

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tarceva 25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Tarceva 25 mg

Un comprimat filmat conține erlotinib 25 mg (sub formă de clorhidrat de erlotinib).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare albă până la gălbuie, rotunde, biconvexe, inscripționate pe o parte cu „Tarceva 25” și logo-ul firmei cu cerneală galben-maronie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cancer pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici (CPCNM):

Tarceva este indicat ca monoterapie pentru tratamentul de întreținere la pacienții cu neoplasm pulmonar local avansat sau metastazat cu alte tipuri de celule decât cele mici, a căror afecțiune nu a avansat după 4 cicluri de tratament chimioterapic standard de primă linie cu săruri de platină.

De asemenea, Tarceva este indicat pentru tratamentul pacienților cu cancer pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici, avansat local sau metastazat, după eșecul terapeutic al cel puțin unui regim de chimioterapie anterior.

Când se prescrie Tarceva, trebuie avuți în vedere factorii asociați cu prelungirea perioadei de supraviețuire.

Nu s-a demonstrat creșterea perioadei de supraviețuire sau alte efecte relevante clinic la pacienții cu tumori EGFR negative (vezi pct. 5.1).

Cancer pancreatic:

Tarceva în asociere cu gemcitabină este indicat pentru tratamentul pacienților cu cancer pancreatic metastatic.

Când se prescrie Tarceva trebuie luați în considerare factorii asociați cu prelungirea supraviețuirii (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Nu s-a putut demonstra nici un avantaj în ceea ce privește supraviețuirea pentru pacienții cu boală avansată local.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Tarceva trebuie să fie supravegheat de către un medic cu experiență în efectuarea tratamentelor antineoplazice.

Cancer pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici:

Doza zilnică recomandată de Tarceva este de 150 mg administrată cu cel puțin o oră înainte sau două ore după ingestia de alimente.

Cancer pancreatic:

Doza zilnică recomandată de Tarceva este de 100 mg administrată cu cel puțin o oră înainte sau două ore după ingestia de alimente, în asociere cu gemcitabină (vezi rezumatul caracteristicilor produsului pentru gemcitabină pentru indicația de cancer pancreatic).

Trebuie reevaluată continuarea tratamentului cu Tarceva, la pacienții care nu prezintă erupții cutanate tranzitorii în primele 4-8 săptămâni de tratament (vezi pct. 5.1).

Când este necesară ajustarea dozei, aceasta se reduce cu câte 50 mg (vezi pct. 4.4).

Tarceva este disponibil în concentrații de 25 mg, 100 mg și 150 mg.

Utilizarea concomitentă a substanțelor care reprezintă substraturi sau modulatori ai activității CYP3A4 poate face necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.5).

Insuficiență hepatică: Erlotinibul se elimină prin metabolizare hepatică și excreție biliară. Deși expunerea la erlotinib a fost similară la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9) comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală, se recomandă prudență când se administrează Tarceva la pacienții cu insuficiență hepatică. Dacă apar reacții adverse severe, trebuie luate în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu Tarceva. Nu s-au studiat siguranța și eficacitatea administrării erlotinibului la pacienții cu disfuncție hepatică severă (AST/TGO și ALT/TGP > 5 x LSVN). Nu este recomandată utilizarea Tarceva la pacienții cu disfuncție hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală: Nu s-au studiat siguranța și eficacitatea administrării erlotinibului la pacienții cu insuficiență renală (concentrație plasmatică a creatininei > 1,5 ori limita superioară normală). Conform datelor de farmacocinetică, nu par să fie necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Nu se recomandă utilizarea Tarceva la pacienții cu insuficiență renală severă.

Utilizare la copii: Nu s-au studiat siguranța și eficacitatea administrării erlotinibului la pacienții cu vârstă sub 18 ani. Nu se recomandă utilizarea Tarceva la copii.

Fumători: S-a demonstrat că fumatul țigărilor reduce expunerea la erlotinib cu 50-60 %. Doza maximă tolerată la pacienții fumători cu CPCNM a fost de 300 mg. Eficacitatea și siguranța pe termen lung a unei doze mai mari decât doza inițială recomandată nu a fost stabilită la pacienții care continuă să fumeze (vezi pct. 4.5 și 5.2). Prin urmare, pacienții fumători trebuie sfătuiți să întrerupă fumatul, deoarece concentrația plasmatică a erlotinibului este redusă la fumători comparativ cu pacienții nefumători.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate severă la erlotinib sau la oricare dintre excipienți.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Inductorii puternici ai CYP3A4 pot reduce eficacitatea erlotinibului în timp ce inhibitorii puternici ai CYP3A4 pot determina creșterea toxicității. Tratamentul concomitent cu aceste tipuri de medicamente trebuie evitat (vezi pct. 4.5).

Fumătorii trebuie sfătuiți să renunțe la fumat, deoarece, concentrațiile plasmatice de erlotinib la subiecții fumători sunt reduse comparativ cu cei nefumători. Gradul de reducere pare a fi semnificativ din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.5).

Mai puțin frecvent, s-au raportat cazuri asemănătoare bolii pulmonare interstițiale (BPI), inclusiv decese, la pacienții la care s-a administrat Tarceva pentru tratamentul cancerului pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici (CPCNM), cancer pancreatic sau alte tumori solide avansate local. În studiul pivot BR.21 efectuat la pacienți cu CPCNM, incidența BPI (0,8 %) a fost aceeași atât la grupul pacienților tratați cu Tarceva cât și la grupul pacienților la care s-a administrat placebo. Într-un studiu efectuat la pacienții cu cancer pancreatic, în asociere cu gemcitabină, incidența evenimentelor

asemănătoare BPI a fost de 2,5 % în grupul cu Tarceva în asociere cu gemcitabină comparativ cu 0,4 % în grupul placebo în asociere cu gemcitabină. Incidența totală la pacienții tratați cu Tarceva din toate studiile (incluzând studii necontrolate și studii cu chimioterapie concomitentă) este de aproximativ 0,6 % față de 0,2 % la pacienții la care s-a administrat placebo. Diagnosticile raportate la pacienții suspecți de a avea evenimente asemănătoare BPI au inclus pneumonită, pneumonită postradioterapie, pneumonită de hipersensibilizare, pneumonie interstițială, boală pulmonară interstițială, bronșiolită obstructivă, fibroză pulmonară, sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA), alveolite și infiltrare pulmonară. Simptomele apar la câteva zile sau luni după inițierea terapiei cu Tarceva. Factorii alteranți sau favorizanți precum curele de chimioterapie concomitente sau anterioare, curele de radioterapie anterioare, boala pulmonară parenchimatosa preexistentă, boala pulmonară metastatică sau infecțiile pulmonare au fost frecvenți.

La pacienții la care apar acut simptome pulmonare inexplicabile noi și/sau progresive cum sunt dispneea, tusea și febra, tratamentul cu Tarceva trebuie întrerupt până se face evaluarea diagnostică. Pacienții tratați concomitent cu erlotinib și gemcitabină trebuie monitorizați cu atenție din cauza posibilității dezvoltării toxicității asemănătoare BPI. Dacă este diagnosticată BPI, administrarea de Tarceva trebuie întreruptă și, dacă este necesar, se inițiază tratament adecvat (vezi pct. 4.8).

La aproximativ 50 % dintre pacienții tratați cu Tarceva a apărut diaree; diareea moderată sau severă trebuie tratată, de exemplu cu loperamidă. În unele cazuri poate fi necesară reducerea dozei. În studiile clinice dozele au fost reduse cu câte 50 mg. Nu s-au studiat reducerile dozelor cu câte 25 mg. În cazul în care apar diaree severă și persistentă, greață, anorexie sau vărsături asociate cu deshidratare, tratamentul cu Tarceva trebuie întrerupt și trebuie luate măsurile adecvate pentru tratamentul deshidratării (vezi pct. 4.8). S-au raportat rar hipokaliemie și insuficiență renală (inclusiv deces). În unele cazuri, acestea au apărut secundar deshidratării severe, datorită diareei, vărsăturilor și/sau anorexiei, iar în alte cazuri au fost determinate de chimioterapia asociată. În cazuri mai severe sau persistente de diaree sau cazuri care duc la deshidratare, în special la grupurile de pacienți cu factori de risc agravanți (medicație concomitentă, simptome sau boli sau alte condiții predispozante inclusiv vârstă înaintată), terapia cu Tarceva trebuie întreruptă și trebuie luate măsurile adecvate pentru rehidratarea intensă, intravenoasă a pacienților. În plus, funcția renală și electroliții plasmatici inclusiv potasiu, trebuie monitorizate la pacienții cu risc de deshidratare.

Cazuri rare de insuficiență hepatică (inclusiv deces) au fost raportate în timpul tratamentului cu Tarceva. Factorii de risc includ boală hepatică pre-existentă sau administrare concomitentă de medicamente hepatotoxice. Prin urmare, la acești pacienți trebuie luată în considerare evaluarea periodică a funcției hepatice. Administrarea de Tarceva trebuie întreruptă dacă modificările funcției hepatice sunt severe (vezi pct. 4.8). Nu este recomandată utilizarea Tarceva la pacienții cu disfuncție hepatică severă.

Pacienții tratați cu Tarceva prezintă un risc crescut de apariție a perforației gastro-intestinale, care a fost observată mai puțin frecvent. Riscul este crescut la pacienții tratați concomitent cu medicamente anti-angiogenice, corticosteroizi, medicamente AINS, și/sau chimioterapie pe bază de taxani, sau la cei care prezintă antecedente de ulcer gastro-duodenal sau diverticulită. Tratamentul trebuie întrerupt definitiv la pacienții care prezintă perforație gastro-intestinală (vezi pct.4.8).

Au fost raportate afecțiuni cutanate exfoliative, buloase și pustuloase, inclusiv cazuri foarte rare, sugestive de sindrom Stevens-Johnson/necroză epidermică toxică, care în anumite cazuri au fost letale (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu Tarceva trebuie întrerupt temporar sau definitiv dacă pacienții prezintă manifestări cutanate exfoliative, buloase și pustuloase severe.

În timpul tratamentului cu Tarceva au fost raportate cazuri foarte rare de perforație sau ulcerare corneană. Celelalte afecțiuni oculare care au fost observate în timpul tratamentului cu Tarceva, inclusiv creșterea anormală a genelor, keratoconjunctivita uscată sau keratita pot reprezenta factori de risc pentru apariția ulcerării/perforației corneene. Tratamentul cu Tarceva trebuie întrerupt temporar sau definitiv dacă pacienții prezintă tulburări oculare acute/ agravate cum ar fi durerile oculare (vezi pct.4.8).

Comprimatele filmate conțin lactoză și nu trebuie administrate la pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție la glucoză-galactoză.

Erlotinibul se caracterizează printr-o scădere a solubilității la pH peste 5. Medicamentele care modifică PH-ul la nivelul tractul GI superior, cum sunt inhibitorii pompei de protoni, antagoniștii H2 și antiacidele, pot afecta solubilitatea erlotinib-ului și consecutiv, biodisponibilitatea acestuia. Când Tarceva este administrată concomitent cu astfel de medicamente, este puțin probabil să se compenseze reducerea expunerii prin creșterea dozei. Asocierea erlotinib-ului cu inhibitorii pompei de protoni trebuie evitată. Nu se cunoaște efectul administrării concomitente a erlotinib-ului cu antagoniștii H2 și antiacide; cu toate acestea, reducerea biodisponibilității este de așteptat. Ca urmare, administrarea concomitentă a acestor asocieri trebuie evitată (vezi pct. 4.5). Dacă utilizarea antiacidelor este considerată necesară în timpul tratamentului cu Tarceva, acestea trebuie administrate cu cel puțin 4 ore înainte sau 2 ore după administrarea dozei zilnice de Tarceva.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

S-au efectuat studii privind interacțiunile numai la adulți.

Erlotinibul este un inhibitor puternic al CYP1A1 și un inhibitor moderat al CYP3A4 și CYP2C8, precum și un inhibitor puternic *in vitro* al glucuronidării realizate de către UGT1A1. Importanța fiziologică a inhibiției puternice a CYP1A1 nu este cunoscută din cauza expresiei reduse a CYP1A1 în țesuturile umane.

Când erlotinib a fost administrat concomitent cu ciprofloxacina, un inhibitor moderat al CYP1A2, expunerea la erlotinib [ASC] a crescut semnificativ, cu 39 %, în timp ce nici o modificare semnificativă statistic a C_{max} nu a fost observată. Similar, expunerea la metabolitul activ a crescut ASC cu aproximativ 60 %, respectiv C_{max} cu 48 %. Relevanța clinică a acestei creșteri nu a fost stabilită. Se recomandă precauție la asocierea erlotinib-ului cu ciprofloxacina sau cu inhibitori potenți ai CYP1A2 (de exemplu fluvoxamină). Dacă se observă evenimente adverse asociate administrării de erlotinib, doza de erlotinib poate fi redusă.

Tratamentul anterior sau administrarea concomitentă de Tarceva nu modifică clearance-ul substraturilor tipice pentru CYP3A4, midazolam și eritromicină, dar se pare că scade biodisponibilitatea pentru midazolamul administrat oral, cu până la 24 %. Într-un alt studiu clinic s-a demonstrat că erlotinibul nu afectează farmacocinetica paclitaxelului, substrat al CYP3A4/2C8, administrat concomitent. Interacțiuni semnificative cu clearance-ul altor substraturi pentru CYP3A4 sunt puțin probabile.

Inhibiția glucuronidării poate determina interacțiuni cu medicamente care sunt substraturi ale UGT1A1 și care se elimină exclusiv pe această cale. Pacienții cu nivele scăzute ale expresiei UGT1A1 sau tulburări genetice ale glucuronidării (de exemplu boală Gilbert) pot prezenta concentrații plasmatiche crescute ale bilirubinei și trebuie tratați cu precauție.

La om, erlotinibul se metabolizează în ficat la nivelul citocromilor hepatici, în principal CYP3A4 și, în mai mică măsură, CYP1A2. Metabolizarea extrahepatică la nivelul CYP3A4 în intestin, CYP1A1 în plămâni și CYP1B1 în țesutul tumoral poate contribui, de asemenea, la eliminarea erlotinibului prin metabolizare. Pot să apară interacțiuni potențiale cu substanțe active care sunt metabolizate de către aceste enzime sau care sunt inhibitori sau inductori ale acestora.

Inhibitorii puternici ai activității CYP3A4 reduc metabolizarea erlotinibului și cresc concentrațiile plasmatiche ale acestuia. Într-un studiu clinic, utilizarea concomitentă a erlotinibului cu ketoconazol (200 mg administrate de 2 ori pe zi pe cale orală, timp de 5 zile), un inhibitor puternic al CYP3A4, a determinat o creștere a expunerii la erlotinib (86 % din ASC și 69 % din C_{max}). De aceea, asocierea erlotinibului cu un inhibitor puternic al CYP3A4, de exemplu: antifungice azolice (ketoconazol, itraconazol, voriconazol), inhibitori ai proteazelor, eritromicină sau claritromicină, trebuie făcută cu precauție. Dacă este necesar, doza de erlotinib trebuie redusă, în special dacă se observă toxicitate.

Inductorii puternici ai activității CYP3A4 intensifică metabolizarea erlotinibului și reduc semnificativ concentrațiile plasmatice ale acestuia. Într-un studiu clinic, utilizarea concomitentă a erlotinibului și rifampicinei (600 mg administrate o dată pe zi pe cale orală, timp de 7 zile), un puternic inductor al CYP3A4, a determinat o reducere cu 69 % a valorii medii a ASC a erlotinibului. Administrarea concomitentă a unei singure doze de 450 mg de Tarceva cu rifampicină a determinat o expunere medie la erlotinib (ASC) de 57,5 % față de cea obținută după administrarea unei singure doze de 150 mg Tarceva în absența tratamentului cu rifampicină. Prin urmare, administrarea concomitentă de Tarceva cu inductori CYP3A4 trebuie evitată. Pentru pacienții care necesită tratament concomitent cu Tarceva și inductori puternici ai CYP3A4, cum este rifampicina, trebuie luată în considerare o creștere a dozei de până la 300 mg, cu monitorizarea atentă a siguranței administrării (inclusiv a funcțiilor hepatice și renale și electroliților plasmatici), și dacă este bine tolerată mai mult de 2 săptămâni, poate fi luată în considerare o creștere suplimentară a dozei de până la 450 mg, cu monitorizarea atentă a siguranței administrării. Expunerea redusă poate să apară și în cazul utilizării altor inductori, de exemplu fenitoină, carbamazepină, barbiturice sau sunătoare (*Hypericum perforatum*). Asocierea acestor substanțe active cu erlotinib trebuie făcută cu precauție. Trebuie avute în vedere alte tratamente lipsite de activitate inductoare puternică a CYP3A4, atunci când este posibil.

În studiile clinice s-au raportat creșteri ale International Normalized Ratio (INR) și episoade de sângerare, inclusiv de sângerare gastro-intestinală, unele asociate cu administrarea concomitentă a warfarinei (vezi pct. 4.8) și unele concomitent cu administrarea AINS. Pacienții care utilizează warfarină sau alte anticoagulante cumarinice trebuie monitorizați cu regularitate pentru a observa modificările timpului de protrombină sau ale INR.

Rezultatele studiilor de interacțiune farmacocinetică, au evidențiat reduceri de 2,8-, 1,5- și 9 ori pentru ASC_{inf} , C_{max} și respectiv, concentrația plasmatică la 24 ore, după administrarea Tarceva la fumători comparativ cu nefumători (vezi pct.5.2). Ca urmare, pacienții care încă fumează trebuie încurajați să renunțe la fumat cât mai curând posibil, înainte de inițierea tratamentului cu Tarceva, deoarece, în caz contrar, concentrațiile plasmatice sunt reduse. Efectul clinic al expunerii reduse nu a fost evaluat oficial, dar se pare că este semnificativ din punct de vedere clinic.

Erlotinibul este un substrat al glicoproteinei P, transportor al substanțelor active. Administrarea concomitentă de inhibitori ai Pgp, de exemplu ciclosporină și verapamil, pot determina afectarea distribuției și/sau a eliminării erlotinibului. Consecințele acestei interacțiuni, de exemplu toxicitatea de la nivelul SNC, nu au fost stabilite. În astfel de situații, trebuie luate măsuri de precauție.

Erlotinibul se caracterizează printr-o scădere a solubilității la pH peste 5. Medicamentele care modifică pH-ul la nivelul tractului GI superior, pot afecta solubilitatea erlotinib-ului și consecutiv, biodisponibilitatea acestuia. Administrarea concomitentă de erlotinib și omeprazol, un inhibitor al pompei de protoni (IPP), a scăzut expunerea la erlotinib [ASC] și concentrația maximă (C_{max}) cu 46 %, respectiv 61 %. T_{max} sau timpul de înjumătățire plasmatică nu s-au modificat. Administrarea concomitentă de Tarceva cu 300 mg ranitidină, un blocant al receptorilor H2, a scăzut expunerea la erlotinib [ASC] și concentrația plasmatică maximă [C_{max}] cu 33 % și respectiv 54 %. Când Tarceva este administrată concomitent cu astfel de medicamente, este puțin probabil să se compenseze reducerea expunerii prin creșterea dozei. Cu toate acestea, atunci când Tarceva a fost administrat într-o manieră eșalonată, cu 2 ore înainte sau 10 ore după administrarea de ranitidină 150 mg de două ori pe zi, expunerea la erlotinib [ASC] și concentrația plasmatică maximă [C_{max}] au scăzut doar cu 15 % și respectiv 17 %. Efectul antiacidelor asupra absorbției erlotinib nu a fost studiat dar absorbția poate fi afectată, determinând concentrații plasmatice mai scăzute. În concluzie, asocierea erlotinib-ului cu inhibitori ai pompei de protoni trebuie evitată. Dacă utilizarea antiacidelor este considerată necesară în timpul tratamentului cu Tarceva, acestea trebuie administrate cu cel puțin 4 ore înainte sau 2 ore după administrarea dozei zilnice de Tarceva. Dacă utilizarea ranitidinei este considerată necesară, aceasta trebuie administrată într-o manieră eșalonată, de exemplu Tarceva trebuie luată cu cel puțin 2 ore înainte sau 10 ore după doza de ranitidină.

Într-un studiu de fază Ib, nu s-au observat efecte semnificative ale gemcitabinei asupra farmacocineticii erlotinibului și nici efecte semnificative ale erlotinibului asupra farmacocineticii gemcitabinei.

