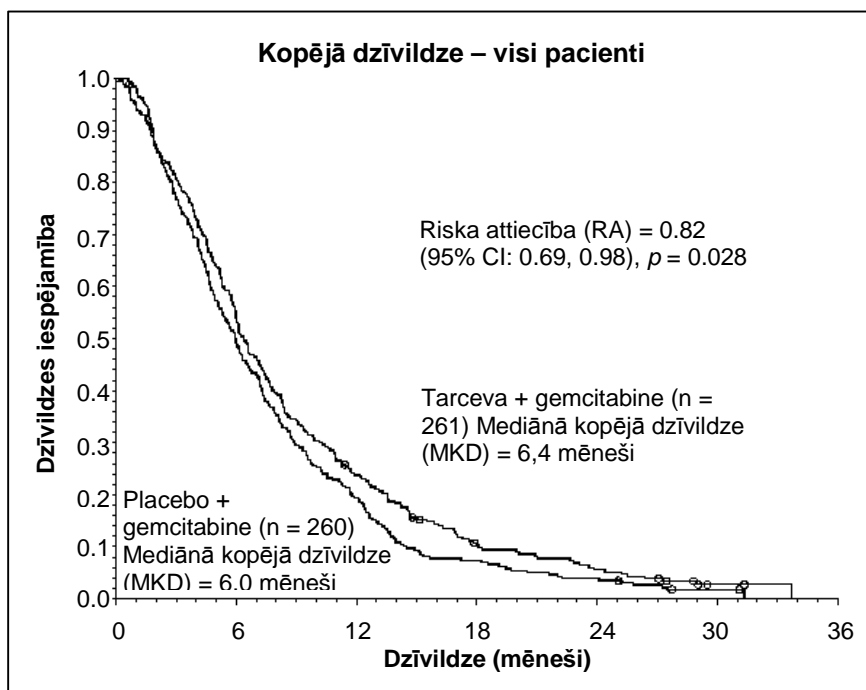
aprakstā]). Tarceva vai placebo tika lietots iekšķīgi reizi dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamas toksicitātes attīstībai. Primārais kritērijs bija kopējā dzīvildze.

Pacientu sākotnējais demogrāfiskais un slimības raksturojums abās ārstēšanas grupās – 100 mg Tarceva un gemcitabīns un placebo un gemcitabīns – bija vienāds, izņemot nedaudz lielāku sieviešu daļu erlotiniba/gemcitabīna grupā salīdzinājumā ar placebo/gemcitabīna grupu:

Sākmstāvoklis	Tarceva	Placebo
Sievietes	51%	44%
Sākotnējais ECOG rīcības spēju stāvoklis (PS) = 0	31%	32%
Sākotnējais ECOG rīcības spēju stāvoklis (PS) = 1	51%	51%
Sākotnējais ECOG rīcības spēju stāvoklis (PS) = 2	17%	17%
Metastazējoša slimība sākumstāvoklī	77%	76%

Dzīvildze tika vērtēta ārstēšanai paredzētā populācijā, pamatojoties uz dzīvildzes novērošanas datiem. Rezultāti redzami turpmāk sniegtā tabulā (rezultāti no grupas ar metastazējošu un lokāli progresējošu audzēju iegūti no pētījuma apakšgrupas analīzes).

Iznākums	Tarceva (mēneši)	Placebo (mēneši)	Δ (mēneši)	Δ TI	Riska attiecība (RA)	RA TI	P-vērtība
Kopējā populācija							
Mediānā kopējā dzīvildze	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Vidējā kopējā dzīvildze	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Populācija ar metastāzēm							
Mediānā kopējā dzīvildze	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Vidējā kopējā dzīvildze	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Populācija ar vietēju progresēšanu							
Mediānā kopējā dzīvildze	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Vidējā kopējā dzīvildze	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			



Post-hoc analīzēs noteikts, ka pacientiem ar labvēlīgu klīnisko stāvokli sākotnējā līmenī (zema sāpju intensitāte, laba dzīves kvalitāte un labs PS) var rasties lielāks ieguvums no Tarceva. Ieguvums pārsvarā rodas zema sāpju intensitātes līmeņa gadījumā.