Erlotinib crește concentrațiile plasmatice ale sărurilor de platină. Într-un studiu clinic, administrarea concomitentă de erlotinib, carboplatină și paclitaxel a dus la creșterea cu 10,6 % a ASC₀₋₄₈ totale pentru sarea de platină. Deși această diferență este semnificativ statistică, nu este considerată relevantă clinic. În practica clinică, pot fi alți factori asociați care să determine o expunere crescută la carboplatină, cum este insuficiența renală. Carboplatina sau paclitaxelul nu determină efecte semnificative asupra farmacocineticii erlotinibului.

Capecitabina poate crește concentrațiile plasmatice ale erlotinibului. În cazul administrării erlotinibului în asociere cu capecitabina, există o creștere semnificativă a ASC pentru erlotinib și o creștere la limita superioară a valorilor normale a C_{max} comparativ cu valorile observate în alt studiu, în care erlotinibul este administrat în monoterapie. Erlotinibul nu determină efecte semnificative asupra farmacocineticii capecitabinei.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu s-au efectuat studii clinice la gravidele care utilizează erlotinib. Studiile efectuate la animale au demonstrat un anumit nivel de toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut. Femeile de vârstă fertilă trebuie sfătuite să nu devină gravide în timpul utilizării Tarceva. Trebuie utilizate măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului și încă 2 săptămâni după terminarea acestuia. La gravide, tratamentul trebuie continuat doar dacă beneficiul potențial matern depășește riscul fetal.

La om, nu se cunoaște dacă erlotinibul se excretă în lapte. Datorită posibilului efect dăunător la sugar, mamele trebuie sfătuite să nu alăpteze în timpul tratamentului cu Tarceva.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje; totuși, erlotinibul nu s-a asociat cu afectarea capacității mentale.

4.8 Reacții adverse

Cancer pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici (Tarceva administrat în monoterapie):

În cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu-orb (BR.21; Tarceva administrat ca terapie de linia a doua), cele mai frecvente reacții adverse medicamentoase raportate au fost erupțiile cutanate (75 %) și diareea (54 %). Majoritatea au prezentat severitate de gradul 1/2 și s-au remis fără intervenție. Erupții cutanate și diaree cu severitate de gradul 3/4 au apărut la 9 %, respectiv 6 % dintre pacienții tratați cu Tarceva și au determinat excluderea din studiu a 1 % din pacienți. La 6 % și, respectiv, 1 % din pacienți a fost necesară reducerea dozei din cauza apariției erupțiilor cutanate și diareei. În studiul BR.21 timpul mediu de apariție a erupțiilor cutanate a fost de 8 zile, iar timpul mediu de apariție a diareei a fost de 12 zile.

În general, erupțiile cutanate se manifestă ca forme ușoare sau moderate de erupții cutanate eritematoase sau papulo-pustuloase, care pot să apară sau să se agraveze la nivelul zonelor expuse la soare. Pacienților care se expun la soare li se recomandă folosirea unor haine de protecție și/sau a cremelor cu factor de protecție solară (de exemplu creme pe bază de filtreminerale).

Evenimentele adverse care au apărut mai frecvent (≥ 3 %) la pacienții tratați cu Tarceva comparativ cu cei din grupul la care s-a administrat placebo în cadrul studiului pivot BR.21 și la cel puțin 10 % din pacienții din grupul tratat cu Tarceva sunt clasificate în Tabelul 1 conform Gradelor de Severitate ale Criteriilor Standard de Toxicitate ale Institutului Național al Cancerului (NCI-CTC).

Tabelul 1: RA foarte frecvente observate în studiul BR.21

Gradul NCI-CTC	Erlotinib N = 485			Placebo N = 242		
	Orice grad	3	4	Orice grad	3	4
Termenul preferat MedDRA	%	%	%	%	%	%
Totalul pacienților cu orice EA	99	40	22	96	36	22
<i>Infecții și infestații</i>						
Infecții*	24	4	0	15	2	0
<i>Tulburări de metabolism și nutriție</i>						
Anorexie	52	8	1	38	5	< 1
<i>Tulburări oculare</i>						
Conjunctivită	12	< 1	0	2	< 1	0
Keratoconjunctivită sicca	12	0	0	3	0	0
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>						
Dispnee	41	17	11	35	15	11
Tuse	33	4	0	29	2	0
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>						
Diaree**	54	6	< 1	18	< 1	0
Greață	33	3	0	24	2	0
Vărsături	23	2	< 1	19	2	0
Stomatită	17	< 1	0	3	0	0
Dureri abdominală	11	2	< 1	7	1	< 1
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>						
Erupții cutanate***	75	8	< 1	17	0	0
Prurit	13	< 1	0	5	0	0
Piele uscată	12	0	0	4	0	0
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>						
Fatigabilitate	52	14	4	45	16	4

* Infecțiile severe, cu sau fără neutropenie, au inclus pneumonie, sepsis, și celulită.

**Poate determina deshidratare, hipokaliemie și insuficiență renală.

*** Erupții cutanate tranzitorii inclusiv dermatită acneiformă.

În cadrul unui alt studiu clinic de fază III, randomizat, dublu-orb, controlat placebo BO18192 (SATURN), Tarceva a fost administrat ca tratament de întreținere după tratamentul chimioterapic de primă linie. Studiul SATURN a fost efectuat la 889 de pacienți cu CPCNM avansat recurent sau metastazat după administrarea tratamentului chimioterapic de primă linie standard cu săruri de platină, nu au fost identificate semnale noi privind siguranța.

Cele mai frecvente RA observate la pacienții tratați cu Tarceva în cadrul studiului clinic BO18192 au fost erupțiile cutanate tranzitorii și diareea (de oricare grad 49% și, respectiv, 20%), majoritatea având gradul 1/2 de severitate și care s-au remis fără intervenție. Erupții cutanate tranzitorii de grad 3 și diaree au apărut la 6% și, respectiv, 2% dintre pacienți. Nu au fost observate erupții cutanate de gradul 4 sau diaree. Erupțiile cutanate tranzitorii și diareea au determinat întreruperea tratamentului cu Tarceva la 1% și, respectiv, <1% dintre pacienți. Modificări ale dozei (întreruperi ale administrării sau scăderi ale dozei) ca urmare a erupțiilor cutanate tranzitorii și diareei au fost necesare la 8,3% și, respectiv, 3% dintre pacienți.

Cancer pancreatic (Tarceva administrat în asociere cu gemcitabină):

Cele mai frecvente reacții adverse în studiul pivot PA.3 la pacienții cu cancer pancreatic la care s-a administrat Tarceva 100 mg în asociere cu gemcitabină au fost fatigabilitate, erupții cutanate tranzitorii și diaree. În brațul Tarceva în asociere cu gemcitabină, atât erupțiile cutanate tranzitorii de gradul 3/4 cât și diareea, s-au raportat la 5 % dintre pacienți. Timpul median pentru instalarea erupțiilor cutanate tranzitorii și a diareei a fost de 10 zile și respectiv, 15 zile. La pacienții cărora li s-a administrat Tarceva în asociere cu gemcitabină, atât erupțiile cutanate tranzitorii cât și diareea au apărut la reducerea dozelor la 2 % dintre pacienți, și la terminarea studiului la până la 1 % dintre pacienți.

Evenimentele adverse care au apărut mai frecvent (≥ 3 %) în grupul de pacienți tratați cu Tarceva 100 mg în asociere cu gemcitabină comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo în asociere cu gemcitabină în studiul PA.3, și la cel puțin 10 % dintre pacienții din grupul la care s-a administrat Tarceva 100 mg în asociere cu gemcitabină, sunt prezentate sumar în Tabelul 2 în funcție de grad, după Criteriile Comune de Toxicitate-Institutul Național de Cancer (NCI-CTC)

Tabelul 2: RA foarte frecvente în studiul PA.3 (cohortă 100 mg)

Gradul NCI-CTC	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
	Orice Grad	3	4	Orice Grad	3	4
Termenul standard MedDRA	%	%	%	%	%	%
Număr total de pacienți cu orice EA	99	48	22	97	48	16
<i>Infecții și infestări</i>						
Infecții*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>						
Scădere în greutate	39	2	0	29	<1	0
<i>Tulburări psihice</i>						
Depresie	19	2	0	14	<1	0
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>						
Cefalee	15	<1	0	10	0	0
Neuropatie	13	1	<1	10	<1	0
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>						
Tuse	16	0	0	11	0	0
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>						
Diaree**	48	5	<1	36	2	0
Stomatită	22	<1	0	12	0	0
Dispepsie	17	<1	0	13	<1	0
Flatulență	13	0	0	9	<1	0
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>						
Erupții cutanate tranzitorii***	69	5	0	30	1	0
Alopecie	14	0	0	11	0	0

Gradul NCI-CTC	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
	Orice Grad	3	4	Orice Grad	3	4
Termenul standard MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>						
Pirexie	36	3	0	30	4	0
Fatigabilitate	73	14	2	70	13	2
Rigiditate	12	0	0	9	0	0

*Infecțiile severe, cu sau fără neutropenie, au inclus pneumonie, sepsis și celulită.

**Poate determina deshidratare, hipokaliemie și insuficiență renală.

*** Erupții cutanate inclusiv dermatită acneiformă.

Alte observații:

Evaluarea siguranței administrării de Tarceva s-a făcut pe baza datelor obținute de la mai mult de 1200 de pacienți tratați cu cel puțin o doză de 150 mg Tarceva în monoterapie și de la mai mult de 300 de pacienți cărora li s-a administrat Tarceva 100 sau 150 mg în asociere cu gemcitabină.

Următorii termeni sunt utilizați pentru clasificarea reacțiilor adverse în funcție de frecvența de apariție: foarte frecvente (> 1/10); frecvente (> 1/100, < 1/10); mai puțin frecvente (> 1/1000, < 1/100); rare (> 1/10000, < 1/1000); foarte rare (< 1/10000), incluzând cazuri izolate.

Următoarele reacții adverse s-au observat la pacienții cărora li s-a administrat Tarceva în monoterapie și la pacienții cărora li s-a administrat Tarceva concomitent cu chimioterapie.

Reacțiile adverse foarte frecvente sunt prezentate în Tabelele 1 și 2, reacțiile adverse din alte categorii de frecvență sunt prezentate mai jos:

Tulburări gastro-intestinale:

Frecvente: Sângerări gastro-intestinale. În studiile clinice, unele cazuri s-au asociat cu administrarea concomitentă de warfarină (vezi pct. 4.5), iar unele cu administrarea concomitentă de AINS.

Mai puțin frecvente: Perforații gastro-intestinale

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Frecvente: Alopecie.

Frecvente (în PA.3): Piele uscată.

Frecvente: paronichie

Mai puțin frecvente: hirsutism, modificări ale sprâncenelor, unghii friabile și pierderea unghiilor

Mai puțin frecvente: Reacții cutanate ușoare cum este hiperpigmentarea.

Foarte rare: Cazuri sugestive de sindrom Stevens-Johnson/necroză epidermică toxică, care în anumite situații au fost letale.

Tulburări hepato-biliare:

Foarte frecvente(în PA.3)

Frecvente (în BR.21): Anomalii ale testelor funcționale hepatice (incluzând creșterea valorilor concentrațiilor plasmatiche ale alanin aminotransferazei [ALT], ale aspartat aminotransferazei [AST] și ale bilirubinei). Acestea au fost în principal de severitate ușoară sau moderată, tranzitorii sau asociate existenței metastazelor hepatice.

Rare Cazuri rare de insuficiență hepatică (inclusiv decese) au fost raportate în timpul administrării de Tarceva. Factorii de risc au inclus boală hepatică pre-existentă sau administrarea concomitentă de medicamente hepatotoxice (vezi pct. 4.4).

Tulburări oculare:

Frecvente: Keratită.

Frecvente: Conjunctivită în studiul PA.3.

Mai puțin frecvente: Modificări ale genelor (inclusiv inflexia genelor spre ochi - trichiasis, creșterea excesivă și îngroșarea genelor).

Foarte rare: Ulcerații și perforații corneene

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

Frecvente: Epistaxis.

Mai puțin frecvente: Boală pulmonară interstițială (BPI) gravă, inclusiv decese, la pacienții la care s-a administrat Tarceva pentru tratamentul CPCNM sau alte tumori solide avansate (vezi pct. 4.4).

4.9 Supradozaj

Au fost tolerate doze unice de Tarceva, administrate pe cale orală, de până la 1000 mg erlotinib la subiecți sănătoși și de până la 1600 mg la pacienții cu cancer. Dozele repetate de 200 mg administrate de 2 ori pe zi la subiecții sănătoși au fost puțin tolerate după doar câteva zile de administrare. Pe baza datelor obținute în urma acestor studii, evenimentele adverse severe precum diareea, erupțiile cutanate și posibila intensificare a activității aminotransferazelor hepatice pot să apară în cazul depășirii dozei recomandate. În cazul suspectării unui supradozaj, administrarea Tarceva trebuie întreruptă și trebuie inițiat tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antineoplazice, cod ATC: L01XE03

Erlotinibul este un inhibitor de tirozin kinază a receptorului factorului de creștere epidermal/a receptorului de tip 1 al factorului de creștere epidermal uman (EGFR cunoscut și sub denumirea de HER1). Erlotinibul inhibă puternic fosforilarea intracelulară a EGFR. EGFR se exprimă pe suprafața celulară a celulelor normale și neoplazice. În modelele experimentale non-clinice, inhibarea fosfotirozinei EGFR determină stază și/sau moarte celulară.

Cancerul pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici (Tarceva administrat în monoterapie):

Tratament de întreținere după tratamentul chimioterapic de primă linie

Eficacitatea și siguranța administrării Tarceva ca tratament de întreținere după tratamentul chimioterapic de primă linie pentru CPCNM au fost demonstrate într-un studiu clinic, controlat placebo, randomizat, dublu orb (BO18192, SATURN). Acest studiu a fost efectuat la 889 de pacienți cu CPCNM local avansat sau metastazat care nu a progresat după 4 cicluri de chimioterapie dublă cu săruri de platină. Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 în grupul de tratament cu 150 mg Tarceva sau grupul placebo, cu administrare pe cale orală, zilnic, o dată pe zi, până la progresia bolii. Criteriul final principal de evaluare al studiului a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) la toți pacienții și la pacienții cu o tumoră EGFR IHC pozitivă. Caracteristicile demografice și caracteristicile afecțiunii inițiale au fost echilibrate între cele două brațe de tratament. Nu au fost incluși în studiu pacienții care se încadrează în stadii ECOG > 1, comorbidități severe hepatice sau renale.

- Rezultate ale populației de tip ITT:

La toți pacienții (n=889), analiza primară a SFP a arătat un risc relativ (RR) pentru SFP de 0,71 (95% ÎI, 0,62 până la 0,82; p < 0,0001) la pacienții tratați cu Tarceva comparativ cu grupul placebo. Valoarea medie a SFP a fost de 22,4 săptămâni la pacienții din grupul Tarceva, comparativ cu 16,0 săptămâni la cei din grupul placebo. Rezultatele referitoare la SFP au fost confirmate de o analiză

independentă a scanărilor. Datele referitoare la calitatea vieții nu au sugerat un efect dăunător al erlotinibului comparativ cu placebo.

La populația de pacienți cu tumori EGFR IHC pozitiv (n=621), a fost observat un RR a SFP de 0,69 (95% ÎÎ, 0,58 până la 0,82; $p < 0,0001$). Valoarea medie a SFP a fost de 22,8 săptămâni la pacienții din grupul Tarceva (de la 0,1 la 78,9 săptămâni) comparativ cu 16,2 săptămâni la pacienții din grupul placebo (de la 0,1 la 88,1 săptămâni). Rata supraviețuirii fără progresia bolii la 6 luni a fost de 27% pentru Tarceva și de 16% pentru placebo.

În ce privește criteriul secundar de evaluare a supraviețuirii generale, RR a fost de 0,81 (95% ÎÎ, 0,70 până la 0,95; $p=0,0088$). Valoarea mediană a perioadei de supraviețuire generală a fost de 12 luni la pacienții din grupul Tarceva, comparativ cu 11 luni la cei din grupul placebo.

Pacienții cu mutații activatoare ale EGFR au avut cel mai mare beneficiu (n= 49, RR al SFP =0,10, 95 % ÎÎ, 0,04 până la 0,25; $p < 0,0001$). La pacienții cu tumori EGFR de tip sălbatic (n=388), RR al SFP a fost de 0,78 (95 % ÎÎ, 0,63 până la 0,96; $p = 0,0185$) și RR al supraviețuirii generale a fost de 0,77 (95 % ÎÎ, 0,61 până la 0,97; $p = 0,0243$).

- Pacienții cu boală stabilă după tratamentul chimioterapic

Pacienți cu boală stabilă (BS) (n=487) au avut un RR al SFP de 0,68 (95% ÎÎ, 0,56 până la 0,83; $p<0,0001$; valoare mediană de 12,1 săptămâni la pacienții tratați cu Tarceva și de 11,3 săptămâni la pacienții din grupul placebo) și un RR al supraviețuirii generale de 0,72 (95% ÎÎ, 0,59 până la 0,89; $p = 0,0019$; valoare mediană de 11,9 luni la pacienții tratați cu Tarceva și de 9,6 luni la pacienții din grupul placebo).

Efectul asupra supraviețuirii generale a fost studiat la diferite subgrupuri de pacienți cu BS, tratați cu Tarceva. Nu au fost evidențiate diferențe calitative majore între pacienții având carcinom cu celule scuamoase (RR 0,67, 95% ÎÎ, 0,48-0,92) și carcinom tip non-scuamos (RR 0,76, 95% ÎÎ 0,59-1,00) și între pacienții cu mutații activatoare ale EGFR (RR 0,48, 95% ÎÎ 0,14-1,62) și pacienții fără activarea mutației EGFR (RR 0,65, 95% ÎÎ 0,48-0,87).

Tratamentul după eșecul terapeutic a cel puțin unui regim de chimioterapie

Eficacitatea și siguranța administrării Tarceva ca tratament de linia a doua/a treia au fost demonstrate într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (BR.21), la 731 pacienți cu CPCNM avansat local sau metastazat după eșecul terapeutic al cel puțin unui regim de chimioterapie. Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 între grupul celor la care s-a administrat 150 mg Tarceva pe cale orală, o dată pe zi, și grupul celor la care s-a administrat placebo. Obiectivele studiului au inclus perioada de supraviețuire generală, perioada de supraviețuire fără progresia bolii (PFS), durata răspunsului terapeutic, perioada de timp până la deteriorarea simptomelor asociate cancerului pulmonar (tuse, dispnee și durere) și siguranța administrării. Obiectivul principal al studiului a fost perioada de supraviețuire.

Caracteristicile demografice au fost bine echilibrate între cele două grupuri de tratament. Aproximativ două treimi dintre pacienți au fost bărbați și aproximativ o treime se încadra la început în stadiul 2 de capacitate (ECOG) și 9 % se încadrau în stadiul 3 de capacitate (ECOG). 93 % și, respectiv, 92 % din totalul pacienților incluși în grupul Tarceva și, respectiv, grupul placebo au fost tratați anterior cu medicamente care conțin platină iar 36 % și, respectiv, 37 % din totalul pacienților au fost tratați anterior cu taxan.

Valoarea ajustată a raportului de risc (RR) pentru deces între grupul Tarceva și grupul placebo a fost 0,73 (încredere ÎÎ 95 %, 0,60-0,87) ($p = 0,001$). Procentul pacienților care au supraviețuit 12 luni a fost de 31,2 % și, respectiv, 21,5 % pentru grupul Tarceva și, respectiv, grupul placebo. Valoarea medie a perioadei de supraviețuire generală a fost de 6,7 luni pentru grupul Tarceva (ÎÎ 95 %, 5,5-7,8 luni) comparativ cu 4,7 luni pentru grupul placebo (ÎÎ 95 %, 4,1-6,3 luni).

Efectul asupra perioadei de supraviețuire generală a fost studiat la diferite subgrupuri de pacienți. Efectul Tarceva asupra perioadei de supraviețuire generală a fost similar la pacienții aflați la început în

stadiile 2-3 de capacitate (ECOG) (RR = 0,77, ÎI 0,6-1,0) sau 0-1 (RR = 0,73, ÎI 0,6-0,9), bărbați (RR = 0,76, ÎI 0,6-0,9) sau femei (RR = 0,80, ÎI 0,6-1,1), pacienți < 65 ani (RR = 0,75, ÎI 0,6-0,9) sau vârstnici (RR = 0,79, ÎI 0,6-1,0), pacienți cu un tratament anterior (RR = 0,76, ÎI 0,6-1,0) sau pacienți cu mai multe tratamente anterioare (RR = 0,75, ÎI 0,6-1,0), pacienți de origine caucaziană (RR = 0,79, ÎI 0,6-1,0) sau de origine asiatică (RR = 0,61, ÎI 0,4-1,0), pacienți cu adenocarcinom (RR = 0,71, ÎI 0,6-0,9) sau carcinom cu celule scuamoase (RR = 0,67, ÎI 0,5-0,9), dar nu și la pacienții cu alte tipuri histologice (RR = 1,04, IC 0,7-1,5), pacienții cu boală diagnosticată în stadiul IV (RR = 0,92, ÎI 0,7-1,2) sau pacienții cu boală diagnosticată înaintea stadiului IV (RR = 0,65, ÎI 0,5-0,8). Pacienții care nu au fumat niciodată au avut un beneficiu terapeutic mai mare în urma administrării erlotinibului (RR de supraviețuire = 0,42, ÎI 0,28-0,64) comparativ cu cei care s-au lăsat de fumat (RR = 0,87, ÎI 0,71-1,05).