Post-hoc analīzēs pacientiem, kas lietoja Tarceva, un kam radās izsitumi, bija lielāka kopējā dzīvildze, salīdzinot ar pacientiem, kam neradās izsitumi (mediānā KD 7,2 pret 5 mēnešiem, RA:0,61). 90% pacientu Tarceva terapijas grupā pirmo 44 dienu laikā radās izsitumi. Vidējais laiks līdz izsitumu sākumam bija 10 dienas.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās: pēc iekšķīgas lietošanas maksimālā erlotiniba koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc aptuveni 4 stundām. Pētījumā veselīgiem brīvprātīgajiem tika noskaidrots, ka absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 59%. Kopējo iedarbību pēc iekšķīgas lietošanas var palielināt uzturs.

Izkliede: erlotiniba vidējais šķietamais izkļedes tilpums ir 232 l, un cilvēka organismā tas izplatās audzēja audos. Pētījumā ar 4 pacientiem (3 ar nesīkšūnu plaušu vēzi [NSŠPV] un 1 ar balsenes vēzi), kuri saņēma iekšķīgi 150 mg Tarceva dienas devas, 9. dienā ķirurģiski izgrieztajos audzēja paraugos atklāja, ka erlotiniba koncentrācija vidēji ir 1185 ng/g audu. Tas atbilst vidēji 63% (no 5 līdz 161% robežās) maksimālās līdzsvara koncentrācijas plazmā. Primāro aktīvo metabolītu koncentrācija audzējā bija vidēji 160 ng/g audu, kas atbilst vidēji 113% (no 88 līdz 130% robežās) maksimālās līdzsvara koncentrācijas plazmā. Ar plazmas olbaltumiem saistās aptuveni 95%. Erlotinibs saistās ar seruma albumīnu un alfa-1 skābo glikoproteīnu (AAG).

Metabolisms: erlotinibs cilvēka organismā metabolizējas aknās ar aknu citohromu, galvenokārt CYP3A4 starpniecību, mazākā mērā ar CYP1A2 starpniecību. Erlotiniba metabolisko klīrensu, iespējams, papildina arī ārpusaknu CYP3A4 pastarpinātais metabolisms zarnās, CYP1A1 pastarpinātais metabolisms plaušās un 1B1 pastarpinātais metabolisms audzēja audos.

Atklāti trīs galvenie metabolisma ceļi: 1) vai nu vienas, vai abu sānu ķēžu O-demetilācija un pēc tam oksidācija līdz karboksilskābēm; 2) acetilēna grupas oksidācija un pēc tam hidrolīze līdz arilkarboksilskābei un 3) fenil-acetilēna grupas aromātiskā hidroksilācija. Primārajiem erlotiniba metabolītiem OSI-420 un OSI-413, kas veidojas vienas no abu sānu ķēžu O-demetilācijā, neklīniskajās *in vitro* pārbaudēs un *in vivo* audzēju modeļos ir erlotinibam līdzīga spēcīga iedarbība. Plazmā tie ir <10% erlotiniba daudzuma un tiem var būt erlotinibam līdzīga farmakokinētika.

Eliminācija: erlotinibs tiek izvadīts galvenokārt metabolītu veidā izkārnījumos (>90%), nieru eliminācijai veidojot tikai nelielu daļu (aptuveni 9%) no perorālās devas. Mazāk nekā 2% iekšķīgi lietotās devas tiek izvadīti sākotnējās vielas veidā. Grupas farmakokinētikas analīze 591 pacientam, kas saņēma tikai Tarceva, parādīja, ka vidējais šķietamais klīrenss ir 4,47 l/h ar 36,2 stundu vidējo pusperiodu. Tāpēc paredzams, ka laiks līdz līdzsvara plazmas koncentrācijas sasniegšanai būs aptuveni 7-8 dienas.

Farmakokinētika īpašās grupās:

Ņemot vērā grupas farmakokinētikas analīzi, netika novērota klīniski nozīmīga sakarība starp šķietamo klīrensu un pacienta vecumu, ķermeņa masu, dzimumu un etnisko piederību. Pacienta faktori, kas korelēja ar erlotiniba farmakokinētiku, bija kopējais bilirubīns serumā, AAG un smēķēšana pašreiz. Paaugstināta seruma kopējā bilirubīna un AAG koncentrācija bija saistīta ar samazinātu erlotiniba klīrensu. Šo atšķirību klīniskā nozīme nav skaidra. Taču smēķētājiem bija palielināts erlotiniba klīrenss. Tas tika apstiprināts farmakokinētikas pētījumā nesmēķētājiem un cigaretēs smēķējošiem veselīgiem indivīdiem, kas lietoja vienreizēju perorālu erlotiniba 150 mg devu. C_{max} ģeometriskā vidējā vērtība bija 1056 ng/ml nesmēķētājiem un 689 ng/ml smēķētājiem ar vidējo attiecību smēķētājiem un nesmēķētājiem 65,2 % (95 % TI: 44,3 – 95,9, $p = 0,031$). AUC_{0-inf} ģeometriskā vidējā vērtība bija 18726 ng•h/ml nesmēķētājiem un 6718 ng•h/ml smēķētājiem ar vidējo attiecību 35,9 % (95 % TI: 23,7 – 54,3, $p < 0,0001$). C_{24h} ģeometriskā vidējā vērtība bija 288 ng/ml nesmēķētājiem un 34,8 ng/ml smēķētājiem ar vidējo attiecību 12,1 % (95 % CI: 4,82 – 30,2, $p = 0,0001$).

Pivotālā III fāzes NSŠPV pētījumā smēķētājiem erlotiniba līdzsvara stāvoklis iestājās pie 0,65 µg/ml koncentrācijas plazmā ($n=16$), kas bija apmēram 2 reizes mazāk nekā bijušiem smēķētājiem vai pacientiem, kas nekad nebija smēķējuši (1,28 µg/ml, $n=108$). Vienlaikus par 24% palielinājās šķietamais erlotiniba plazmas klīrenss. I fāzes devas palielināšanas pētījumā, kurā piedalījās smēķētāji ar NSŠPV, farmakokinētikas analīzes līdzsvara stāvoklī liecināja, ka erlotiniba iedarbība pastiprinājās proporcionāli devai, ja Tarceva deva tika palielināta no 150 mg līdz maksimālai panesamai devai –

300 mg. Līdzsvara stāvoklis, lietojot 300 mg devu, smēķētājiem šajā pētījumā bija pie 1,22 µg/ml (n=17) koncentrācijas plazmā.

Ņemot vērā farmakokinētikas pētījumu rezultātus, smēķētājiem jāiesaka pārtraukt smēķēšanu Tarceva lietošanas laikā, jo citādi var samazināties tā koncentrācija plazmā.

Ņemot vērā populācijas farmakokinētikas analīzi, opioīda klātbūtne palielināja iedarbību par aptuveni 11%.

Tika veikta otra populācijas farmakokinētikas analīze, kas ietvēra datus par erlotinību no 204 aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem, kuri saņēma erlotinību un gemcitabīnu. Šī analīze parādīja, ka kovarianti, kas ietekmēja erlotinība klīrensu pacientiem aizkuņģa dziedzera pētījumā, bija ļoti līdzīgi tiem, ko konstatēja iepriekšējā viena līdzekļa farmakokinētikas analīzē. Nekādi jauni kovariantu efekti netika atklāti. Vienlaicīga gemcitabīna lietošana neietekmēja erlotinība plazmas klīrensu.

Nav veikti īpaši pētījumi bērniem un gados vecākiem pacientiem.

Aknu darbības traucējumi: erlotinibs tiek izvadīts galvenokārt caur aknām. Pacientiem ar norobežotiem audzējiem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (7 – 9 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) ģeometriski vidējais erlotinība AUC_{0-t} un C_{max} bija attiecīgi 27000 ng•h/ml un 805 ng/ml, salīdzinot ar 29300 ng•h/ml un 1090 ng/ml pacientiem ar normālu aknu darbību, arī pacientiem ar primāru aknu vēzi vai metastāzēm aknās. Lai gan C_{max} bija statistiski nozīmīgi mazāka pacientiem ar vidēji smagu aknu bojājumu, šī atšķirība nav uzskatāma par klīniski nozīmīgu. Nav pieejami dati par smagu aknu darbības traucējumu ietekmi uz erlotinība farmakokinētiku. Grupas farmakokinētikas analīzē paaugstināta kopējā bilirubīna koncentrācija plazmā bija saistīta ar lēnāku erlotinība izvadīšanu.