La 45 % dintre pacienții cu status cunoscut al expresiei EGFR, raportul de risc a fost 0,68 (ÎI 0,49-0,94) pentru pacienții cu tumori EGFR pozitive și 0,93 (ÎI 0,63-1,36) pentru cei cu tumori EGFR negative (definite imunohistochemic prin utilizarea kitului EGFR pharmDx și definind ca EGFR-negative tumorile cu < 10 % celule tumorale colorate). Pentru restul de 55 % dintre pacienți cu status necunoscut al expresiei EGFR, raportul de risc a fost 0,77 (ÎI 0,61-0,98).

Valoarea medie a PFS a fost de 9,7 săptămâni pentru grupul Tarceva (ÎI 95 %, 8,4-12,4 săptămâni) comparativ cu 8,0 săptămâni pentru grupul placebo (ÎI 95 %, 7,9-8,1 săptămâni).

Rata răspunsului terapeutic obiectiv conform RECIST pentru grupul Tarceva a fost de 8,9 % (ÎI 95 %, 6,4-12,0).

Primii 330 pacienți au fost evaluați centralizat (rata răspunsului terapeutic 6,2 %); 401 pacienți au fost evaluați de către investigatori (rata răspunsului terapeutic 11,2 %).

Valoarea medie a duratei răspunsului terapeutic a fost de 34,3 săptămâni, valorile variind între 9,7-peste 57,6 săptămâni. Proporția pacienților cu răspuns terapeutic complet, răspuns terapeutic parțial sau a căror boală nu a avansat a fost 44,0 % și, respectiv, 27,5 % pentru grupul Tarceva și, respectiv, grupul placebo (p = 0,004).

Un beneficiu de supraviețuire după administrarea Tarceva s-a observat și la pacienții care nu au obținut un răspuns obiectiv al tumorii (conform RECIST). Aceasta s-a evidențiat printr-un raport de risc pentru deces de 0,82 (ÎI 95 %, 0,68-0,99) la pacienții la care cel mai bun răspuns a fost boală stabilă sau boală progresivă.

Tratamentul cu Tarceva a avut beneficii asupra simptomelor prin prelungirea semnificativă a timpului de agravare a tusei, dispneei și durerii, comparativ cu placebo.

Cancer pancreatic (Tarceva administrat în asociere cu gemcitabină în studiul PA.3):

Eficacitatea și siguranța administrării Tarceva în asociere cu gemcitabină ca tratament de primă linie, au fost evaluate într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo care a inclus pacienți cu cancer pancreatic local avansat, inoperabil sau metastatic. Pacienții au fost randomizați pentru administrarea de Tarceva sau de placebo o dată pe zi, asociat cu o schemă terapeutică continuă de gemcitabină I.V. (1000 mg/m², Ciclul 1-Zilele 1, 8, 15, 22, 29, 36 și 43 dintr-un ciclu de 8 săptămâni; Ciclul 2 și ciclurile ulterioare –Zilele 1, 8 și 15 dintr-un ciclu de 4 săptămâni [doza aprobată și schema terapeutică pentru cancer pancreatic, vezi RCP pentru gemcitabină]). Tarceva sau placebo s-a administrat oral o dată pe zi până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Obiectivul principal al studiului a fost supraviețuirea generală.

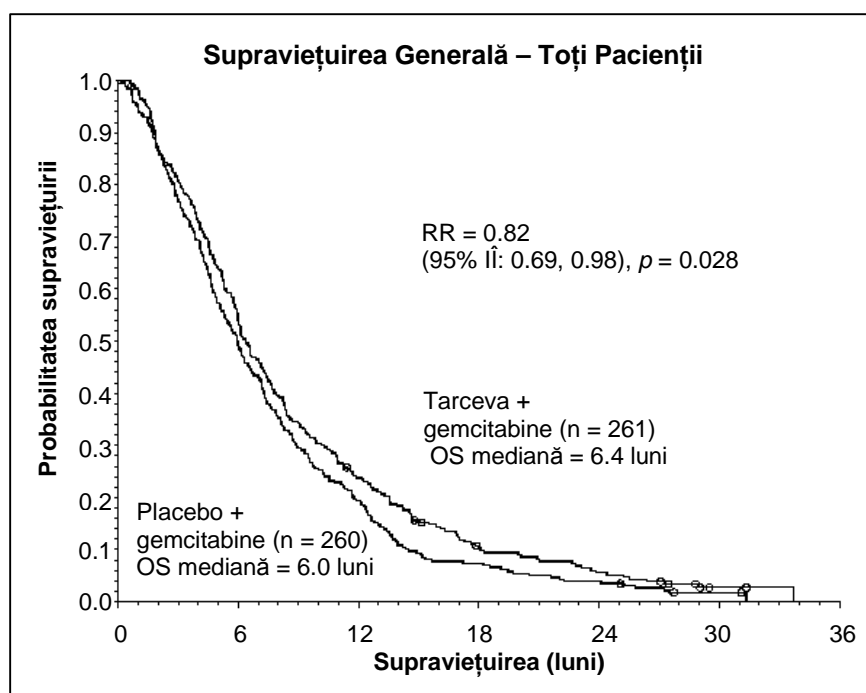
Caracteristicile inițiale ale pacienților, demografice și referitoare la boală, au fost similare pentru cele 2 grupuri de tratament, Tarceva 100 mg în asociere cu gemcitabină sau placebo în asociere cu gemcitabină, cu excepția unui număr ușor mai mare de femei în brațul cu erlotinib/gemcitabină comparativ cu brațul placebo/gemcitabină:

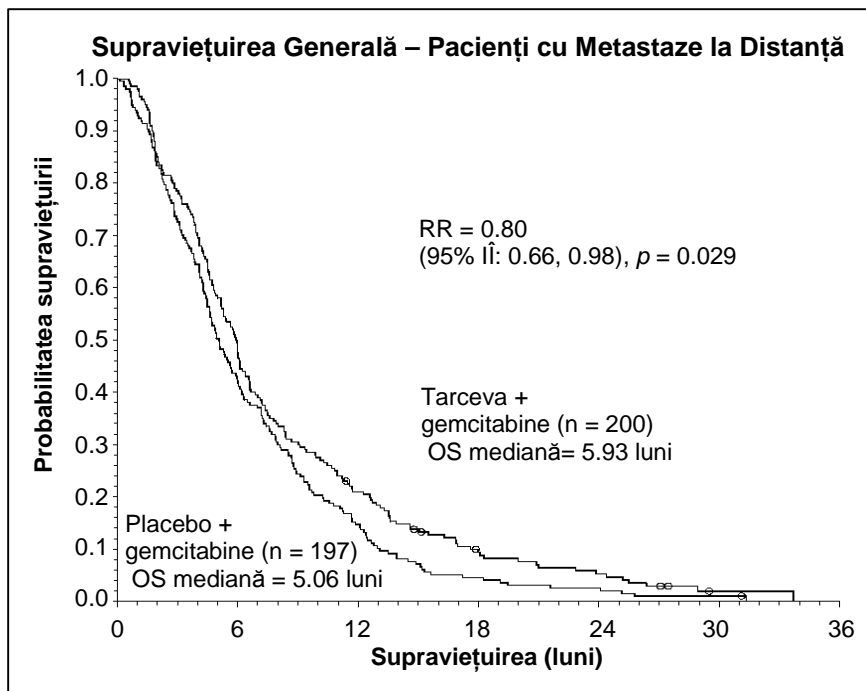
Caracteristici inițiale	Tarceva	Placebo
Femei	51%	44%

Caracteristici inițiale	Tarceva	Placebo
Capacitate ECOG inițială (PS) stadiul 0	31%	32%
Capacitate ECOG inițială (PS) stadiul 1	51%	51%
Capacitate ECOG inițială (PS) stadiul 2	17%	17%
Stadiu metastatic inițial	77%	76%

Supraviețuirea a fost evaluată în populația cu intenție de tratament, pe baza datelor privind supraviețuirea rezultate din monitorizarea pacienților. Rezultatele sunt prezentate în tabelul de mai jos (rezultatele pentru grupul de pacienți cu stadiu metastatic și local avansat, derivă dintr-o analiză exploratorie a subgrupului).

Rezultate	Tarceva (luni)	Placebo (luni)	Δ (luni)	Î pentru Δ	RR	Î pentru RR	Valoarea-P
Populația Generală							
Supraviețuirea mediană generală	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Supraviețuirea mediană generală	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Populația cu stadiu metastatic							
Supraviețuirea mediană generală	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Supraviețuirea mediană generală	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Populația cu boală avansată local							
Supraviețuirea mediană generală	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Supraviețuirea mediană generală	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			





Într-o analiză post-hoc, pacienții cu stare clinică favorabilă la inițierea tratamentului (intensitatea durerii scăzută, calitatea vieții ridicată, și un bun indice de performanță) au demonstrat mai multe beneficii terapeutice pentru Tarceva. Beneficiile terapeutice sunt determinate, în principal, de prezența unui scor scăzut pentru intensitatea durerii.

Într-o analiză post-hoc, pacienții care au dezvoltat o erupție cutanată au prezentat o perioadă de supraviețuire mai lungă comparativ cu pacienții care nu au dezvoltat o erupție cutanată (OS mediană 7,2 luni comparativ cu 5 luni, RR: 0,61).

90 % dintre pacienții tratați cu Tarceva au dezvoltat erupții cutanate tranzitorii în primele 44 zile. Durata de timp mediană până la apariția erupțiilor cutanate a fost de 10 zile.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție: După administrare orală, concentrațiile plasmatice maxime de erlotinib se obțin după aproximativ 4 ore de la administrarea orală. Un studiu efectuat la voluntari sănătoși a dovedit o estimare a biodisponibilității absolute de 59 %. Expunerea după administrarea unei doze orale poate fi crescută prin ingestia de alimente.

Distribuție: Erlotinibul are un volum aparent mediu de distribuție de 232 l și se distribuie în țesutul tumoral la om. Într-un studiu efectuat la 4 pacienți (3 pacienți cu cancer pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici [CPCNM] și un pacient cu cancer laringian) tratați cu doze orale zilnice de 150 mg Tarceva, probele de țesut tumoral obținute prin excizie chirurgicală în Ziua 9 de tratament au demonstrat concentrații medii de erlotinib în tumori de 1,185 ng/g de țesut. Aceasta a corespuns la o medie generală de 63 % (în intervalul 5-161 %) din concentrațiile plasmatice maxime observate la starea de echilibru. Principalii metaboliți activi au fost prezenți în tumoră în concentrații medii de 160 ng/g țesut, care au corespuns la o medie generală de 113 % (interval 88-130 %) a concentrațiilor plasmatice maxime observate la starea de echilibru. Legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 95 %. Erlotinibul se leagă de albuminele plasmatice și de glicoproteina acidă alfa-1 (AAG).

Metabolizare: Erlotinibul este metabolizat în ficat de citocromii hepatici umani, în special de CYP3A4 și într-o măsură mai mică de CYP1A2. Metabolizarea extrahepatică de către CYP3A4 în intestin, CYP1A1 în plămân și 1B1 în țesutul tumoral contribuie potențial la eliminarea prin metabolizare a erlotinibului.

Există trei căi metabolice principale identificate: 1) O-demetilare a unei catene laterale sau a ambelor, urmată de oxidare la acizi carboxilici; 2) oxidarea restului de acetilenă urmată de hidroliză până la acid arilcarboxilic; și 3) hidroxilarea aromatică a restului fenil-acetilenă. Metaboliții principali OSI-420 și OSI 413 ai erlotinibului obținuți prin O-demetilarea lanțului lateral au potență comparabilă cu a erlotinibului în dozările non-clinice *in vitro* din studiile preclinice și în modelele de tumori *in vivo*. Aceștia sunt prezenți în plasmă în concentrații care sunt < 10 % din concentrația erlotinibului și prezintă o farmacocinetică similară cu a erlotinibului.

Eliminare: Erlotinibul este eliminat predominant sub formă de metaboliți, prin materiile fecale (> 90 %), cu eliminarea renală doar a unei mici cantități (aproximativ 9 %) dintr-o doză orală. Mai puțin de 2 % din doza administrată oral se elimină ca atare, nemetabolizată. Analiza farmacocinetică a unei populații de 591 pacienți tratați cu Tarceva în monoterapie demonstrează un clearance aparent mediu de 4,47 l/oră, cu un timp de înjumătățire mediu de 36,2 ore. De aceea, timpul de obținere a concentrației plasmatice maxime la starea de echilibru este așteptat să fie de aproximativ 7-8 zile.

Farmacocinetica la populații speciale:

Pe baza analizei farmacocinetice a populațiilor, nu s-a observat o relație semnificativă clinic între clearance-ul aparent așteptat și vârsta pacientului, greutatea corporală, sexul și originea etnică. Factorii individuali care au fost corelați cu farmacocinetica erlotinibului au fost bilirubinemia totală, AAG și fumatul. Concentrațiile plasmatice crescute de bilirubină totală și concentrațiile de AAG au fost asociate cu o reducere a clearance-ului erlotinibului. Relevanța clinică a acestor diferențe nu este clară. Cu toate acestea, fumătorii au prezentat o rată crescută a clearance-ului erlotinibului. Această observație a fost confirmată de un studiu farmacocinetic la subiecții sănătoși nefumători și fumători activi, cărora li s-a administrat o doză unică, orală de 150 mg erlotinib. Valoarea mediei geometrice pentru C_{max} a fost de 1056 ng/ml la nefumători și de 689 ng/ml la fumători cu un raport mediu fumători comparativ cu nefumători de 65,2 % (ÎI 95 %: 44,3 până la 95,9, $p=0,031$). Valoarea mediei geometrice pentru ASC_{0-inf} a fost de 18726 ng•oră/ml la nefumători și de 6718 ng•oră/ml la fumători cu un raport mediu de 35,9 % (ÎI 95 % 23,7 până la 54,3, $p<0,0001$). Valoarea mediei geometrice pentru C_{24ore} a fost de 288 ng/ml la nefumători și de 34,8 ng/ml la fumători cu un raport mediu de 12,1 % (ÎI 95 % 4,82 până la 30,2, $p= 0,0001$).

Într-un studiu pivot de fază III, efectuat la pacienții cu CPCNM, fumătorii au atins o concentrație plasmatică maximă la starea de echilibru a erlotinib de 0,65 $\mu\text{g/mL}$ ($n=16$), care este aproximativ de 2 ori mai mică decât cea obținută la pacienții care au renunțat la fumat sau la cei care nu au fumat niciodată (1,28 $\mu\text{g/mL}$, $n=108$). Acest efect a fost însoțit de o creștere aparentă, cu 24 % a clearance-ului plasmatic al erlotinib-ului. Într-un studiu de fază I, efectuat la pacienți fumători cu CPCNM cărora li s-au administrat doze crescute, analiza farmacocinetică la starea de echilibru a indicat o creștere a expunerii la erlotinib proporțională cu creșterea dozei, atunci când doza de Tarceva a fost crescută de la 150 mg la doza maximă tolerată de 300 mg. În acest studiu, la fumători, concentrația plasmatică maximă la starea de echilibru la o doză de 300 mg a fost de 1,22 $\mu\text{g/mL}$ ($n=17$).

Pe baza rezultatelor studiilor de farmacocinetică, în timpul tratamentului cu Tarceva pacienții fumători trebuie sfătuiți să renunțe la fumat, deoarece, în caz contrar, concentrațiile plasmatice pot fi reduce.

Pe baza analizei farmacocinetice a unei populații, prezența unui opioid pare să crească expunerea cu aproximativ 11 %.

O a doua analiză farmacocinetică populațională a fost efectuată pentru includerea datelor referitoare la erlotinib de la 204 pacienți cu cancer pancreatic cărora li s-a administrat erlotinib în asociere cu gemcitabină. Covariantele care afectează clearance-ul erlotinibului la pacienții din studiul pentru cancer pancreatic, așa cum a demonstrat această analiză, au fost foarte asemănătoare cu cele observate în analiza farmacocinetică anterioară cu monoterapie. Nu s-au identificat noi efecte ale covariantelor. Administrarea concomitentă de gemcitabină nu a prezentat nici un efect asupra clearance-ului plasmatic al erlotinibului.

Nu s-au efectuat studii specifice la copii sau la pacienți vârstnici.

Insuficiență hepatică: Erlotinibul este metabolizat în special în ficat. La pacienții cu tumori solide și insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9), media geometrică a ASC_{0-t} și C_{max} pentru erlotinib au fost de 27000 ng•h/mL, respectiv 805 ng/mL, comparativ cu 29300 ng•h/mL și 1090 ng/mL la pacienții cu funcție hepatică normală, incluzând pacienții cu cancer hepatic primar sau metastaze hepatice. Deși C_{max} a fost semnificativ mai mică la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, această diferență nu este considerată relevantă clinic. Nu sunt disponibile date cu privire la influența disfuncției hepatice severe asupra farmacocineticii erlotinib-ului. În analiza farmacocinetică a unei populații, concentrațiile plasmatice crescute ale bilirubinei totale s-au asociat cu o rată mai scăzută a clearance-ului erlotinibului.

Insuficiență renală: Erlotinibul și metaboliții săi nu se elimină semnificativ pe cale renală, deoarece sub 9 % dintr-o doză unică se elimină în urină. În analiza farmacocinetică a unei populații nu s-a observat nici o relație semnificativă clinic între clearance-ul erlotinibului și clearance-ul creatininei, dar nu sunt date disponibile pentru pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/minut.

5.3 Date preclinice de siguranță

Efectele administrării cronice observate la cel puțin o specie de animal sau într-un studiu au inclus efecte asupra corneei (atrofie, ulceratie), pielii (degenerare foliculară și inflamație, eritem și alopecie), ovarelor (atrofie), ficatului (necroză hepatică), rinichiului (necroză renală papilară și dilatație tubulară) și tractului gastro-intestinal (golire gastrică întârziată și diaree). Parametrii eritrocitari au fost scăzuți și leucocitele, în special neutrofilele, au fost crescute. S-au evidențiat creșteri ale ALT, AST și ale bilirubinei datorate tratamentului. Aceste constatări s-au observat la concentrații sub concentrațiile relevante clinic.

Pe baza modului de acțiune, erlotinibul are potențial teratogen. Datele din studiile toxicologice asupra funcției de reproducere la șobolan și la iepure, la doze apropiate dozei maxime tolerate și/sau la doze toxice materne au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (embriotoxicitate la șobolan, embrioresorbție și fetotoxicitate la iepure) și toxicitate asupra dezvoltării (scăderea creșterii puilor și supraviețuire la șobolan), dar dozele nu au fost teratogene și nu au afectat fertilitatea. Aceste constatări s-au observat la expuneri relevante clinic.

În studiile convenționale de genotoxicitate rezultatele obținute pentru erlotinib au fost negative. Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate.

După iradiere UV, s-a observat la șobolan o ușoară reacție cutanată fototoxică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină (E460)
Amidonglicolat de sodiu tip A
Laurilsulfat de sodiu
Stearat de magneziu (E470 b)

Film:

Hidroxiopropilceluloză (E463)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol
Hipromeloză (E464)

Cerneală de inscripționare galbena:

Shellac (E904)

Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Nu sunt necesare condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC sigilat cu folie de aluminiu care conține 30 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/05/311/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

19 Septembrie 2005

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tarceva 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Tarceva 100 mg

Un comprimat filmat conține erlotinib 100 mg (sub formă de clorhidrat de erlotinib).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare albă până la gălbuie, rotunde, biconvexe, inscripționate pe o parte cu „Tarceva 100” și logo-ul firmei cu cerneală gri.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cancer pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici (CPCNM):

Tarceva este indicat ca monoterapie pentru tratamentul de întreținere la pacienții cu neoplasm pulmonar local avansat sau metastazat cu alte tipuri de celule decât cele mici, a căror afecțiune nu a avansat după 4 cicluri de tratament chimioterapic standard de primă linie cu săruri de platină.

Deasemenea, Tarceva este indicat pentru tratamentul pacienților cu cancer pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici, avansat local sau metastazat, după eșecul terapeutic al cel puțin unui regim de chimioterapie anterior.

Când se prescrie Tarceva, trebuie avuți în vedere factorii asociați cu prelungirea perioadei de supraviețuire.

Nu s-a demonstrat creșterea perioadei de supraviețuire sau alte efecte relevante clinic la pacienții cu tumori EGFR negative (vezi pct. 5.1).

Cancer pancreatic:

Tarceva în asociere cu gemcitabină este indicat pentru tratamentul pacienților cu cancer pancreatic metastatic.

Când se prescrie Tarceva trebuie luați în considerare factorii asociați cu prelungirea supraviețuirii (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Nu s-a putut demonstra nici un avantaj în ceea ce privește supraviețuirea pentru pacienții cu boală avansată local.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Tarceva trebuie să fie supravegheat de către un medic cu experiență în efectuarea tratamentelor antineoplazice.

Cancer pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici:

Doza zilnică recomandată de Tarceva este de 150 mg administrată cu cel puțin o oră înainte sau două ore după ingestia de alimente.

Cancer pancreatic:

Doza zilnică recomandată de Tarceva este de 100 mg administrată cu cel puțin o oră înainte sau două ore după ingestia de alimente, în asociere cu gemcitabină (vezi rezumatul caracteristicilor produsului pentru gemcitabină pentru indicația de cancer pancreatic).

Trebuie reevaluată continuarea tratamentului cu Tarceva, la pacienții care nu prezintă erupții cutanate tranzitorii în primele 4-8 săptămâni de tratament (vezi pct. 5.1).

Când este necesară ajustarea dozei, aceasta se reduce cu câte 50 mg (vezi pct. 4.4).

Tarceva este disponibil în concentrații de 25 mg, 100 mg și 150 mg.

Utilizarea concomitentă a substanțelor care reprezintă substraturi sau modulatori ai activității CYP3A4 poate face necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.5).

Insuficiență hepatică: Erlotinibul se elimină prin metabolizare hepatică și excreție biliară. Deși expunerea la erlotinib a fost similară la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9) comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală, se recomandă prudență când se administrează Tarceva la pacienții cu insuficiență hepatică. Dacă apar reacții adverse severe, trebuie luate în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu Tarceva. Nu s-au studiat siguranța și eficacitatea administrării erlotinibului la pacienții cu disfuncție hepatică severă (AST/TGO și ALT/TGP > 5 x LSVN). Nu este recomandată utilizarea Tarceva la pacienții cu disfuncție hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală: Nu s-au studiat siguranța și eficacitatea administrării erlotinibului la pacienții cu insuficiență renală (concentrație plasmatică a creatininei > 1,5 ori limita superioară normală). Conform datelor de farmacocinetică, nu par să fie necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Nu se recomandă utilizarea Tarceva la pacienții cu insuficiență renală severă.

Utilizare la copii: Nu s-au studiat siguranța și eficacitatea administrării erlotinibului la pacienții cu vârstă sub 18 ani. Nu se recomandă utilizarea Tarceva la copii.

Fumători: S-a demonstrat că fumatul țigărilor reduce expunerea la erlotinib cu 50-60 %. Doza maximă tolerată la pacienții fumători cu CPCNM a fost de 300 mg. Eficacitatea și siguranța pe termen lung a unei doze mai mari decât doza inițială recomandată nu a fost stabilită la pacienții care continuă să fumeze (vezi pct. 4.5 și 5.2). Prin urmare, pacienții fumători trebuie sfătuiți să întrerupă fumatul, deoarece concentrația plasmatică a erlotinibului este redusă la fumători comparativ cu pacienții nefumători.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate severă la erlotinib sau la oricare dintre excipienți.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Inductorii puternici ai CYP3A4 pot reduce eficacitatea erlotinibului în timp ce inhibitorii puternici ai CYP3A4 pot determina creșterea toxicității. Tratamentul concomitent cu aceste tipuri de medicamente trebuie evitat (vezi pct. 4.5).

Fumătorii trebuie sfătuiți să renunțe la fumat, deoarece, concentrațiile plasmatice de erlotinib la subiecții fumători sunt reduse comparativ cu cei nefumători. Gradul de reducere pare a fi semnificativ din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.5).

Mai puțin frecvent, s-au raportat cazuri asemănătoare bolii pulmonare interstițiale (BPI), inclusiv decese, la pacienții la care s-a administrat Tarceva pentru tratamentul cancerului pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici (CPCNM), cancer pancreatic sau alte tumori solide avansate local. În

studiul pivot BR.21 efectuat la pacienți cu CPCNM, incidența BPI (0,8 %) a fost aceeași atât la grupul pacienților tratați cu Tarceva cât și la grupul pacienților la care s-a administrat placebo. Într-un studiu efectuat la pacienții cu cancer pancreatic, în asociere cu gemcitabină, incidența evenimentelor asemănătoare BPI a fost de 2,5 % în grupul cu Tarceva în asociere cu gemcitabină comparativ cu 0,4 % în grupul placebo în asociere cu gemcitabină. Incidența totală la pacienții tratați cu Tarceva din toate studiile (incluzând studii necontrolate și studii cu chimioterapie concomitentă) este de aproximativ 0,6 % față de 0,2 % la pacienții la care s-a administrat placebo. Diagnosticile raportate la pacienții suspecți de a avea evenimente asemănătoare BPI au inclus pneumonită, pneumonită postradioterapie, pneumonită de hipersensibilizare, pneumonie interstițială, boală pulmonară interstițială, bronșiolită obstructivă, fibroză pulmonară, sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA), alveolite și infiltrare pulmonară. Simptomele apar la câteva zile sau luni după inițierea terapiei cu Tarceva. Factorii alteranți sau favorizanți precum curele de chimioterapie concomitente sau anterioare, curele de radioterapie anterioare, boala pulmonară parenchimatousă preexistentă, boala pulmonară metastatică sau infecțiile pulmonare au fost frecvenți.

La pacienții la care apar acut simptome pulmonare inexplicabile noi și/sau progresive cum sunt dispneea, tusea și febra, tratamentul cu Tarceva trebuie întrerupt până se face evaluarea diagnostică. Pacienții tratați concomitent cu erlotinib și gemcitabină trebuie monitorizați cu atenție din cauza posibilității dezvoltării toxicității asemănătoare BPI. Dacă este diagnosticată BPI, administrarea de Tarceva trebuie întreruptă și, dacă este necesar, se inițiază tratament adecvat (vezi pct. 4.8).

La aproximativ 50 % dintre pacienții tratați cu Tarceva a apărut diaree; diareea moderată sau severă trebuie tratată, de exemplu cu loperamidă. În unele cazuri poate fi necesară reducerea dozei. În studiile clinice dozele au fost reduse cu câte 50 mg. Nu s-au studiat reducerile dozelor cu câte 25 mg. În cazul în care apar diaree severă și persistentă, greață, anorexie sau vărsături asociate cu deshidratare, tratamentul cu Tarceva trebuie întrerupt și trebuie luate măsurile adecvate pentru tratamentul deshidratării (vezi pct. 4.8). S-au raportat rar hipokaliemie și insuficiență renală (inclusiv deces). În unele cazuri, acestea au apărut secundar deshidratării severe, datorită diareei, vărsăturilor și/sau anorexiei, iar în alte cazuri au fost determinate de chimioterapia asociată. În cazuri mai severe sau persistente de diaree sau cazuri care duc la deshidratare, în special la grupurile de pacienți cu factori de risc agravanți (medicație concomitentă, simptome sau boli sau alte condiții predispozante inclusiv vârstă înaintată), terapia cu Tarceva trebuie întreruptă și trebuie luate măsurile adecvate pentru rehidratarea intensă, intravenoasă a pacienților. În plus, funcția renală și electroliții plasmatici inclusiv potasiu, trebuie monitorizate la pacienții cu risc de deshidratare.

Cazuri rare de insuficiență hepatică (inclusiv deces) au fost raportate în timpul tratamentului cu Tarceva. Factorii de risc includ boală hepatică pre-existentă sau administrare concomitentă de medicamente hepatotoxice. Prin urmare, la acești pacienți trebuie luată în considerare evaluarea periodică a funcției hepatice. Administrarea de Tarceva trebuie întreruptă dacă modificările funcției hepatice sunt severe (vezi pct. 4.8). Nu este recomandată utilizarea Tarceva la pacienții cu disfuncție hepatică severă.

Pacienții tratați cu Tarceva prezintă un risc crescut de apariție a perforației gastro-intestinale, care a fost observată mai puțin frecvent. Riscul este crescut la pacienții tratați concomitent cu medicamente anti-angiogenice, corticosteroizi, medicamente AINS, și/sau chimioterapie pe bază de taxani, sau la cei care prezintă antecedente de ulcer gastro-duodenal sau diverticulită. Tratamentul trebuie întrerupt definitiv la pacienții care prezintă perforație gastro-intestinală (vezi pct.4.8).

Au fost raportate afecțiuni cutanate exfoliative, buloase și pustuloase, inclusiv cazuri foarte rare, sugestive de sindrom Stevens-Johnson/necroză epidermică toxică, care în anumite cazuri au fost letale (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu Tarceva trebuie întrerupt temporar sau definitiv dacă pacienții prezintă manifestări cutanate exfoliative, buloase și pustuloase severe .

În timpul tratamentului cu Tarceva au fost raportate cazuri foarte rare de perforație sau ulcerare corneană. Celelalte afecțiuni oculare care au fost observate în timpul tratamentului cu Tarceva, inclusiv creșterea anormală a genelor, keratoconjunctivita uscată sau keratita pot reprezenta factori de risc pentru apariția ulcerăției/perforației corneene. Tratamentul cu Tarceva trebuie întrerupt temporar

sau definitiv dacă pacienții prezintă tulburări oculare acute/ agravate cum ar fi durerile oculare (vezi pct.4.8).

Comprimatele filmate conțin lactoză și nu trebuie administrate la pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție la glucoză-galactoză.

Erlotinibul se caracterizează printr-o scădere a solubilității la pH peste 5. Medicamentele care modifică PH-ul la nivelul tractul GI superior, cum sunt inhibitorii pompei de protoni, antagoniștii H2 și antiacidele, pot afecta solubilitatea erlotinib-ului și consecutiv, biodisponibilitatea acestuia. Când Tarceva este administrată concomitent cu astfel de medicamente, este puțin probabil să se compenseze reducerea expunerii prin creșterea dozei. Asocierea erlotinib-ului cu inhibitorii pompei de protoni trebuie evitată. Nu se cunoaște efectul administrării concomitente a erlotinib-ului cu antagoniștii H2 și antiacide; cu toate acestea, reducerea biodisponibilității este de așteptat. Ca urmare, administrarea concomitentă a acestor asocieri trebuie evitată (vezi pct. 4.5). Dacă utilizarea antiacidelor este considerată necesară în timpul tratamentului cu Tarceva, acestea trebuie administrate cu cel puțin 4 ore înainte sau 2 ore după administrarea dozei zilnice de Tarceva.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

S-au efectuat studii privind interacțiunile numai la adulți.

Erlotinibul este un inhibitor puternic al CYP1A1 și un inhibitor moderat al CYP3A4 și CYP2C8, precum și un inhibitor puternic *in vitro* al glucuronidării realizate de către UGT1A1. Importanța fiziologică a inhibiției puternice a CYP1A1 nu este cunoscută din cauza expresiei reduse a CYP1A1 în țesuturile umane.

Când erlotinib a fost administrat concomitent cu ciprofloxacina, un inhibitor moderat al CYP1A2, expunerea la erlotinib [ASC] a crescut semnificativ, cu 39 %, în timp ce nici o modificare semnificativă statistic a C_{max} nu a fost observată. Similar, expunerea la metabolitul activ a crescut ASC cu aproximativ 60 %, respectiv C_{max} cu 48 %. Relevanța clinică a acestei creșteri nu a fost stabilită. Se recomandă precauție la asocierea erlotinib-ului cu ciprofloxacina sau cu inhibitori potenți ai CYP1A2 (de exemplu fluvoxamină). Dacă se observă evenimente adverse asociate administrării de erlotinib, doza de erlotinib poate fi redusă.

Tratamentul anterior sau administrarea concomitentă de Tarceva nu modifică clearance-ul substraturilor tipice pentru CYP3A4, midazolam și eritromicină, dar se pare că scade biodisponibilitatea pentru midazolamul administrat oral, cu până la 24 %. Într-un alt studiu clinic s-a demonstrat că erlotinibul nu afectează farmacocinetica paclitaxelului, substrat al CYP3A4/2C8, administrat concomitent. Interacțiuni semnificative cu clearance-ul altor substraturi pentru CYP3A4 sunt puțin probabile.

Inhibiția glucuronidării poate determina interacțiuni cu medicamente care sunt substraturi ale UGT1A1 și care se elimină exclusiv pe această cale. Pacienții cu nivele scăzute ale expresiei UGT1A1 sau tulburări genetice ale glucuronidării (de exemplu boală Gilbert) pot prezenta concentrații plasmatiche crescute ale bilirubinei și trebuie tratați cu precauție.

La om, erlotinibul se metabolizează în ficat la nivelul citocromilor hepatici, în principal CYP3A4 și, în mai mică măsură, CYP1A2. Metabolizarea extrahepatică la nivelul CYP3A4 în intestin, CYP1A1 în plămâni și CYP1B1 în țesutul tumoral poate contribui, de asemenea, la eliminarea erlotinibului prin metabolizare. Pot să apară interacțiuni potențiale cu substanțe active care sunt metabolizate de către aceste enzime sau care sunt inhibitori sau inductori ale acestora.

Inhibitorii puternici ai activității CYP3A4 reduc metabolizarea erlotinibului și cresc concentrațiile plasmatiche ale acestuia. Într-un studiu clinic, utilizarea concomitentă a erlotinibului cu ketoconazol (200 mg administrate de 2 ori pe zi pe cale orală, timp de 5 zile), un inhibitor puternic al CYP3A4, a determinat o creștere a expunerii la erlotinib (86 % din ASC și 69 % din C_{max}). De aceea, asocierea erlotinibului cu un inhibitor puternic al CYP3A4, de exemplu: antifungice azolice (ketoconazol,

itraconazol, voriconazol), inhibitori ai proteazelor, eritromicină sau claritromicină, trebuie făcută cu precauție. Dacă este necesar, doza de erlotinib trebuie redusă, în special dacă se observă toxicitate.

Inductorii puternici ai activității CYP3A4 intensifică metabolizarea erlotinibului și reduc semnificativ concentrațiile plasmatiche ale acestuia. Într-un studiu clinic, utilizarea concomitentă a erlotinibului și rifampicinei (600 mg administrate o dată pe zi pe cale orală, timp de 7 zile), un puternic inductor al CYP3A4, a determinat o reducere cu 69 % a valorii medii a ASC a erlotinibului. Administrarea concomitentă a unei singure doze de 450 mg de Tarceva cu rifampicină a determinat o expunere medie la erlotinib (ASC) de 57,5 % față de cea obținută după administrarea unei singure doze de 150 mg Tarceva în absența tratamentului cu rifampicină. Prin urmare, administrarea concomitentă de Tarceva cu inductori CYP3A4 trebuie evitată. Pentru pacienții care necesită tratament concomitent cu Tarceva și inductori puternici ai CYP3A4, cum este rifampicina, trebuie luată în considerare o creștere a dozei de până la 300 mg, cu monitorizarea atentă a siguranței administrării (inclusiv a funcțiilor hepatice și renale și electroliților plasmatici), și dacă este bine tolerată mai mult de 2 săptămâni, poate fi luată în considerare o creștere suplimentară a dozei de până la 450 mg, cu monitorizarea atentă a siguranței administrării. Expunerea redusă poate să apară și în cazul utilizării altor inductori, de exemplu fenitoină, carbamazepină, barbiturice sau sunătoare (*Hypericum perforatum*). Asocierea acestor substanțe active cu erlotinib trebuie făcută cu precauție. Trebuie avute în vedere alte tratamente lipsite de activitate inductoare puternică a CYP3A4, atunci când este posibil.

În studiile clinice s-au raportat creșteri ale International Normalized Ratio (INR) și episoade de sângerare, inclusiv de sângerare gastro-intestinală, unele asociate cu administrarea concomitentă a warfarinei (vezi pct. 4.8) și unele concomitent cu administrarea AINS. Pacienții care utilizează warfarină sau alte anticoagulante cumarinice trebuie monitorizați cu regularitate pentru a observa modificările timpului de protrombină sau ale INR.

Rezultatele studiilor de interacțiune farmacocinetică, au evidențiat reduceri de 2,8-, 1,5- și 9 ori pentru ASC_{inf} , C_{max} și respectiv, concentrația plasmatică la 24 ore, după administrarea Tarceva la fumători comparativ cu nefumători (vezi pct.5.2). Ca urmare, pacienții care încă fumează trebuie încurajați să renunțe la fumat cât mai curând posibil, înainte de inițierea tratamentului cu Tarceva, deoarece, în caz contrar, concentrațiile plasmatiche sunt reduse. Efectul clinic al expunerii reduse nu a fost evaluat oficial, dar se pare că este semnificativ din punct de vedere clinic.

Erlotinibul este un substrat al glicoproteinei P, transportor al substanțelor active. Administrarea concomitentă de inhibitori ai Pgp, de exemplu ciclosporină și verapamil, pot determina afectarea distribuției și/sau a eliminării erlotinibului. Consecințele acestei interacțiuni, de exemplu toxicitatea de la nivelul SNC, nu au fost stabilite. În astfel de situații, trebuie luate măsuri de precauție.

Erlotinibul se caracterizează printr-o scădere a solubilității la pH peste 5. Medicamentele care modifică pH-ul la nivelul tractului GI superior, pot afecta solubilitatea erlotinib-ului și consecutiv, biodisponibilitatea acestuia. Administrarea concomitentă de erlotinib și omeprazol, un inhibitor al pompei de protoni (IPP), a scăzut expunerea la erlotinib [ASC] și concentrația maximă (C_{max}) cu 46 %, respectiv 61 %. T_{max} sau timpul de înjumătățire plasmatică nu s-au modificat. Administrarea concomitentă de Tarceva cu 300 mg ranitidină, un blocant al receptorilor H₂, a scăzut expunerea la erlotinib [ASC] și concentrația plasmatică maximă [C_{max}] cu 33 % și respectiv 54 %. Când Tarceva este administrată concomitent cu astfel de medicamente, este puțin probabil să se compenseze reducerea expunerii prin creșterea dozei. Cu toate acestea, atunci când Tarceva a fost administrat într-o manieră eșalonată, cu 2 ore înainte sau 10 ore după administrarea de ranitidină 150 mg de două ori pe zi, expunerea la erlotinib [ASC] și concentrația plasmatică maximă [C_{max}] au scăzut doar cu 15 % și respectiv 17 %. Efectul antiacidelor asupra absorbției erlotinib nu a fost studiat dar absorbția poate fi afectată, determinând concentrații plasmatiche mai scăzute. În concluzie, asocierea erlotinib-ului cu inhibitori ai pompei de protoni trebuie evitată. Dacă utilizarea antiacidelor este considerată necesară în timpul tratamentului cu Tarceva, acestea trebuie administrate cu cel puțin 4 ore înainte sau 2 ore după administrarea dozei zilnice de Tarceva. Dacă utilizarea ranitidinei este considerată necesară, aceasta trebuie administrată într-o manieră eșalonată, de exemplu Tarceva trebuie luată cu cel puțin 2 ore înainte sau 10 ore după doza de ranitidină.

Într-un studiu de fază Ib, nu s-au observat efecte semnificative ale gemcitabinei asupra farmacocineticii erlotinibului și nici efecte semnificative ale erlotinibului asupra farmacocineticii gemcitabinei.

Erlotinib crește concentrațiile plasmatiche ale sărurilor de platină. Într-un studiu clinic, administrarea concomitentă de erlotinib, carboplatină și paclitaxel a dus la creșterea cu 10,6 % a ASC_{0-48} totale pentru sarea de platină. Deși această diferență este semnificativ statistică, nu este considerată relevantă clinic. În practica clinică, pot fi alți factori asociați care să determine o expunere crescută la carboplatină, cum este insuficiența renală. Carboplatina sau paclitaxelul nu determină efecte semnificative asupra farmacocineticii erlotinibului.