Nieru darbības traucējumi: erlotinibs un tā metabolīti netiek nozīmīgi izvadīti caur nierēm, mazāk nekā 9% atsevišķas devas tiek izvadīti urīnā. Grupas farmakokinētikas analīzē netika novērota nekāda klīniski nozīmīga sakarība starp erlotinība klīrensu un kreatinīna klīrensu, bet par pacientiem ar kreatinīna klīrensu <15 ml/min dati nav pieejami.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Ilgstošas lietošanas iedarbība, kas tika novērota vismaz vienai dzīvnieku sugai vai vienā pētījumā, bija ietekme uz radzeni (atrofija, izčūlojumi), ādu (folikulāra deģenerācija un iekaisums, apsārtums un alopecija), olnīcām (atrofija), aknām (aknu nekroze), nierēm (nieru papillārā nekroze un kanāliņu paplašināšanās) un kuņģa-zarnu traktu (aizkavēta kuņģa iztukšošana un caureja). Pazeminājās eritrocītu raksturlielumi un leukocītu, galvenokārt neitrofilo raksturlielumi palielinājās. Novēroja ar ārstēšanu saistītu ALAT, ASAT un bilirubīna palielināšanos. Šīs pārmaiņas novēroja, lietojot devas, kas bija ievērojami mazākas nekā atbilstoši klīnikā lietojamās.

Ņemot vērā darbības veidu, erlotinibs varētu būt teratogēniskais. Žurku un trušu reproduktīvās toksikoloģijas pārbaužu dati, lietojot devas, kas gandrīz sasniedza maksimālo panesamo devu un/vai mātītei toksiskas devas, liecināja par reproduktīvu (embriotoksicitāti žurkām, embriju uzsūkšanos un fetotoksicitāti trušiem) un attīstības (pavājināta mazuļu augšana un samazināta dzīvildze žurkām) toksicitāti, bet nebija teratogēniskas un neietekmēja negatīvi auglību. Šo ietekmi novēroja, lietojot devas, kas bija atbilstošas klīnikā lietojamajām devām.

Erlotinība rezultāti standarta genotoksicitātes pētījumos bija negatīvi. Kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

Žurkām pēc UV apstarošanas novēroja vieglu fototoksisku ādas reakciju.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliska celuloze (E460)
A tipa nātrija cietes glikolāts
Nātrija laurilsulfāts
Magnija stearāts (E470 b)

Tabletes apvalks:

Hidroksipropilceluloze (E463)
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols
Hipromeloze (E464)

Brūnā apdrukas tinte:

Šellaks (E904)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

PVH blisteri, kas pārklāti ar alumīnija foliju, ar 30 tabletēm.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/05/311/003

9. REGISTRĀCIJAS /PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

2005. gada 19. septembris

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

PIELIKUMS II

- A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

- **NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, KAS UZLIKTI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (Skatīt Pielikumu I: Zāļu apraksts, 4.2)

- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU**

Nav piemērojami.

- **CITI NOSACĪJUMI**

Riskvadības plāns

Reģistrācijas apliecības īpašnieks apņemas veikt pētījumus un papildu farmakovigilances pasākumus, kas sīkāk aprakstīti farmakovigilances plānā atbilstoši Reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī apstiprinātajai riska vadības plāna (RVP) 1,1. versijai un veikt atbilstošus RVP papildinājumus, saskaņojot ar CHMP.

Saskaņā ar CHMP vadlīnijām attiecībā uz cilvēkiem paredzēto zāļu riska vadības sistēmām, papildināts RVP jāiesniedz vienlaicīgi ar nākamo periodiski atjaunojamo drošības ziņojumu (PADZ).

Turklāt, papildināts RVP jāiesniedz:

- ja saņemta jauna informācija, kas var ietekmēt esošo drošības specifikāciju, farmakovigilances plānu vai riska mazināšanas pasākumus,
- 60 dienu laikā pēc būtisku (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas,
- pēc EMEA pieprasījuma.