Capecitabina poate crește concentrațiile plasmatiche ale erlotinibului. În cazul administrării erlotinibului în asocieră cu capecitabina, există o creștere semnificativă a ASC pentru erlotinib și o creștere la limita superioară a valorilor normale a C_{max} comparativ cu valorile observate în alt studiu, în care erlotinibul este administrat în monoterapie. Erlotinibul nu determină efecte semnificative asupra farmacocineticii capecitabinei.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu s-au efectuat studii clinice la gravidele care utilizează erlotinib. Studiile efectuate la animale au demonstrat un anumit nivel de toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut. Femeile de vârstă fertilă trebuie sfătuite să nu devină gravide în timpul utilizării Tarceva. Trebuie utilizate măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului și încă 2 săptămâni după terminarea acestuia. La gravide, tratamentul trebuie continuat doar dacă beneficiul potențial matern depășește riscul fetal.

La om, nu se cunoaște dacă erlotinibul se excretă în lapte. Datorită posibilului efect dăunător la sugar, mamele trebuie sfătuite să nu alăpteze în timpul tratamentului cu Tarceva.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje; totuși, erlotinibul nu s-a asociat cu afectarea capacității mentale.

4.8 Reacții adverse

Cancer pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici (Tarceva administrat în monoterapie):

În cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu-orb (BR.21; Tarceva administrat ca terapie de linia a doua), cele mai frecvente reacții adverse medicamentoase raportate au fost erupțiile cutanate (75 %) și diareea (54 %). Majoritatea au prezentat severitate de gradul 1/2 și s-au remis fără intervenție. Erupții cutanate și diaree cu severitate de gradul 3/4 au apărut la 9 %, respectiv 6 % dintre pacienții tratați cu Tarceva și au determinat excluderea din studiu a 1 % din pacienți. La 6 % și, respectiv, 1 % din pacienți a fost necesară reducerea dozei din cauza apariției erupțiilor cutanate și diareei. În studiul BR.21 timpul mediu de apariție a erupțiilor cutanate a fost de 8 zile, iar timpul mediu de apariție a diareei a fost de 12 zile.

În general, erupțiile cutanate se manifestă ca forme ușoare sau moderate de erupții cutanate eritematoase sau papulo-pustuloase, care pot să apară sau să se agraveze la nivelul zonelor expuse la soare. Pacienților care se expun la soare li se recomandă folosirea unor haine de protecție și/sau a cremelor cu factor de protecție solară (de exemplu creme pe bază de filtre minerale).

Evenimentele adverse care au apărut mai frecvent (≥ 3 %) la pacienții tratați cu Tarceva comparativ cu cei din grupul la care s-a administrat placebo în cadrul studiului pivot BR.21 și la cel puțin 10 % din pacienții din grupul tratat cu Tarceva sunt clasificate în Tabelul 1 conform Gradelor de Severitate ale Criteriilor Standard de Toxicitate ale Institutului Național al Cancerului (NCI-CTC).

Tabelul 1: RA foarte frecvente observate în studiul BR.21

Gradul NCI-CTC	Erlotinib N = 485			Placebo N = 242		
	Orice grad	3	4	Orice grad	3	4
Termenul preferat MedDRA	%	%	%	%	%	%
Totalul pacienților cu orice EA	99	40	22	96	36	22
<i>Infecții și infestații</i>						
Infecții*	24	4	0	15	2	0
<i>Tulburări de metabolism și nutriție</i>						
Anorexie	52	8	1	38	5	< 1
<i>Tulburări oculare</i>						
Conjunctivită	12	< 1	0	2	< 1	0
Keratoconjunctivită sicca	12	0	0	3	0	0
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>						
Dispnee	41	17	11	35	15	11
Tuse	33	4	0	29	2	0
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>						
Diaree**	54	6	< 1	18	< 1	0
Greață	33	3	0	24	2	0
Vărsături	23	2	< 1	19	2	0
Stomatită	17	< 1	0	3	0	0
Dureri abdominală	11	2	< 1	7	1	< 1
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>						
Erupții cutanate***	75	8	< 1	17	0	0
Prurit	13	< 1	0	5	0	0
Piele uscată	12	0	0	4	0	0
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>						
Fatigabilitate	52	14	4	45	16	4

* Infecțiile severe, cu sau fără neutropenie, au inclus pneumonie, sepsis, și celulită.

**Poate determina deshidratare, hipokaliemie și insuficiență renală.

*** Erupții cutanate tranzitorii inclusiv dermatită acneiformă.

În cadrul unui alt studiu clinic de fază III, randomizat, dublu-orb, controlat placebo BO18192 (SATURN), Tarceva a fost administrat ca tratament de întreținere după tratamentul chimioterapic de primă linie. Studiul SATURN a fost efectuat la 889 de pacienți cu CPCNM avansat recurent sau metastazat după administrarea tratamentului chimioterapic de primă linie standard cu săruri de platină, nu au fost identificate semnale noi privind siguranța.

Cele mai frecvente RA observate la pacienții tratați cu Tarceva în cadrul studiului clinic BO18192 au fost erupțiile cutanate tranzitorii și diareea (de oricare grad 49% și, respectiv, 20%), majoritatea având gradul 1/2 de severitate și care s-au remis fără intervenție. Erupții cutanate tranzitorii de grad 3 și diaree au apărut la 6% și, respectiv, 2% dintre pacienți. Nu au fost observate erupții cutanate de gradul 4 sau diaree. Erupțiile cutanate tranzitorii și diareea au determinat întreruperea tratamentului cu Tarceva la 1% și, respectiv, <1% dintre pacienți. Modificări ale dozei (întreruperi ale administrării sau scăderi ale dozei) ca urmare a erupțiilor cutanate tranzitorii și diareei au fost necesare la 8,3% și, respectiv, 3% dintre pacienți.

Cancer pancreatic (Tarceva administrat în asociere cu gemcitabină):

Cele mai frecvente reacții adverse în studiul pivot PA.3 la pacienții cu cancer pancreatic la care s-a administrat Tarceva 100 mg în asociere cu gemcitabină au fost fatigabilitate, erupții cutanate tranzitorii și diaree. În brațul Tarceva în asociere cu gemcitabină, atât erupțiile cutanate tranzitorii de gradul 3/4 cât și diareea, s-au raportat la 5 % dintre pacienți. Timpul median pentru instalarea erupțiilor cutanate tranzitorii și a diareei a fost de 10 zile și respectiv, 15 zile. La pacienții cărora li s-a administrat Tarceva în asociere cu gemcitabină, atât erupțiile cutanate tranzitorii cât și diareea au apărut la reducerea dozelor la 2 % dintre pacienți, și la terminarea studiului la până la 1 % dintre pacienți.

Evenimentele adverse care au apărut mai frecvent (≥ 3 %) în grupul de pacienți tratați cu Tarceva 100 mg în asociere cu gemcitabină comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo în asociere cu gemcitabină în studiul PA.3, și la cel puțin 10 % dintre pacienții din grupul la care s-a administrat Tarceva 100 mg în asociere cu gemcitabină, sunt prezentate sumar în Tabelul 2 în funcție de grad, după Criteriile Comune de Toxicitate-Institutul Național de Cancer (NCI-CTC)

Tabelul 2: RA foarte frecvente în studiul PA.3 (cohortă 100 mg)

Gradul NCI-CTC	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
	Orice Grad	3	4	Orice Grad	3	4
Termenul standard MedDRA	%	%	%	%	%	%
Număr total de pacienți cu orice EA	99	48	22	97	48	16
<i>Infecții și infestări</i>						
Infecții*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>						
Scădere în greutate	39	2	0	29	<1	0
<i>Tulburări psihice</i>						
Depresie	19	2	0	14	<1	0
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>						
Cefalee	15	<1	0	10	0	0
Neuropatie	13	1	<1	10	<1	0
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>						
Tuse	16	0	0	11	0	0
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>						
Diaree**	48	5	<1	36	2	0
Stomatită	22	<1	0	12	0	0
Dispepsie	17	<1	0	13	<1	0
Flatulență	13	0	0	9	<1	0
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>						
Erupții cutanate tranzitorii***	69	5	0	30	1	0
Alopecie	14	0	0	11	0	0

	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
Gradul NCI-CTC	Orice Grad	3	4	Orice Grad	3	4
Termenul standard MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>						
Pirexie	36	3	0	30	4	0
Fatigabilitate	73	14	2	70	13	2
Rigiditate	12	0	0	9	0	0

*Infecțiile severe, cu sau fără neutropenie, au inclus pneumonie, sepsis și celulită.

**Poate determina deshidratare, hipokaliemie și insuficiență renală.

*** Erupții cutanate inclusiv dermatită acneiformă.

Alte observații:

Evaluarea siguranței administrării de Tarceva s-a făcut pe baza datelor obținute de la mai mult de 1200 de pacienți tratați cu cel puțin o doză de 150 mg Tarceva în monoterapie și de la mai mult de 300 de pacienți cărora li s-a administrat Tarceva 100 sau 150 mg în asociere cu gemcitabină.

Următorii termeni sunt utilizați pentru clasificarea reacțiilor adverse în funcție de frecvența de apariție: foarte frecvente (> 1/10); frecvente (> 1/100, < 1/10); mai puțin frecvente (> 1/1000, < 1/100); rare (> 1/10000, < 1/1000); foarte rare (< 1/10000), incluzând cazuri izolate.

Următoarele reacții adverse s-au observat la pacienții cărora li s-a administrat Tarceva în monoterapie și la pacienții cărora li s-a administrat Tarceva concomitent cu chimioterapie.

Reacțiile adverse foarte frecvente sunt prezentate în Tabelele 1 și 2, reacțiile adverse din alte categorii de frecvență sunt prezentate mai jos:

Tulburări gastro-intestinale:

Frecvente: Sângerări gastro-intestinale. În studiile clinice, unele cazuri s-au asociat cu administrarea concomitentă de warfarină (vezi pct. 4.5), iar unele cu administrarea concomitentă de AINS.

Mai puțin frecvente: Perforații gastrointestinale

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Frecvente: Alopecie.

Frecvente (în PA.3): Piele uscată.

Frecvente: paronichie

Mai puțin frecvente: hirsutism, modificări ale sprâncenelor, unghii friabile și pierderea unghiilor

Mai puțin frecvente: Reacții cutanate ușoare cum este hiperpigmentarea .

Foarte rare: Cazuri sugestive de sindrom Stevens-Johnson/necroză epidermică toxică, care în anumite situații au fost letale.

Tulburări hepato-biliare:

Foarte frecvente (în PA.3)

Frecvente (în BR.21): Anomalii ale testelor funcționale hepatice (incluzând creșterea valorilor concentrațiilor plasmaticice ale alanin aminotransferazei [ALT], ale aspartat aminotransferazei [AST] și ale bilirubinei). Acestea au fost în principal de severitate ușoară sau moderată, tranzitorii sau asociate existenței metastazelor hepatice.

Rare Cazuri rare de insuficiență hepatică (inclusiv decese) au fost raportate în timpul administrării de Tarceva. Factorii de risc au inclus boală hepatică pre-existentă sau administrarea concomitentă de medicamente hepatotoxice (vezi pct. 4.4).

Tulburări oculare:

<i>Frecvente:</i>	Keratită.
<i>Frecvente:</i>	Conjunctivită în studiul PA.3.
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Modificări ale genelor (inclusiv inflexia genelor spre ochi - trichiasis, creșterea excesivă și îngroșarea genelor).
<i>Foarte rare:</i>	Ulcerații și perforații corneene

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

<i>Frecvente:</i>	Epistaxis.
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Boală pulmonară interstițială (BPI) gravă, inclusiv decese, la pacienții la care s-a administrat Tarceva pentru tratamentul CPCNM sau alte tumori solide avansate (vezi pct. 4.4).

4.9 Supradozaj

Au fost tolerate doze unice de Tarceva, administrate pe cale orală, de până la 1000 mg erlotinib la subiecți sănătoși și de până la 1600 mg la pacienții cu cancer. Dozele repetate de 200 mg administrate de 2 ori pe zi la subiecții sănătoși au fost puțin tolerate după doar câteva zile de administrare. Pe baza datelor obținute în urma acestor studii, evenimentele adverse severe precum diareea, erupțiile cutanate și posibila intensificare a activității aminotransferazelor hepatice pot să apară în cazul depășirii dozei recomandate. În cazul suspectării unui supradozaj, administrarea Tarceva trebuie întreruptă și trebuie inițiat tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antineoplazice, cod ATC: L01XE03

Erlotinibul este un inhibitor de tirozin kinază a receptorului factorului de creștere epidermal/a receptorului de tip 1 al factorului de creștere epidermal uman (EGFR cunoscut și sub denumirea de HER1). Erlotinibul inhibă puternic fosforilarea intracelulară a EGFR. EGFR se exprimă pe suprafața celulară a celulelor normale și neoplazice. În modelele experimentale non-clinice, inhibarea fosfotirozinei EGFR determină stază și/sau moarte celulară.

Cancerul pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici (Tarceva administrat în monoterapie):

Tratament de întreținere după tratamentul chimioterapic de primă linie

Eficacitatea și siguranța administrării Tarceva ca tratament de întreținere după tratamentul chimioterapic de primă linie pentru CPCNM au fost demonstrate într-un studiu clinic, controlat placebo, randomizat, dublu orb (BO18192, SATURN). Acest studiu a fost efectuat la 889 de pacienți cu CPCNM local avansat sau metastazat care nu a progresat după 4 cicluri de chimioterapie dublă cu săruri de platină. Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 în grupul de tratament cu 150 mg Tarceva sau grupul placebo, cu administrare pe cale orală, zilnic, o dată pe zi, până la progresia bolii. Criteriul final principal de evaluare al studiului a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) la toți pacienții și la pacienții cu o tumoră EGFR IHC pozitivă. Caracteristicile demografice și caracteristicile afecțiunii inițiale au fost echilibrate între cele două brațe de tratament. Nu au fost incluși în studiu pacienții care se încadrează în stadii ECOG > 1, comorbidități severe hepatice sau renale.

- Rezultate ale populației de tip ITT:

La toți pacienții (n=889), analiza primară a SFP a arătat un risc relativ (RR) pentru SFP de 0,71 (95% ÎI, 0,62 până la 0,82; p < 0,0001) la pacienții tratați cu Tarceva comparativ cu grupul placebo. Valoarea medie a SFP a fost de 22,4 săptămâni la pacienții din grupul Tarceva, comparativ cu 16,0 săptămâni la cei din grupul placebo. Rezultatele referitoare la SFP au fost confirmate de o analiză independentă a scanărilor. Datele referitoare la calitatea vieții nu au sugerat un efect dăunător al erlotinibului comparativ cu placebo.

La populația de pacienți cu tumori EGFR IHC pozitiv (n=621), a fost observat un RR a SFP de 0,69 (95% ÎÎ, 0,58 până la 0,82; $p < 0,0001$). Valoarea medie a SFP a fost de 22,8 săptămâni la pacienții din grupul Tarceva (de la 0,1 la 78,9 săptămâni) comparativ cu 16,2 săptămâni la pacienții din grupul placebo (de la 0,1 la 88,1 săptămâni). Rata supraviețuirii fără progresia bolii la 6 luni a fost de 27% pentru Tarceva și de 16% pentru placebo.

În ce privește criteriul secundar de evaluare a supraviețuirii generale, RR a fost de 0,81 (95% ÎÎ, 0,70 până la 0,95; $p=0,0088$). Valoarea mediană a perioadei de supraviețuire generală a fost de 12 luni la pacienții din grupul Tarceva, comparativ cu 11 luni la cei din grupul placebo.

Pacienții cu mutații activatoare ale EGFR au avut cel mai mare beneficiu (n= 49, RR al SFP =0,10, 95 % ÎÎ, 0,04 până la 0,25; $p < 0,0001$). La pacienții cu tumori EGFR de tip sălbatic (n=388), RR al SFP a fost de 0,78 (95 % ÎÎ, 0,63 până la 0,96; $p = 0,0185$) și RR al supraviețuirii generale a fost de 0,77 (95 % ÎÎ, 0,61 până la 0,97; $p = 0,0243$).

- Pacienții cu boală stabilă după tratamentul chimioterapic

Pacienți cu boală stabilă (BS) (n=487) au avut un RR al SFP de 0,68 (95% ÎÎ, 0,56 până la 0,83; $p<0,0001$; valoare mediană de 12,1 săptămâni la pacienții tratați cu Tarceva și de 11,3 săptămâni la pacienții din grupul placebo) și un RR al supraviețuirii generale de 0,72 (95% ÎÎ, 0,59 până la 0,89; $p = 0,0019$; valoare mediană de 11,9 luni la pacienții tratați cu Tarceva și de 9,6 luni la pacienții din grupul placebo).

Efectul asupra supraviețuirii generale a fost studiat la diferite subgrupuri de pacienți cu BS, tratați cu Tarceva. Nu au fost evidențiate diferențe calitative majore între pacienții având carcinom cu celule scuamoase (RR 0,67, 95% ÎÎ, 0,48-0,92) și carcinom tip non-scuamos (RR 0,76, 95% ÎÎ 0,59-1,00) și între pacienții cu mutații activatoare ale EGFR (RR 0,48, 95% ÎÎ 0,14-1,62) și pacienții fără activarea mutației EGFR (RR 0,65, 95% ÎÎ 0,48-0,87).

Tratamentul după eșecul terapeutic a cel puțin unui regim de chimioterapie

Eficacitatea și siguranța administrării Tarceva ca tratament de linia a doua/a treia au fost demonstrate într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (BR.21), la 731 pacienți cu CPCNM avansat local sau metastazat după eșecul terapeutic al cel puțin unui regim de chimioterapie. Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 între grupul celor la care s-a administrat 150 mg Tarceva pe cale orală, o dată pe zi, și grupul celor la care s-a administrat placebo. Obiectivele studiului au inclus perioada de supraviețuire generală, perioada de supraviețuire fără progresia bolii (PFS), durata răspunsului terapeutic, perioada de timp până la deteriorarea simptomelor asociate cancerului pulmonar (tuse, dispnee și durere) și siguranța administrării. Obiectivul principal al studiului a fost perioada de supraviețuire.

Caracteristicile demografice au fost bine echilibrate între cele două grupuri de tratament. Aproximativ două treimi dintre pacienți au fost bărbați și aproximativ o treime se încadra la început în stadiul 2 de capacitate (ECOG) și 9 % se încadrau în stadiul 3 de capacitate (ECOG). 93 % și, respectiv, 92 % din totalul pacienților incluși în grupul Tarceva și, respectiv, grupul placebo au fost tratați anterior cu medicamente care conțin platină iar 36 % și, respectiv, 37 % din totalul pacienților au fost tratați anterior cu taxan.

Valoarea ajustată a raportului de risc (RR) pentru deces între grupul Tarceva și grupul placebo a fost 0,73 (încredere ÎÎ 95 %, 0,60-0,87) ($p = 0,001$). Procentul pacienților care au supraviețuit 12 luni a fost de 31,2 % și, respectiv, 21,5 % pentru grupul Tarceva și, respectiv, grupul placebo. Valoarea medie a perioadei de supraviețuire generală a fost de 6,7 luni pentru grupul Tarceva (ÎÎ 95 %, 5,5-7,8 luni) comparativ cu 4,7 luni pentru grupul placebo (ÎÎ 95 %, 4,1-6,3 luni).

Efectul asupra perioadei de supraviețuire generală a fost studiat la diferite subgrupuri de pacienți. Efectul Tarceva asupra perioadei de supraviețuire generală a fost similar la pacienții aflați la început în stadiile 2-3 de capacitate (ECOG) (RR = 0,77, ÎÎ 0,6-1,0) sau 0-1 (RR = 0,73, ÎÎ 0,6-0,9), bărbați (RR = 0,76, ÎÎ 0,6-0,9) sau femei (RR = 0,80, ÎÎ 0,6-1,1), pacienți < 65 ani (RR = 0,75, ÎÎ 0,6-0,9) sau

vârșnici (RR = 0,79, ÎI 0,6-1,0), pacienți cu un tratament anterior (RR = 0,76, ÎI 0,6-1,0) sau pacienți cu mai multe tratamente anterioare (RR = 0,75, ÎI 0,6-1,0), pacienți de origine caucaziană (RR = 0,79, ÎI 0,6-1,0) sau de origine asiatică (RR = 0,61, ÎI 0,4-1,0), pacienți cu adenocarcinom (RR = 0,71, ÎI 0,6-0,9) sau carcinom cu celule scuamoase (RR = 0,67, ÎI 0,5-0,9), dar nu și la pacienții cu alte tipuri histologice (RR = 1,04, IC 0,7-1,5), pacienții cu boală diagnosticată în stadiul IV (RR = 0,92, ÎI 0,7-1,2) sau pacienții cu boală diagnosticată înaintea stadiului IV (RR = 0,65, ÎI 0,5-0,8). Pacienții care nu au fumat niciodată au avut un beneficiu terapeutic mai mare în urma administrării erlotinibului (RR de supraviețuire = 0,42, ÎI 0,28-0,64) comparativ cu cei care s-au lăsat de fumat (RR = 0,87, ÎI 0,71-1,05).

La 45 % dintre pacienții cu status cunoscut al expresiei EGFR, raportul de risc a fost 0,68 (ÎI 0,49-0,94) pentru pacienții cu tumori EGFR pozitive și 0,93 (ÎI 0,63-1,36) pentru cei cu tumori EGFR negative (definite imunohistochemic prin utilizarea kitului EGFR pharmDx și definind ca EGFR-negative tumorile cu < 10 % celule tumorale colorate). Pentru restul de 55 % dintre pacienți cu status necunoscut al expresiei EGFR, raportul de risc a fost 0,77 (ÎI 0,61-0,98).

Valoarea medie a PFS a fost de 9,7 săptămâni pentru grupul Tarceva (ÎI 95 %, 8,4-12,4 săptămâni) comparativ cu 8,0 săptămâni pentru grupul placebo (ÎI 95 %, 7,9-8,1 săptămâni).

Rata răspunsului terapeutic obiectiv conform RECIST pentru grupul Tarceva a fost de 8,9 % (ÎI 95 %, 6,4-12,0).

Primii 330 pacienți au fost evaluați centralizat (rata răspunsului terapeutic 6,2 %); 401 pacienți au fost evaluați de către investigatori (rata răspunsului terapeutic 11,2 %).

Valoarea medie a duratei răspunsului terapeutic a fost de 34,3 săptămâni, valorile variind între 9,7-peste 57,6 săptămâni. Proporția pacienților cu răspuns terapeutic complet, răspuns terapeutic parțial sau a căror boală nu a avansat a fost 44,0 % și, respectiv, 27,5 % pentru grupul Tarceva și, respectiv, grupul placebo (p = 0,004).

Un beneficiu de supraviețuire după administrarea Tarceva s-a observat și la pacienții care nu au obținut un răspuns obiectiv al tumorii (conform RECIST). Aceasta s-a evidențiat printr-un raport de risc pentru deces de 0,82 (ÎI 95 %, 0,68-0,99) la pacienții la care cel mai bun răspuns a fost boală stabilă sau boală progresivă.

Tratamentul cu Tarceva a avut beneficii asupra simptomelor prin prelungirea semnificativă a timpului de agravare a tusei, dispneei și durerii, comparativ cu placebo.

Cancer pancreatic (Tarceva administrat în asociere cu gemcitabină în studiul PA.3):

Eficacitatea și siguranța administrării Tarceva în asociere cu gemcitabină ca tratament de primă linie, au fost evaluate într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo care a inclus pacienți cu cancer pancreatic local avansat, inoperabil sau metastatic. Pacienții au fost randomizați pentru administrarea de Tarceva sau de placebo o dată pe zi, asociat cu o schemă terapeutică continuă de gemcitabină I.V. (1000 mg/m², Ciclul 1-Zilele 1, 8, 15, 22, 29, 36 și 43 dintr-un ciclu de 8 săptămâni; Ciclul 2 și ciclurile ulterioare –Zilele 1, 8 și 15 dintr-un ciclu de 4 săptămâni [doza aprobată și schema terapeutică pentru cancer pancreatic, vezi RCP pentru gemcitabină]). Tarceva sau placebo s-a administrat oral o dată pe zi până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Obiectivul principal al studiului a fost supraviețuirea generală.

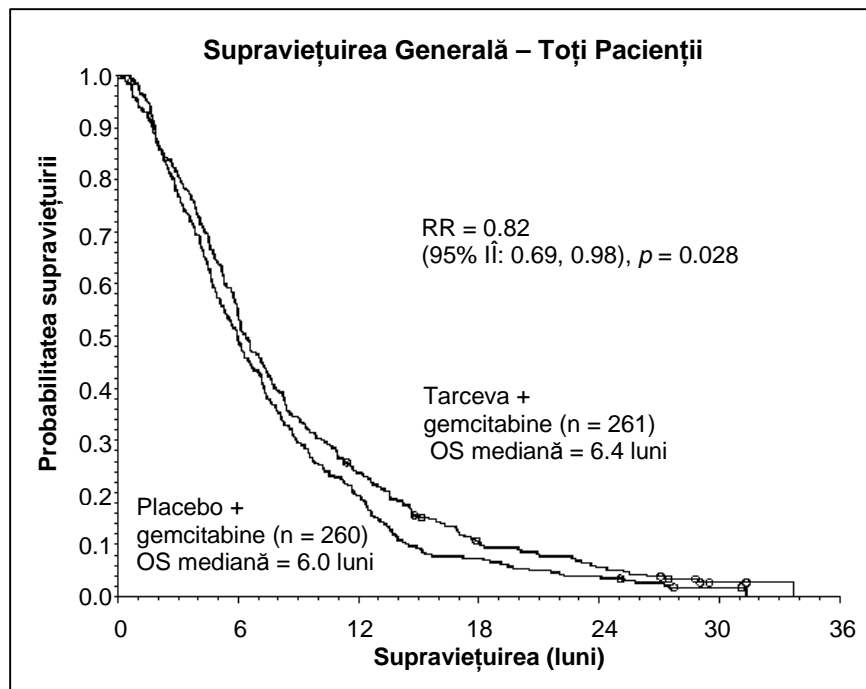
Caracteristicile inițiale ale pacienților, demografice și referitoare la boală, au fost similare pentru cele 2 grupuri de tratament, Tarceva 100 mg în asociere cu gemcitabină sau placebo în asociere cu gemcitabină, cu excepția unui număr ușor mai mare de femei în brațul cu erlotinib/gemcitabină comparativ cu brațul placebo/gemcitabină:

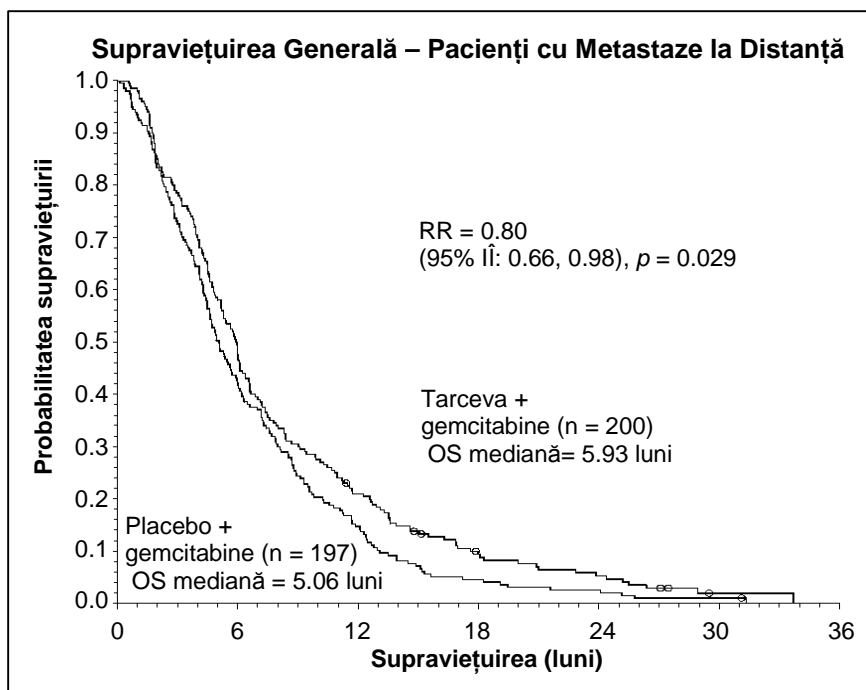
Caracteristici inițiale	Tarceva	Placebo
Femei	51%	44%
Capacitate ECOG inițială (PS) stadiul 0	31%	32%
Capacitate ECOG inițială (PS) stadiul 1	51%	51%

Caracteristici inițiale	Tarceva	Placebo
Capacitate ECOG inițială (PS) stadiul 2	17%	17%
Stadiu metastatic inițial	77%	76%

Supraviețuirea a fost evaluată în populația cu intenție de tratament, pe baza datelor privind supraviețuirea rezultate din monitorizarea pacienților. Rezultatele sunt prezentate în tabelul de mai jos (rezultatele pentru grupul de pacienți cu stadiu metastatic și local avansat, derivă dintr-o analiză exploratorie a subgrupului).

Rezultate	Tarceva (luni)	Placebo (luni)	Δ (luni)	Î pentru Δ	RR	Î pentru RR	Valoarea-P
Populația Generală							
Supraviețuirea mediană generală	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Supraviețuirea mediană generală	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Populația cu stadiu metastatic							
Supraviețuirea mediană generală	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Supraviețuirea mediană generală	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Populația cu boală avansată local							
Supraviețuirea mediană generală	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Supraviețuirea mediană generală	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			





Într-o analiză post-hoc, pacienții cu stare clinică favorabilă la inițierea tratamentului (intensitatea durerii scăzută, calitatea vieții ridicată, și un bun indice de performanță) au demonstrat mai multe beneficii terapeutice pentru Tarceva. Beneficiile terapeutice sunt determinate, în principal, de prezența unui scor scăzut pentru intensitatea durerii.

Într-o analiză post-hoc, pacienții care au dezvoltat o erupție cutanată au prezentat o perioadă de supraviețuire mai lungă comparativ cu pacienții care nu au dezvoltat o erupție cutanată (OS mediană 7,2 luni comparativ cu 5 luni, RR: 0,61).

90 % dintre pacienții tratați cu Tarceva au dezvoltat erupții cutanate tranzitorii în primele 44 zile. Durata de timp mediană până la apariția erupțiilor cutanate a fost de 10 zile.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție: După administrare orală, concentrațiile plasmatice maxime de erlotinib se obțin după aproximativ 4 ore de la administrarea orală. Un studiu efectuat la voluntari sănătoși a dovedit o estimare a biodisponibilității absolute de 59 %. Expunerea după administrarea unei doze orale poate fi crescută prin ingestia de alimente.

Distribuție: Erlotinibul are un volum aparent mediu de distribuție de 232 l și se distribuie în țesutul tumoral la om. Într-un studiu efectuat la 4 pacienți (3 pacienți cu cancer pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici [CPCNM] și un pacient cu cancer laringian) tratați cu doze orale zilnice de 150 mg Tarceva, probele de țesut tumoral obținute prin excizie chirurgicală în Ziua 9 de tratament au demonstrat concentrații medii de erlotinib în tumori de 1,185 ng/g de țesut. Aceasta a corespuns la o medie generală de 63 % (în intervalul 5-161 %) din concentrațiile plasmatice maxime observate la starea de echilibru. Principalii metaboliți activi au fost prezenți în tumoră în concentrații medii de 160 ng/g țesut, care au corespuns la o medie generală de 113 % (interval 88-130 %) a concentrațiilor plasmatice maxime observate la starea de echilibru. Legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 95 %. Erlotinibul se leagă de albuminele plasmatice și de glicoproteina acidă alfa-1 (AAG).

Metabolizare: Erlotinibul este metabolizat în ficat de citocromii hepatici umani, în special de CYP3A4 și într-o măsură mai mică de CYP1A2. Metabolizarea extrahepatică de către CYP3A4 în intestin, CYP1A1 în plămân și 1B1 în țesutul tumoral contribuie potențial la eliminarea prin metabolizare a erlotinibului.

Există trei căi metabolice principale identificate: 1) O-demetilare a unei catene laterale sau a ambelor, urmată de oxidare la acizi carboxilici; 2) oxidarea restului de acetilenă urmată de hidroliză până la acid arilcarboxilic; și 3) hidroxilarea aromatică a restului fenil-acetilenă. Metaboliții principali OSI-420 și OSI 413 ai erlotinibului obținuți prin O-demetilarea lanțului lateral au potență comparabilă cu a erlotinibului în dozările non-clinice *in vitro* din studiile preclinice și în modelele de tumori *in vivo*. Aceștia sunt prezenți în plasmă în concentrații care sunt < 10 % din concentrația erlotinibului și prezintă o farmacocinetică similară cu a erlotinibului.

Eliminare: Erlotinibul este eliminat predominant sub formă de metaboliți, prin materiile fecale (> 90 %), cu eliminarea renală doar a unei mici cantități (aproximativ 9 %) dintr-o doză orală. Mai puțin de 2 % din doza administrată oral se elimină ca atare, nemetabolizată. Analiza farmacocinetică a unei populații de 591 pacienți tratați cu Tarceva în monoterapie demonstrează un clearance aparent mediu de 4,47 l/oră, cu un timp de înjumătățire mediu de 36,2 ore. De aceea, timpul de obținere a concentrației plasmatice maxime la starea de echilibru este așteptat să fie de aproximativ 7-8 zile.

Farmacocinetica la populații speciale:

Pe baza analizei farmacocinetice a populațiilor, nu s-a observat o relație semnificativă clinic între clearance-ul aparent așteptat și vârsta pacientului, greutatea corporală, sexul și originea etnică. Factorii individuali care au fost corelați cu farmacocinetica erlotinibului au fost bilirubinemia totală, AAG și fumatul. Concentrațiile plasmatice crescute de bilirubină totală și concentrațiile de AAG au fost asociate cu o reducere a clearance-ului erlotinibului. Relevanța clinică a acestor diferențe nu este clară. Cu toate acestea, fumătorii au prezentat o rată crescută a clearance-ului erlotinibului. Această observație a fost confirmată de un studiu farmacocinetic la subiecții sănătoși nefumători și fumători activi, cărora li s-a administrat o doză unică, orală de 150 mg erlotinib. Valoarea mediei geometrice pentru C_{max} a fost de 1056 ng/ml la nefumători și de 689 ng/ml la fumători cu un raport mediu fumători comparativ cu nefumători de 65,2 % (ÎI 95 %: 44,3 până la 95,9, $p=0,031$). Valoarea mediei geometrice pentru ASC_{0-inf} a fost de 18726 ng•oră/ml la nefumători și de 6718 ng•oră/ml la fumători cu un raport mediu de 35,9 % (ÎI 95 % 23,7 până la 54,3, $p<0,0001$). Valoarea mediei geometrice pentru C_{24ore} a fost de 288 ng/ml la nefumători și de 34,8 ng/ml la fumători cu un raport mediu de 12,1 % (ÎI 95 % 4,82 până la 30,2, $p=0,0001$).

Într-un studiu pivot de fază III, efectuat la pacienții cu CPCNM, fumătorii au atins o concentrație plasmatică maximă la starea de echilibru a erlotinib de 0,65 $\mu\text{g/mL}$ ($n=16$), care este aproximativ de 2 ori mai mică decât cea obținută la pacienții care au renunțat la fumat sau la cei care nu au fumat niciodată (1,28 $\mu\text{g/mL}$, $n=108$). Acest efect a fost însoțit de o creștere aparentă, cu 24 % a clearance-ului plasmatic al erlotinib-ului. Într-un studiu de fază I, efectuat la pacienți fumători cu CPCNM cărora li s-au administrat doze crescute, analiza farmacocinetică la starea de echilibru a indicat o creștere a expunerii la erlotinib proporțională cu creșterea dozei, atunci când doza de Tarceva a fost crescută de la 150 mg la doza maximă tolerată de 300 mg. În acest studiu, la fumători, concentrația plasmatică maximă la starea de echilibru la o doză de 300 mg a fost de 1,22 $\mu\text{g/mL}$ ($n=17$).

Pe baza rezultatelor studiilor de farmacocinetică, în timpul tratamentului cu Tarceva pacienții fumători trebuie sfătuiți să renunțe la fumat, deoarece, în caz contrar, concentrațiile plasmatice pot fi reduce.

Pe baza analizei farmacocinetice a unei populații, prezența unui opioid pare să crească expunerea cu aproximativ 11 %.

O a doua analiză farmacocinetică populațională a fost efectuată pentru includerea datelor referitoare la erlotinib de la 204 pacienți cu cancer pancreatic cărora li s-a administrat erlotinib în asociere cu gemcitabină. Covariantele care afectează clearance-ul erlotinibului la pacienții din studiul pentru cancer pancreatic, așa cum a demonstrat această analiză, au fost foarte asemănătoare cu cele observate în analiza farmacocinetică anterioară cu monoterapie. Nu s-au identificat noi efecte ale covariantelor. Administrarea concomitentă de gemcitabină nu a prezentat nici un efect asupra clearance-ului plasmatic al erlotinibului.

Nu s-au efectuat studii specifice la copii sau la pacienți vârstnici.

Insuficiență hepatică: Erlotinibul este metabolizat în special în ficat. La pacienții cu tumori solide și insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9), media geometrică a ASC_{0-t} și C_{max} pentru erlotinib au fost de 27000 ng•h/mL, respectiv 805 ng/mL, comparativ cu 29300 ng•h/mL și 1090 ng/mL la pacienții cu funcție hepatică normală, incluzând pacienții cu cancer hepatic primar sau metastaze hepatice. Deși C_{max} a fost semnificativ mai mică la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, această diferență nu este considerată relevantă clinic. Nu sunt disponibile date cu privire la influența disfuncției hepatice severe asupra farmacocineticii erlotinib-ului. În analiza farmacocinetică a unei populații, concentrațiile plasmatice crescute ale bilirubinei totale s-au asociat cu o rată mai scăzută a clearance-ului erlotinibului.

Insuficiență renală: Erlotinibul și metaboliții săi nu se elimină semnificativ pe cale renală, deoarece sub 9 % dintr-o doză unică se elimină în urină. În analiza farmacocinetică a unei populații nu s-a observat nici o relație semnificativă clinic între clearance-ul erlotinibului și clearance-ul creatininei, dar nu sunt date disponibile pentru pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/minut.

5.3 Date preclinice de siguranță

Efectele administrării cronice observate la cel puțin o specie de animal sau într-un studiu au inclus efecte asupra corneei (atrofie, ulceratie), pielii (degenerare foliculară și inflamație, eritem și alopecie), ovarelor (atrofie), ficatului (necroză hepatică), rinichiului (necroză renală papilară și dilatație tubulară) și tractului gastro-intestinal (golire gastrică întârziată și diaree). Parametrii eritrocitari au fost scăzuți și leucocitele, în special neutrofilele, au fost crescute. S-au evidențiat creșteri ale ALT, AST și ale bilirubinei datorate tratamentului. Aceste constatări s-au observat la concentrații sub concentrațiile relevante clinic.

Pe baza modului de acțiune, erlotinibul are potențial teratogen. Datele din studiile toxicologice asupra funcției de reproducere la șobolan și la iepure, la doze apropiate dozei maxime tolerate și/sau la doze toxice materne au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (embriotoxicitate la șobolan, embrioresorbție și fetotoxicitate la iepure) și toxicitate asupra dezvoltării (scăderea creșterii puilor și supraviețuire la șobolan), dar dozele nu au fost teratogene și nu au afectat fertilitatea. Aceste constatări s-au observat la expuneri relevante clinic.

În studiile convenționale de genotoxicitate rezultatele obținute pentru erlotinib au fost negative. Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate.

După iradiere UV, s-a observat la șobolan o ușoară reacție cutanată fototoxică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină (E460)
Amidonglicolat de sodiu tip A
Laurilsulfat de sodiu
Stearat de magneziu (E470 b)

Film:

Hidroxiopropilceluloză (E463)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol
Hipromeloză (E464)

Cerneală de inscripționare gri:

Shellac (E904)

Oxid galben de fer (E172)

Oxid negru de fer (E172)

Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Nu sunt necesare condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC sigilat cu folie de aluminiu care conține 30 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/05/311/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

19 Septembrie 2005

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tarceva 150 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Tarceva 150 mg

Un comprimat filmat conține erlotinib 150 mg (sub formă de clorhidrat de erlotinib).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare albă până la gălbuie, rotunde, biconvexe, inscripționate pe o parte cu „Tarceva 150” și logo-ul firmei cu cerneală maro.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cancer pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici (CPCNM):

Tarceva este indicat ca monoterapie pentru tratamentul de întreținere la pacienții cu neoplasm pulmonar local avansat sau metastazat cu alte tipuri de celule decât cele mici, a căror afecțiune nu a avansat după 4 cicluri de tratament chimioterapic standard de primă linie cu săruri de platină.

Deasemenea, Tarceva este indicat pentru tratamentul pacienților cu cancer pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici, avansat local sau metastazat, după eșecul terapeutic al cel puțin unui regim de chimioterapie anterior.

Când se prescrie Tarceva, trebuie avuți în vedere factorii asociați cu prelungirea perioadei de supraviețuire.

Nu s-a demonstrat creșterea perioadei de supraviețuire sau alte efecte relevante clinic la pacienții cu tumori EGFR negative (vezi pct. 5.1).

Cancer pancreatic:

Tarceva în asociere cu gemcitabină este indicat pentru tratamentul pacienților cu cancer pancreatic metastatic.