PIELIKUMS III

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tarceva 25 mg apvalkotās tabletes
Erlotinib

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katrā tabletē ir 25 mg erlotiniba (erlotiniba hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu. Papildu informāciju lasiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkoto tablešu

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/05/311/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

tarceva 25 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tarceva 25 mg apvalkotās tabletes
Erlotinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Roche Registration Ltd.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tarceva 100 mg apvalkotās tabletes
Erlotinib

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katrā tabletē ir 100 mg erlotiniba (erlotiniba hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu. Papildu informāciju lasiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkoto tablešu

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/05/311/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

tarceva 100 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tarceva 100 mg apvalkotās tabletes
Erlotinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Roche Registration Ltd.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tarceva 150 mg apvalkotās tabletes
Erlotinib

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katrā tabletē ir 150 mg erlotiniba (erlotiniba hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu. Papildu informāciju lasiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkoto tablešu

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/05/311/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

tarceva 150 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tarceva 150 mg apvalkotās tabletes
Erlotinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Roche Registration Ltd.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Tarceva 25 mg apvalkotās tabletes
Tarceva 100 mg apvalkotās tabletes
Tarceva 150 mg apvalkotās tabletes
Erlotinib

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas vēl kādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tieši Jums, un tās nedrīkst dot citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Tarceva un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Tarceva lietošanas
3. Kā lietot Tarceva
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tarceva
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR TARCEVA UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Tarceva ir zāles vēža ārstēšanai, kas kavē olbaltuma, ko sauc par epidermas augšanas faktora receptori, aktivitāti. Zināms, ka šis olbaltums piedalās vēža šūnu augšanā un izplatīšanās procesā.

Šīs zāles Jums var būt parakstītas tāpēc, ka Jums ir nesīkšūnu plaušu vēzis vēlīnā stadijā. Tās var nozīmēt vai nu tad, ja Jūsu slimības gaita pēc pirmās ķīmijterapijas nozīmīgi nemainās vai tad, ja iepriekš veiktā ķīmijterapija nav varējusi palīdzēt apturēt Jūsu slimību.

Šīs zāles Jums var būt parakstītas arī kombinācijā ar citām zālēm, ko sauc par gemcitabīnu, ja Jums ir aizkuņģa dziedzera vēzis metastāžu stadijā.

2. PIRMS TARCEVA LIETOŠANAS

Nelietojiet Tarceva šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret erlotinibu vai kādu no Tarceva sastāvdaļām.

Īpaša piesardzība, lietojot Tarceva, nepieciešama šādos gadījumos:

- ja lietojat citas zāles, kas var palielināt vai samazināt erlotiniba daudzumu Jūsu asinīs (piemēram, tādas pretsēnīšu zāles kā ketokonazols, proteāzes inhibitori, eritromicīns, klaritromicīns, fenitoīns, karbamazepīns, barbiturāti, rifampicīns, ciprofloksacīns, omeprazols, ranitidīns vai asinszāle). Dažos gadījumos šīs zāles var pavājināt Tarceva iedarbību vai pastiprināt Tarceva izraisītās blakusparādības, un Jūsu ārstam var būt jāpielāgo ārstēšana. Tarceva lietošanas laikā ārsts var neārstēt Jūs ar šīm zālēm;
- ja lietojat asins šķidrīnātājus (piemēram, varfarīnu vai citus kumarīna atvasinājumus), jo Tarceva var Jums palielināt asiņošanas risku, un Jūsu ārstam būs regulāri jāveic asins analīzes. Skatiet arī tālāk "Citu zāļu lietošana".

Jums ir jāizstāsta ārstam:

- ja Jums pēkšņi ir apgrūtināta elpošana, kas ir saistīta ar klepu vai drudzi, jo ārstam varbūt vajadzēs Jūs ārstēt ar citām zālēm un pārtraukt Tarceva terapiju;
- ja Jums ir caureja, jo ārstam varbūt vajadzēs Jūs ārstēt ar pretcaurejas zālēm (piemēram, loperamīdu);
- nekavējoties, ja Jums ir smaga vai nepārejoša caureja, slikta dūša, ēstgribas zudums vai vemšana, jo ārstam varbūt vajadzēs pārtraukt ārstēšanu ar Tarceva un ārstēt Jūs slimnīcā;
- ja Jums ir stipras sāpes vēderā, smagas čūlas vai ādas lobīšanās, akūtas acu slimības vai to paasinājums (piemēram, acu sāpes). Ārstam var būt jāpārtrauc Jūsu ārstēšana uz laiku vai pavisam.

Skatīt arī apakšpunktu 4. "Iespējamās blakusparādības".