Când se prescrie Tarceva trebuie luați în considerare factorii asociați cu prelungirea supraviețuirii (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Nu s-a putut demonstra nici un avantaj în ceea ce privește supraviețuirea pentru pacienții cu boală avansată local.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Tarceva trebuie să fie supravegheat de către un medic cu experiență în efectuarea tratamentelor antineoplazice.

Cancer pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici:

Doza zilnică recomandată de Tarceva este de 150 mg administrată cu cel puțin o oră înainte sau două ore după ingestia de alimente.

Cancer pancreatic:

Doza zilnică recomandată de Tarceva este de 100 mg administrată cu cel puțin o oră înainte sau două ore după ingestia de alimente, în asociere cu gemcitabină (vezi rezumatul caracteristicilor produsului pentru gemcitabină pentru indicația de cancer pancreatic).

Trebuie reevaluată continuarea tratamentului cu Tarceva, la pacienții care nu prezintă erupții cutanate tranzitorii în primele 4-8 săptămâni de tratament (vezi pct. 5.1).

Când este necesară ajustarea dozei, aceasta se reduce cu câte 50 mg (vezi pct. 4.4).

Tarceva este disponibil în concentrații de 25 mg, 100 mg și 150 mg.

Utilizarea concomitentă a substanțelor care reprezintă substraturi sau modulatori ai activității CYP3A4 poate face necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.5).

Insuficiență hepatică: Erlotinibul se elimină prin metabolizare hepatică și excreție biliară. Deși expunerea la erlotinib a fost similară la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9) comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală, se recomandă prudență când se administrează Tarceva la pacienții cu insuficiență hepatică. Dacă apar reacții adverse severe, trebuie luate în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu Tarceva. Nu s-au studiat siguranța și eficacitatea administrării erlotinibului la pacienții cu disfuncție hepatică severă (AST/TGO și ALT/TGP > 5 x LSVN). Nu este recomandată utilizarea Tarceva la pacienții cu disfuncție hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală: Nu s-au studiat siguranța și eficacitatea administrării erlotinibului la pacienții cu insuficiență renală (concentrație plasmatică a creatininei > 1,5 ori limita superioară normală). Conform datelor de farmacocinetică, nu par să fie necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Nu se recomandă utilizarea Tarceva la pacienții cu insuficiență renală severă.

Utilizare la copii: Nu s-au studiat siguranța și eficacitatea administrării erlotinibului la pacienții cu vârstă sub 18 ani. Nu se recomandă utilizarea Tarceva la copii.

Fumători: S-a demonstrat că fumatul țigărilor reduce expunerea la erlotinib cu 50-60 %. Doza maximă tolerată la pacienții fumători cu CPCNM a fost de 300 mg. Eficacitatea și siguranța pe termen lung a unei doze mai mari decât doza inițială recomandată nu a fost stabilită la pacienții care continuă să fumeze (vezi pct. 4.5 și 5.2). Prin urmare, pacienții fumători trebuie sfătuiți să întrerupă fumatul, deoarece concentrația plasmatică a erlotinibului este redusă la fumători comparativ cu pacienții nefumători.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate severă la erlotinib sau la oricare dintre excipienți.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Inductorii puternici ai CYP3A4 pot reduce eficacitatea erlotinibului în timp ce inhibitorii puternici ai CYP3A4 pot determina creșterea toxicității. Tratamentul concomitent cu aceste tipuri de medicamente trebuie evitat (vezi pct. 4.5).

Fumătorii trebuie sfătuiți să renunțe la fumat, deoarece, concentrațiile plasmatice de erlotinib la subiecții fumători sunt reduse comparativ cu cei nefumători. Gradul de reducere pare a fi semnificativ din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.5).

Mai puțin frecvent, s-au raportat cazuri asemănătoare bolii pulmonare interstițiale (BPI), inclusiv decese, la pacienții la care s-a administrat Tarceva pentru tratamentul cancerului pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici (CPCNM), cancer pancreatic sau alte tumori solide avansate local. În studiul pivot BR.21 efectuat la pacienți cu CPCNM, incidența BPI (0,8 %) a fost aceeași atât la grupul pacienților tratați cu Tarceva cât și la grupul pacienților la care s-a administrat placebo. Într-un studiu efectuat la pacienții cu cancer pancreatic, în asociere cu gemcitabină, incidența evenimentelor

asemănătoare BPI a fost de 2,5 % în grupul cu Tarceva în asociere cu gemcitabină comparativ cu 0,4 % în grupul placebo în asociere cu gemcitabină. Incidența totală la pacienții tratați cu Tarceva din toate studiile (incluzând studii necontrolate și studii cu chimioterapie concomitentă) este de aproximativ 0,6 % față de 0,2 % la pacienții la care s-a administrat placebo. Diagnosticile raportate la pacienții suspecți de a avea evenimente asemănătoare BPI au inclus pneumonită, pneumonită postradioterapie, pneumonită de hipersensibilizare, pneumonie interstițială, boală pulmonară interstițială, bronșiolită obstructivă, fibroză pulmonară, sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA), alveolite și infiltrare pulmonară. Simptomele apar la câteva zile sau luni după inițierea terapiei cu Tarceva. Factorii alteranți sau favorizanți precum curele de chimioterapie concomitente sau anterioare, curele de radioterapie anterioare, boala pulmonară parenchimatosa preexistentă, boala pulmonară metastatică sau infecțiile pulmonare au fost frecvenți.

La pacienții la care apar acut simptome pulmonare inexplicabile noi și/sau progresive cum sunt dispneea, tusea și febra, tratamentul cu Tarceva trebuie întrerupt până se face evaluarea diagnostică. Pacienții tratați concomitent cu erlotinib și gemcitabină trebuie monitorizați cu atenție din cauza posibilității dezvoltării toxicității asemănătoare BPI. Dacă este diagnosticată BPI, administrarea de Tarceva trebuie întreruptă și, dacă este necesar, se inițiază tratament adecvat (vezi pct. 4.8).

La aproximativ 50 % dintre pacienții tratați cu Tarceva a apărut diaree; diareea moderată sau severă trebuie tratată, de exemplu cu loperamidă. În unele cazuri poate fi necesară reducerea dozei. În studiile clinice dozele au fost reduse cu câte 50 mg. Nu s-au studiat reducerile dozelor cu câte 25 mg. În cazul în care apar diaree severă și persistentă, greață, anorexie sau vărsături asociate cu deshidratare, tratamentul cu Tarceva trebuie întrerupt și trebuie luate măsurile adecvate pentru tratamentul deshidratării (vezi pct. 4.8). S-au raportat rar hipokaliemie și insuficiență renală (inclusiv deces). În unele cazuri, acestea au apărut secundar deshidratării severe, datorită diareei, vărsăturilor și/sau anorexiei, iar în alte cazuri au fost determinate de chimioterapia asociată. În cazuri mai severe sau persistente de diaree sau cazuri care duc la deshidratare, în special la grupurile de pacienți cu factori de risc agravanți (medicație concomitentă, simptome sau boli sau alte condiții predispozante inclusiv vârstă înaintată), terapia cu Tarceva trebuie întreruptă și trebuie luate măsurile adecvate pentru rehidratarea intensă, intravenoasă a pacienților. În plus, funcția renală și electroliții plasmatici inclusiv potasiu, trebuie monitorizate la pacienții cu risc de deshidratare.

Cazuri rare de insuficiență hepatică (inclusiv deces) au fost raportate în timpul tratamentului cu Tarceva. Factorii de risc includ boală hepatică pre-existentă sau administrare concomitentă de medicamente hepatotoxice. Prin urmare, la acești pacienți trebuie luată în considerare evaluarea periodică a funcției hepatice. Administrarea de Tarceva trebuie întreruptă dacă modificările funcției hepatice sunt severe (vezi pct. 4.8). Nu este recomandată utilizarea Tarceva la pacienții cu disfuncție hepatică severă.

Pacienții tratați cu Tarceva prezintă un risc crescut de apariție a perforației gastro-intestinale, care a fost observată mai puțin frecvent. Riscul este crescut la pacienții tratați concomitent cu medicamente anti-angiogenice, corticosteroizi, medicamente AINS, și/sau chimioterapie pe bază de taxani, sau la cei care prezintă antecedente de ulcer gastro-duodenal sau diverticulită. Tratamentul trebuie întrerupt definitiv la pacienții care prezintă perforație gastro-intestinală (vezi pct.4.8).

Au fost raportate afecțiuni cutanate exfoliative, buloase și pustuloase, inclusiv cazuri foarte rare, sugestive de sindrom Stevens-Johnson/necroză epidermică toxică, care în anumite cazuri au fost letale (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu Tarceva trebuie întrerupt temporar sau definitiv dacă pacienții prezintă manifestări cutanate exfoliative, buloase și pustuloase severe.

În timpul tratamentului cu Tarceva au fost raportate cazuri foarte rare de perforație sau ulcerare corneană. Celelalte afecțiuni oculare care au fost observate în timpul tratamentului cu Tarceva, inclusiv creșterea anormală a genelor, keratoconjunctivita uscată sau keratita pot reprezenta factori de risc pentru apariția ulcerărilor/perforației corneene. Tratamentul cu Tarceva trebuie întrerupt temporar sau definitiv dacă pacienții prezintă tulburări oculare acute/agravate cum ar fi durerile oculare (vezi pct.4.8).

Comprimatele filmate conțin lactoză și nu trebuie administrate la pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție la glucoză-galactoză.

Erlotinibul se caracterizează printr-o scădere a solubilității la pH peste 5. Medicamentele care modifică PH-ul la nivelul tractul GI superior, cum sunt inhibitorii pompei de protoni, antagoniștii H2 și antiacidele, pot afecta solubilitatea erlotinib-ului și consecutiv, biodisponibilitatea acestuia. Când Tarceva este administrată concomitent cu astfel de medicamente, este puțin probabil să se compenseze reducerea expunerii prin creșterea dozei. Asocierea erlotinib-ului cu inhibitorii pompei de protoni trebuie evitată. Nu se cunoaște efectul administrării concomitente a erlotinib-ului cu antagoniștii H2 și antiacide; cu toate acestea, reducerea biodisponibilității este de așteptat. Ca urmare, administrarea concomitentă a acestor asocieri trebuie evitată (vezi pct. 4.5). Dacă utilizarea antiacidelor este considerată necesară în timpul tratamentului cu Tarceva, acestea trebuie administrate cu cel puțin 4 ore înainte sau 2 ore după administrarea dozei zilnice de Tarceva.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

S-au efectuat studii privind interacțiunile numai la adulți.

Erlotinibul este un inhibitor puternic al CYP1A1 și un inhibitor moderat al CYP3A4 și CYP2C8, precum și un inhibitor puternic *in vitro* al glucuronidării realizate de către UGT1A1. Importanța fiziologică a inhibiției puternice a CYP1A1 nu este cunoscută din cauza expresiei reduse a CYP1A1 în țesuturile umane.

Când erlotinib a fost administrat concomitent cu ciprofloxacina, un inhibitor moderat al CYP1A2, expunerea la erlotinib [ASC] a crescut semnificativ, cu 39 %, în timp ce nici o modificare semnificativă statistic a C_{max} nu a fost observată. Similar, expunerea la metabolitul activ a crescut ASC cu aproximativ 60 %, respectiv C_{max} cu 48 %. Relevanța clinică a acestei creșteri nu a fost stabilită. Se recomandă precauție la asocierea erlotinib-ului cu ciprofloxacina sau cu inhibitori potenți ai CYP1A2 (de exemplu fluvoxamină). Dacă se observă evenimente adverse asociate administrării de erlotinib, doza de erlotinib poate fi redusă.

Tratamentul anterior sau administrarea concomitentă de Tarceva nu modifică clearance-ul substraturilor tipice pentru CYP3A4, midazolam și eritromicină, dar se pare că scade biodisponibilitatea pentru midazolamul administrat oral, cu până la 24 %. Într-un alt studiu clinic s-a demonstrat că erlotinibul nu afectează farmacocinetica paclitaxelului, substrat al CYP3A4/2C8, administrat concomitent. Interacțiuni semnificative cu clearance-ul altor substraturi pentru CYP3A4 sunt puțin probabile.

Inhibiția glucuronidării poate determina interacțiuni cu medicamente care sunt substraturi ale UGT1A1 și care se elimină exclusiv pe această cale. Pacienții cu nivele scăzute ale expresiei UGT1A1 sau tulburări genetice ale glucuronidării (de exemplu boală Gilbert) pot prezenta concentrații plasmatică crescute ale bilirubinei și trebuie tratați cu precauție.

La om, erlotinibul se metabolizează în ficat la nivelul citocromilor hepatici, în principal CYP3A4 și, în mai mică măsură, CYP1A2. Metabolizarea extrahepatică la nivelul CYP3A4 în intestin, CYP1A1 în plămâni și CYP1B1 în țesutul tumoral poate contribui, de asemenea, la eliminarea erlotinibului prin metabolizare. Pot să apară interacțiuni potențiale cu substanțe active care sunt metabolizate de către aceste enzime sau care sunt inhibitori sau inductori ale acestora.

Inhibitorii puternici ai activității CYP3A4 reduc metabolizarea erlotinibului și cresc concentrațiile plasmatică ale acestuia. Într-un studiu clinic, utilizarea concomitentă a erlotinibului cu ketoconazol (200 mg administrate de 2 ori pe zi pe cale orală, timp de 5 zile), un inhibitor puternic al CYP3A4, a determinat o creștere a expunerii la erlotinib (86 % din ASC și 69 % din C_{max}). De aceea, asocierea erlotinibului cu un inhibitor puternic al CYP3A4, de exemplu: antifungice azolice (ketoconazol, itraconazol, voriconazol), inhibitori ai proteazelor, eritromicină sau claritromicină, trebuie făcută cu precauție. Dacă este necesar, doza de erlotinib trebuie redusă, în special dacă se observă toxicitate.

Inductorii puternici ai activității CYP3A4 intensifică metabolizarea erlotinibului și reduc semnificativ concentrațiile plasmatice ale acestuia. Într-un studiu clinic, utilizarea concomitentă a erlotinibului și rifampicinei (600 mg administrate o dată pe zi pe cale orală, timp de 7 zile), un puternic inductor al CYP3A4, a determinat o reducere cu 69 % a valorii medii a ASC a erlotinibului. Administrarea concomitentă a unei singure doze de 450 mg de Tarceva cu rifampicină a determinat o expunere medie la erlotinib (ASC) de 57,5 % față de cea obținută după administrarea unei singure doze de 150 mg Tarceva în absența tratamentului cu rifampicină. Prin urmare, administrarea concomitentă de Tarceva cu inductori CYP3A4 trebuie evitată. Pentru pacienții care necesită tratament concomitent cu Tarceva și inductori puternici ai CYP3A4, cum este rifampicina, trebuie luată în considerare o creștere a dozei de până la 300 mg, cu monitorizarea atentă a siguranței administrării (inclusiv a funcțiilor hepatice și renale și electroliților plasmatici), și dacă este bine tolerată mai mult de 2 săptămâni, poate fi luată în considerare o creștere suplimentară a dozei de până la 450 mg, cu monitorizarea atentă a siguranței administrării. Expunerea redusă poate să apară și în cazul utilizării altor inductori, de exemplu fenitoină, carbamazepină, barbiturice sau sunătoare (*Hypericum perforatum*). Asocierea acestor substanțe active cu erlotinib trebuie făcută cu precauție. Trebuie avute în vedere alte tratamente lipsite de activitate inductoare puternică a CYP3A4, atunci când este posibil.

În studiile clinice s-au raportat creșteri ale International Normalized Ratio (INR) și episoade de sângerare, inclusiv de sângerare gastro-intestinală, unele asociate cu administrarea concomitentă a warfarinei (vezi pct. 4.8) și unele concomitent cu administrarea AINS. Pacienții care utilizează warfarină sau alte anticoagulate cumarinice trebuie monitorizați cu regularitate pentru a observa modificările timpului de protrombină sau ale INR.

Rezultatele studiilor de interacțiune farmacocinetică, au evidențiat reduceri de 2,8-, 1,5- și 9 ori pentru ASC_{inf} , C_{max} și respectiv, concentrația plasmatică la 24 ore, după administrarea Tarceva la fumători comparativ cu nefumători (vezi pct.5.2). Ca urmare, pacienții care încă fumează trebuie încurajați să renunțe la fumat cât mai curând posibil, înainte de inițierea tratamentului cu Tarceva, deoarece, în caz contrar, concentrațiile plasmatice sunt reduse. Efectul clinic al expunerii reduse nu a fost evaluat oficial, dar se pare că este semnificativ din punct de vedere clinic.

Erlotinibul este un substrat al glicoproteinei P, transportor al substanțelor active. Administrarea concomitentă de inhibitori ai Pgp, de exemplu ciclosporină și verapamil, pot determina afectarea distribuției și/sau a eliminării erlotinibului. Consecințele acestei interacțiuni, de exemplu toxicitatea de la nivelul SNC, nu au fost stabilite. În astfel de situații, trebuie luate măsuri de precauție.

Erlotinibul se caracterizează printr-o scădere a solubilității la pH peste 5. Medicamentele care modifică pH-ul la nivelul tractului GI superior, pot afecta solubilitatea erlotinib-ului și consecutiv, biodisponibilitatea acestuia. Administrarea concomitentă de erlotinib și omeprazol, un inhibitor al pompei de protoni (IPP), a scăzut expunerea la erlotinib [ASC] și concentrația maximă (C_{max}) cu 46 %, respectiv 61 %. T_{max} sau timpul de înjumătățire plasmatică nu s-au modificat. Administrarea concomitentă de Tarceva cu 300 mg ranitidină, un blocant al receptorilor H2, a scăzut expunerea la erlotinib [ASC] și concentrația plasmatică maximă [C_{max}] cu 33 % și respectiv 54 %. Când Tarceva este administrată concomitent cu astfel de medicamente, este puțin probabil să se compenseze reducerea expunerii prin creșterea dozei. Cu toate acestea, atunci când Tarceva a fost administrat într-o manieră eșalonată, cu 2 ore înainte sau 10 ore după administrarea de ranitidină 150 mg de două ori pe zi, expunerea la erlotinib [ASC] și concentrația plasmatică maximă [C_{max}] au scăzut doar cu 15 % și respectiv 17 %. Efectul antiacidelor asupra absorbției erlotinib nu a fost studiat dar absorbția poate fi afectată, determinând concentrații plasmatice mai scăzute. În concluzie, asocierea erlotinib-ului cu inhibitori ai pompei de protoni trebuie evitată. Dacă utilizarea antiacidelor este considerată necesară în timpul tratamentului cu Tarceva, acestea trebuie administrate cu cel puțin 4 ore înainte sau 2 ore după administrarea dozei zilnice de Tarceva. Dacă utilizarea ranitidinei este considerată necesară, aceasta trebuie administrată într-o manieră eșalonată, de exemplu Tarceva trebuie luată cu cel puțin 2 ore înainte sau 10 ore după doza de ranitidină.

Într-un studiu de fază Ib, nu s-au observat efecte semnificative ale gemcitabinei asupra farmacocineticii erlotinibului și nici efecte semnificative ale erlotinibului asupra farmacocineticii gemcitabinei.

Erlotinib crește concentrațiile plasmatice ale sărurilor de platină. Într-un studiu clinic, administrarea concomitentă de erlotinib, carboplatină și paclitaxel a dus la creșterea cu 10,6 % a ASC_{0-48} totale pentru sarea de platină. Deși această diferență este semnificativ statistică, nu este considerată relevantă clinic. În practica clinică, pot fi alți factori asociați care să determine o expunere crescută la carboplatină, cum este insuficiența renală. Carboplatina sau paclitaxelul nu determină efecte semnificative asupra farmacocineticii erlotinibului.

Capecitabina poate crește concentrațiile plasmatice ale erlotinibului. În cazul administrării erlotinibului în asociere cu capecitabina, există o creștere semnificativă a ASC pentru erlotinib și o creștere la limita superioară a valorilor normale a C_{max} comparativ cu valorile observate în alt studiu, în care erlotinibul este administrat în monoterapie. Erlotinibul nu determină efecte semnificative asupra farmacocineticii capecitabinei.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu s-au efectuat studii clinice la gravidele care utilizează erlotinib. Studiile efectuate la animale au demonstrat un anumit nivel de toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut. Femeile de vârstă fertilă trebuie sfătuite să nu devină gravide în timpul utilizării Tarceva. Trebuie utilizate măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului și încă 2 săptămâni după terminarea acestuia. La gravide, tratamentul trebuie continuat doar dacă beneficiul potențial matern depășește riscul fetal.