Nav zināms, vai Tarceva iedarbība mainās, ja Jūsu aknas vai nieres nedarbojas pienācīgi. Ja Jums ir smaga aknu vai nieru slimība, ārstēšana ar šīm zālēm nav ieteicama.

Ja Jums ir glikuronizācijas traucējumi, piemēram, Žilbēra sindroms, ārstam Jūs jāārstē piesardzīgi.

Ja tiek ārstēti ar Tarceva, Jums ieteicams pārtraukt smēķēšanu, jo smēķēšana var samazināt zāļu daudzumu asinīs.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, arī par tādām, ko izsniedz bez receptes.

Tarceva lietošana kopā ar pārtiku un dzērieniem

Nelietojiet Tarceva ēšanas laikā.

Bērni un pusaudži

Tarceva nav pētīts par 18 gadiem jaunākiem pacientiem. Ārstēšana ar šīm zālēm nav ieteicama bērniem un pusaudžiem.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Ārstēšanas laikā ar Tarceva izsargājieties no grūtniecības. Lai neiestātos grūtniecība, ārstēšanas laikā, kā arī vismaz 2 nedēļas pēc pēdējās tabletes lietošanas izmantojiet piemērotu pretapaugļošanās līdzekli.

Ja nu Jums ārstēšanas laikā ar Tarceva iestājas grūtniecība, nekavējoties informējiet savu ārstu, kurš izlems, vai ārstēšanu drīkst turpināt.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ārstēšanas laikā ar Tarceva nebarojiet bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav pētīta Tarceva iespējamā ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, taču ir maz ticams, ka Jūsu ārstēšana ietekmēs šīs spējas.

Svarīga informācija par kādu no Tarceva sastāvdaļām

Tarceva sastāvā ir cukurs, ko sauc par laktozes monohidrātu. Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir dažu cukuru nepanesamība, pirms Tarceva lietošanas sazinieties ar ārstu.

3. KĀ LIETOT TARCEVA

Vienmēr lietojiet Tarceva tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Tablete jālieto vismaz vienu stundu pirms vai divas stundas pēc ēšanas.

Parastā deva ir viena Tarceva 150 mg tablete katru dienu, ja Jums ir nesīkšūnu plaušu vēzis.

Parastā deva ir viena Tarceva 100 mg tablete katru dienu, ja Jums ir metastazējošs aizkuņģa dziedzera vēzis. Tarceva lieto kombinācijā ar gemcitabīna terapiju.

Ārsts var Jums pielāgot devu ik pa 50 mg. Dažādām dozēšanas shēmām Tarceva ir pieejams pa 25 mg, 100 mg vai 150 mg.

Ja esat lietojis Tarceva vairāk nekā noteikts

Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Jums var pastiprināti attīstīties blakusparādības, un ārsts var pārtraukt ārstēšanu.

Ja esat aizmirsis lietot Tarceva

Ja neesat lietojis vienu vai vairākas Tarceva devas, pēc iespējas ātrāk sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās devas.

Ja Jūs pārtraucat lietot Tarceva

Svarīgi ir turpināt Tarceva lietošanu katru dienu tik ilgi, cik ārsts Jums ir parakstījis.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, arī Tarceva var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti bieži vērojamas blakusparādības (rodas vairāk nekā 1 no 10 pacientiem) ir izsitumi un caureja, kā arī nieze, sausa āda, matu izkrišana, acu kairinājums konjunktivīta/keratokonjunktivīta dēļ, ēstgribas zudums, samazināta ķermeņa masa, slikta dūša, vemšana, mutes kairinājums, vēdera sāpes, gremošanas traucējumi, vēdera pūšanās, nogurums, drudzis, drebuļi, apgrūtināta elpošana, klepus, infekcija, galvassāpes, mainīta ādas jutība vai nejutīgas ekstremitātes, depresija un aknu darbību raksturojošo asins analīžu rezultātu novirzes. Retos gadījumos (mazāk nekā 1 no 1000 pacientiem) tika novērota aknu mazspēja. Ja asins analīžu rezultāti liecina par nopietnām aknu darbības pārmaiņām, ārstam varbūt vajadzēs pārtraukt Jūsu ārstēšanu. Ilgstoša un smaga caureja var izraisīt zemu kālija līmeni un nieru mazspēju, īpaši tad, ja Jūs vienlaikus saņemat citus ķīmijterapijas līdzekļus. Ja Jums rodas smagāka vai ilgstoša caureja, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, jo Jums var būt nepieciešama ārstēšana slimnīcā.

Izsitumi var rasties vai pastiprināties saules starojumam pakļautos ādas apvidos. Ja uzturaties saulē, var būt ieteicams aizsargapģērbs un/vai krēma ar aizsargfiltru (piemēram, minerālus saturošu līdzekļu) lietošana.

Bieži vērojamas blakusparādības (rodas mazāk nekā 1 no 10 pacientiem) ir kuņģa vai zarnu asiņošana un asiņošana no deguna, acu kairinājums keratīta dēļ.

Pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas kāda no iepriekš minētajām blakusparādībām. Dažos gadījumos ārstam varbūt vajadzēs samazināt Tarceva devu vai pārtraukt ārstēšanu.

Retāk sastopama nopietna blakusparādība (rodas mazāk nekā 1 no 100 pacientiem) ir reta plaušu kairinājuma forma, ko sauc par intersticiālu plaušu slimību. Šī slimība var būt saistīta arī ar dabisko Jūsu slimības progresēšanu un reizēm tai var būt letāls iznākums. Ja Jums rodas tādi simptomi kā pēkšņi apgrūtināta elpošana ar klepu vai drudzi, **nekavējoties sazinieties ar savu ārstu**, jo Jums varētu būt šī slimība. Ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu ar Tarceva.

Novērotas matu un nagu pārmaiņas. Vairums šo gadījumu nebija nopietni. Tie varēja izpausties ar iekaisuma reakciju ap nagiem (bieži), pārmērīgu apmatojumu uz ķermeņa un sejas, kas izvietots pēc vīrišķā tipa (retāk), skropstu un uzacu pārmaiņām (retāk) un trausl iem un irdeniem nagiem (retāk).

Retāk (rodas mazāk nekā 1 no 100 pacientiem) novērotas kuņģa-zarnu trakta perforācijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir stipras sāpes vēderā. Pastāstiet savam ārstam arī, ja Jums ir bijusi peptiska čūla vai divertikulīta slimība, jo tas var palielināt risku.

Šādas blakusparādības novērotas ļoti reti (rodas mazāk nekā 1 no 10 000 pacientiem): radzenes čūla vai perforācija, smagas ādas čūlas vai lobīšanās (aizdomas par Stīvensa-Džonsona sindromu).

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT TARCEVA

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Tarceva pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz plāksnītes un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Tarceva satur

- Tarceva **aktīvā viela** ir erlotinibs. Katra apvalkotā tablete satur 25 mg, 100 mg vai 150 mg erlotiniba (erlotiniba hidrohlorīda veidā) atkarībā no stipruma.
- **Citas sastāvdaļas ir:**
 - Tabletes kodols: laktozes monohidrāts, mikrokristāliska celuloze, A tipa nātrijs cietes glikolāts, nātrijs laurilsulfāts, magnija stearāts.
 - Tabletes apvalks: hipromeloze, hidroksipropilceluloze, titāna dioksīds, makrogols.
 - Apdrukas tinte:
 - Tarceva 25 mg: šellaks, dzeltenais dzelzs oksīds.
 - Tarceva 100 mg: šellaks, dzeltenais dzelzs oksīds, melnais dzelzs oksīds, titāna dioksīds
 - Tarceva 150 mg: šellaks, sarkanais dzelzs oksīds

Tarceva ārējais izskats un iepakojums:

Tarceva 25 mg ir baltu vai iedzeltenu, apaļu apvalkotu tablešu veidā, kurām vienā pusē ir uzdruka „Tarceva 25” un logotips dzeltenīgi brūnā krāsā; tās ir iepakojumā pa 30 tabletēm.

Tarceva 100 mg ir baltu vai iedzeltenu, apaļu apvalkotu tablešu veidā, kurām vienā pusē ir uzdruka „Tarceva 100” un logotips pelēkā krāsā; tās ir iepakojumā pa 30 tabletēm.

Tarceva 150 mg ir baltu vai iedzeltenu, apaļu apvalkotu tablešu veidā, kurām vienā pusē ir uzdruka „Tarceva 150” un logotips brūnā krāsā; tās ir iepakojumā pa 30 tabletēm.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs:

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotājs:

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7039831

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi akceptēta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>.