La om, nu se cunoaște dacă erlotinibul se excretă în lapte. Datorită posibilului efect dăunător la sugar, mamele trebuie sfătuite să nu alăpteze în timpul tratamentului cu Tarceva.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje; totuși, erlotinibul nu s-a asociat cu afectarea capacității mentale.

4.8 Reacții adverse

Cancer pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici (Tarceva administrat în monoterapie):

În cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu-orb (BR.21; Tarceva administrat ca terapie de linia a doua), cele mai frecvente reacții adverse medicamentoase raportate au fost erupțiile cutanate (75 %) și diareea (54 %). Majoritatea au prezentat severitate de gradul 1/2 și s-au remis fără intervenție. Erupții cutanate și diaree cu severitate de gradul 3/4 au apărut la 9 %, respectiv 6 % dintre pacienții tratați cu Tarceva și au determinat excluderea din studiu a 1 % din pacienți. La 6 % și, respectiv, 1 % din pacienți a fost necesară reducerea dozei din cauza apariției erupțiilor cutanate și diareei. În studiul BR.21 timpul mediu de apariție a erupțiilor cutanate a fost de 8 zile, iar timpul mediu de apariție a diareei a fost de 12 zile.

În general, erupțiile cutanate se manifestă ca forme ușoare sau moderate de erupții cutanate eritematoase sau papulo-pustuloase, care pot să apară sau să se agraveze la nivelul zonelor expuse la soare. Pacienților care se expun la soare li se recomandă folosirea unor haine de protecție și/sau a cremelor cu factor de protecție solară (de exemplu creme pe bază de filtre minerale).

Evenimentele adverse care au apărut mai frecvent (≥ 3 %) la pacienții tratați cu Tarceva comparativ cu cei din grupul la care s-a administrat placebo în cadrul studiului pivot BR.21 și la cel puțin 10 % din pacienții din grupul tratat cu Tarceva sunt clasificate în Tabelul 1 conform Gradelor de Severitate ale Criteriilor Standard de Toxicitate ale Institutului Național al Cancerului (NCI-CTC).

Tabelul 1: RA foarte frecvente observate în studiul BR.21

Gradul NCI-CTC	Erlotinib N = 485			Placebo N = 242		
	Orice grad	3	4	Orice grad	3	4
Termenul preferat MedDRA	%	%	%	%	%	%
Totalul pacienților cu orice EA	99	40	22	96	36	22
<i>Infecții și infestații</i>						
Infecții*	24	4	0	15	2	0
<i>Tulburări de metabolism și nutriție</i>						
Anorexie	52	8	1	38	5	< 1
<i>Tulburări oculare</i>						
Conjunctivită	12	< 1	0	2	< 1	0
Keratoconjunctivită sicca	12	0	0	3	0	0
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>						
Dispnee	41	17	11	35	15	11
Tuse	33	4	0	29	2	0
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>						
Diaree**	54	6	< 1	18	< 1	0
Greață	33	3	0	24	2	0
Vărsături	23	2	< 1	19	2	0
Stomatită	17	< 1	0	3	0	0
Dureri abdominală	11	2	< 1	7	1	< 1
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>						
Erupții cutanate***	75	8	< 1	17	0	0
Prurit	13	< 1	0	5	0	0
Piele uscată	12	0	0	4	0	0
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>						
Fatigabilitate	52	14	4	45	16	4

* Infecțiile severe, cu sau fără neutropenie, au inclus pneumonie, sepsis, și celulită.

**Poate determina deshidratare, hipokaliemie și insuficiență renală.

*** Erupții cutanate tranzitorii inclusiv dermatită acneiformă.

În cadrul unui alt studiu clinic de fază III, randomizat, dublu-orb, controlat placebo BO18192 (SATURN), Tarceva a fost administrat ca tratament de întreținere după tratamentul chimioterapic de primă linie. Studiul SATURN a fost efectuat la 889 de pacienți cu CPCNM avansat recurent sau metastazat după administrarea tratamentului chimioterapic de primă linie standard cu săruri de platină, nu au fost identificate semnale noi privind siguranța.

Cele mai frecvente RA observate la pacienții tratați cu Tarceva în cadrul studiului clinic BO18192 au fost erupțiile cutanate tranzitorii și diareea (de oricare grad 49% și, respectiv, 20%), majoritatea având gradul 1/2 de severitate și care s-au remis fără intervenție. Erupții cutanate tranzitorii de grad 3 și diaree au apărut la 6% și, respectiv, 2% dintre pacienți. Nu au fost observate erupții cutanate de gradul 4 sau diaree. Erupțiile cutanate tranzitorii și diareea au determinat întreruperea tratamentului cu Tarceva la 1% și, respectiv, <1% dintre pacienți. Modificări ale dozei (întreruperi ale administrării sau scăderi ale dozei) ca urmare a erupțiilor cutanate tranzitorii și diareei au fost necesare la 8,3% și, respectiv, 3% dintre pacienți.

Cancer pancreatic (Tarceva administrat în asociere cu gemcitabină):

Cele mai frecvente reacții adverse în studiul pivot PA.3 la pacienții cu cancer pancreatic la care s-a administrat Tarceva 100 mg în asociere cu gemcitabină au fost fatigabilitate, erupții cutanate tranzitorii și diaree. În brațul Tarceva în asociere cu gemcitabină, atât erupțiile cutanate tranzitorii de gradul 3/4 cât și diareea, s-au raportat la 5 % dintre pacienți. Timpul median pentru instalarea erupțiilor cutanate tranzitorii și a diareei a fost de 10 zile și respectiv, 15 zile. La pacienții cărora li s-a administrat Tarceva în asociere cu gemcitabină, atât erupțiile cutanate tranzitorii cât și diareea au apărut la reducerea dozelor la 2 % dintre pacienți, și la terminarea studiului la până la 1 % dintre pacienți.

Evenimentele adverse care au apărut mai frecvent (≥ 3 %) în grupul de pacienți tratați cu Tarceva 100 mg în asociere cu gemcitabină comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo în asociere cu gemcitabină în studiul PA.3, și la cel puțin 10 % dintre pacienții din grupul la care s-a administrat Tarceva 100 mg în asociere cu gemcitabină, sunt prezentate sumar în Tabelul 2 în funcție de grad, după Criteriile Comune de Toxicitate-Institutul Național de Cancer (NCI-CTC)

Tabelul 2: RA foarte frecvente în studiul PA.3 (cohortă 100 mg)

Gradul NCI-CTC	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
	Orice Grad	3	4	Orice Grad	3	4
Termenul standard MedDRA	%	%	%	%	%	%
Număr total de pacienți cu orice EA	99	48	22	97	48	16
<i>Infecții și infestări</i>						
Infecții*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>						
Scădere în greutate	39	2	0	29	<1	0
<i>Tulburări psihice</i>						
Depresie	19	2	0	14	<1	0
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>						
Cefalee	15	<1	0	10	0	0
Neuropatie	13	1	<1	10	<1	0
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>						
Tuse	16	0	0	11	0	0
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>						
Diaree**	48	5	<1	36	2	0
Stomatită	22	<1	0	12	0	0
Dispepsie	17	<1	0	13	<1	0
Flatulență	13	0	0	9	<1	0
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>						
Erupții cutanate tranzitorii***	69	5	0	30	1	0
Alopecie	14	0	0	11	0	0

Gradul NCI-CTC	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
	Orice Grad	3	4	Orice Grad	3	4
Termenul standard MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>						
Pirexie	36	3	0	30	4	0
Fatigabilitate	73	14	2	70	13	2
Rigiditate	12	0	0	9	0	0

*Infecțiile severe, cu sau fără neutropenie, au inclus pneumonie, sepsis și celulită.

**Poate determina deshidratare, hipokaliemie și insuficiență renală.

*** Erupții cutanate inclusiv dermatită acneiformă.

Alte observații:

Evaluarea siguranței administrării de Tarceva s-a făcut pe baza datelor obținute de la mai mult de 1200 de pacienți tratați cu cel puțin o doză de 150 mg Tarceva în monoterapie și de la mai mult de 300 de pacienți cărora li s-a administrat Tarceva 100 sau 150 mg în asociere cu gemcitabină.

Următorii termeni sunt utilizați pentru clasificarea reacțiilor adverse în funcție de frecvența de apariție: foarte frecvente (> 1/10); frecvente (> 1/100, < 1/10); mai puțin frecvente (> 1/1000, < 1/100); rare (> 1/10000, < 1/1000); foarte rare (< 1/10000), incluzând cazuri izolate.

Următoarele reacții adverse s-au observat la pacienții cărora li s-a administrat Tarceva în monoterapie și la pacienții cărora li s-a administrat Tarceva concomitent cu chimioterapie.

Reacțiile adverse foarte frecvente sunt prezentate în Tabelele 1 și 2, reacțiile adverse din alte categorii de frecvență sunt prezentate mai jos:

Tulburări gastro-intestinale:

Frecvente: Sângerări gastro-intestinale. În studiile clinice, unele cazuri s-au asociat cu administrarea concomitentă de warfarină (vezi pct. 4.5), iar unele cu administrarea concomitentă de AINS.

Mai puțin frecvente: Perforații gastrointestinale

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Frecvente: Alopecie.

Frecvente (în PA.3): Piele uscată.

Frecvente: paronichie

Mai puțin frecvente: hirsutism, modificări ale sprâncenelor, unghii friabile și pierderea unghiilor

Mai puțin frecvente: Reacții cutanate ușoare cum este hiperpigmentarea .

Foarte rare: Cazuri sugestive de sindrom Stevens-Johnson/necroză epidermică toxică, care în anumite situații au fost letale.

Tulburări hepato-biliare:

Foarte frecvente(în PA.3)

Frecvente (în BR.21): Anomalii ale testelor funcționale hepatice (incluzând creșterea valorilor concentrațiilor plasmaticice ale alanin aminotransferazei [ALT], ale aspartat aminotransferazei [AST] și ale bilirubinei). Acestea au fost în principal de severitate ușoară sau moderată, tranzitorii sau asociate existenței metastazelor hepatice.

Rare Cazuri rare de insuficiență hepatică (inclusiv decese) au fost raportate în timpul administrării de Tarceva. Factorii de risc au inclus boală hepatică pre-existentă sau administrarea concomitentă de medicamente hepatotoxice (vezi pct. 4.4).

Tulburări oculare:

<i>Frecvente:</i>	Keratitis.
<i>Frecvente:</i>	Conjunctivită în studiul PA.3.
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Modificări ale genelor (inclusiv inflexia genelor spre ochi - trichiasis, creșterea excesivă și îngroșarea genelor).
<i>Foarte rare:</i>	Ulcerații și perforații corneene

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

<i>Frecvente:</i>	Epistaxis.
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Boală pulmonară interstițială (BPI) gravă, inclusiv decese, la pacienții la care s-a administrat Tarceva pentru tratamentul CPCNM sau alte tumori solide avansate (vezi pct. 4.4).

4.9 Supradozaj

Au fost tolerate doze unice de Tarceva, administrate pe cale orală, de până la 1000 mg erlotinib la subiecți sănătoși și de până la 1600 mg la pacienții cu cancer. Dozele repetate de 200 mg administrate de 2 ori pe zi la subiecții sănătoși au fost puțin tolerate după doar câteva zile de administrare. Pe baza datelor obținute în urma acestor studii, evenimentele adverse severe precum diareea, erupțiile cutanate și posibila intensificare a activității aminotransferazelor hepatice pot să apară în cazul depășirii dozei recomandate. În cazul suspectării unui supradozaj, administrarea Tarceva trebuie întreruptă și trebuie inițiat tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antineoplazice, cod ATC: L01XE03

Erlotinibul este un inhibitor de tirozin kinază a receptorului factorului de creștere epidermal/a receptorului de tip 1 al factorului de creștere epidermal uman (EGFR cunoscut și sub denumirea de HER1). Erlotinibul inhibă puternic fosforilarea intracelulară a EGFR. EGFR se exprimă pe suprafața celulară a celulelor normale și neoplazice. În modelele experimentale non-clinice, inhibarea fosfotirozinei EGFR determină stază și/sau moarte celulară.

Cancerul pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici (Tarceva administrat în monoterapie):

Tratament de întreținere după tratamentul chimioterapic de primă linie

Eficacitatea și siguranța administrării Tarceva ca tratament de întreținere după tratamentul chimioterapic de primă linie pentru CPCNM au fost demonstrate într-un studiu clinic, controlat placebo, randomizat, dublu orb (BO18192, SATURN). Acest studiu a fost efectuat la 889 de pacienți cu CPCNM local avansat sau metastazat care nu a progresat după 4 cicluri de chimioterapie dublă cu săruri de platină. Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 în grupul de tratament cu 150 mg Tarceva sau grupul placebo, cu administrare pe cale orală, zilnic, o dată pe zi, până la progresia bolii. Criteriul final principal de evaluare al studiului a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) la toți pacienții și la pacienții cu o tumoră EGFR IHC pozitivă. Caracteristicile demografice și caracteristicile afecțiunii inițiale au fost echilibrate între cele două brațe de tratament. Nu au fost incluși în studiu pacienții care se încadrează în stadii ECOG > 1, comorbidități severe hepatice sau renale.

- Rezultate ale populației de tip ITT:

La toți pacienții (n=889), analiza primară a SFP a arătat un risc relativ (RR) pentru SFP de 0,71 (95% ÎI, 0,62 până la 0,82; p < 0,0001) la pacienții tratați cu Tarceva comparativ cu grupul placebo. Valoarea medie a SFP a fost de 22,4 săptămâni la pacienții din grupul Tarceva, comparativ cu 16,0 săptămâni la cei din grupul placebo. Rezultatele referitoare la SFP au fost confirmate de o analiză independentă a scanărilor. Datele referitoare la calitatea vieții nu au sugerat un efect dăunător al erlotinibului comparativ cu placebo.

La populația de pacienți cu tumori EGFR IHC pozitiv (n=621), a fost observat un RR a SFP de 0,69 (95% ÎÎ, 0,58 până la 0,82; p < 0,0001). Valoarea medie a SFP a fost de 22,8 săptămâni la pacienții din grupul Tarceva (de la 0,1 la 78,9 săptămâni) comparativ cu 16,2 săptămâni la pacienții din grupul placebo (de la 0,1 la 88,1 săptămâni). Rata supraviețuirii fără progresia bolii la 6 luni a fost de 27% pentru Tarceva și de 16% pentru placebo.

În ce privește criteriul secundar de evaluare a supraviețuirii generale, RR a fost de 0,81 (95% ÎÎ, 0,70 până la 0,95; p=0,0088). Valoarea mediană a perioadei de supraviețuire generală a fost de 12 luni la pacienții din grupul Tarceva, comparativ cu 11 luni la cei din grupul placebo.

Pacienții cu mutații activatoare ale EGFR au avut cel mai mare beneficiu (n= 49, RR al SFP =0,10, 95 % ÎÎ, 0,04 până la 0,25; p < 0,0001). La pacienții cu tumori EGFR de tip sălbatic (n=388), RR al SFP a fost de 0,78 (95 % ÎÎ, 0,63 până la 0,96; p = 0,0185) și RR al supraviețuirii generale a fost de 0,77 (95 % ÎÎ, 0,61 până la 0,97; p = 0,0243).

- Pacienții cu boală stabilă după tratamentul chimioterapic

Pacienți cu boală stabilă (BS) (n=487) au avut un RR al SFP de 0,68 (95% ÎÎ, 0,56 până la 0,83; p<0,0001; valoare mediană de 12,1 săptămâni la pacienții tratați cu Tarceva și de 11,3 săptămâni la pacienții din grupul placebo) și un RR al supraviețuirii generale de 0,72 (95% ÎÎ, 0,59 până la 0,89; p = 0,0019; valoare mediană de 11,9 luni la pacienții tratați cu Tarceva și de 9,6 luni la pacienții din grupul placebo).

Efectul asupra supraviețuirii generale a fost studiat la diferite subgrupuri de pacienți cu BS, tratați cu Tarceva. Nu au fost evidențiate diferențe calitative majore între pacienții având carcinom cu celule scuamoase (RR 0,67, 95% ÎÎ, 0,48-0,92) și carcinom tip non-scuamos (RR 0,76, 95% ÎÎ 0,59-1,00) și între pacienții cu mutații activatoare ale EGFR (RR 0,48, 95% ÎÎ 0,14-1,62) și pacienții fără activarea mutației EGFR (RR 0,65, 95% ÎÎ 0,48-0,87).

Tratamentul după eșecul terapeutic a cel puțin unui regim de chimioterapie

Eficacitatea și siguranța administrării Tarceva ca tratament de linia a doua/a treia au fost demonstrate într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (BR.21), la 731 pacienți cu CPCNM avansat local sau metastazat după eșecul terapeutic al cel puțin unui regim de chimioterapie. Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 între grupul celor la care s-a administrat 150 mg Tarceva pe cale orală, o dată pe zi, și grupul celor la care s-a administrat placebo. Obiectivele studiului au inclus perioada de supraviețuire generală, perioada de supraviețuire fără progresia bolii (PFS), durata răspunsului terapeutic, perioada de timp până la deteriorarea simptomelor asociate cancerului pulmonar (tuse, dispnee și durere) și siguranța administrării. Obiectivul principal al studiului a fost perioada de supraviețuire.

Caracteristicile demografice au fost bine echilibrate între cele două grupuri de tratament. Aproximativ două treimi dintre pacienți au fost bărbați și aproximativ o treime se încadra la început în stadiul 2 de capacitate (ECOG) și 9 % se încadrau în stadiul 3 de capacitate (ECOG). 93 % și, respectiv, 92 % din totalul pacienților incluși în grupul Tarceva și, respectiv, grupul placebo au fost tratați anterior cu medicamente care conțin platină iar 36 % și, respectiv, 37 % din totalul pacienților au fost tratați anterior cu taxan.

Valoarea ajustată a raportului de risc (RR) pentru deces între grupul Tarceva și grupul placebo a fost 0,73 (încredere ÎÎ 95 %, 0,60-0,87) (p = 0,001). Procentul pacienților care au supraviețuit 12 luni a fost de 31,2 % și, respectiv, 21,5 % pentru grupul Tarceva și, respectiv, grupul placebo. Valoarea medie a perioadei de supraviețuire generală a fost de 6,7 luni pentru grupul Tarceva (ÎÎ 95 %, 5,5-7,8 luni) comparativ cu 4,7 luni pentru grupul placebo (ÎÎ 95 %, 4,1-6,3 luni).

Efectul asupra perioadei de supraviețuire generală a fost studiat la diferite subgrupuri de pacienți. Efectul Tarceva asupra perioadei de supraviețuire generală a fost similar la pacienții aflați la început în stadiile 2-3 de capacitate (ECOG) (RR = 0,77, ÎÎ 0,6-1,0) sau 0-1 (RR = 0,73, ÎÎ 0,6-0,9), bărbați (RR = 0,76, ÎÎ 0,6-0,9) sau femei (RR = 0,80, ÎÎ 0,6-1,1), pacienți < 65 ani (RR = 0,75, ÎÎ 0,6-0,9) sau

vârșnici (RR = 0,79, ÎI 0,6-1,0), pacienți cu un tratament anterior (RR = 0,76, ÎI 0,6-1,0) sau pacienți cu mai multe tratamente anterioare (RR = 0,75, ÎI 0,6-1,0), pacienți de origine caucaziană (RR = 0,79, ÎI 0,6-1,0) sau de origine asiatică (RR = 0,61, ÎI 0,4-1,0), pacienți cu adenocarcinom (RR = 0,71, ÎI 0,6-0,9) sau carcinom cu celule scuamoase (RR = 0,67, ÎI 0,5-0,9), dar nu și la pacienții cu alte tipuri histologice (RR = 1,04, IC 0,7-1,5), pacienții cu boală diagnosticată în stadiul IV (RR = 0,92, ÎI 0,7-1,2) sau pacienții cu boală diagnosticată înaintea stadiului IV (RR = 0,65, ÎI 0,5-0,8). Pacienții care nu au fumat niciodată au avut un beneficiu terapeutic mai mare în urma administrării erlotinibului (RR de supraviețuire = 0,42, ÎI 0,28-0,64) comparativ cu cei care s-au lăsat de fumat (RR = 0,87, ÎI 0,71-1,05).

La 45 % dintre pacienții cu status cunoscut al expresiei EGFR, raportul de risc a fost 0,68 (ÎI 0,49-0,94) pentru pacienții cu tumori EGFR pozitive și 0,93 (ÎI 0,63-1,36) pentru cei cu tumori EGFR negative (definite imunohistochemic prin utilizarea kitului EGFR pharmDx și definind ca EGFR-negative tumorile cu < 10 % celule tumorale colorate). Pentru restul de 55 % dintre pacienți cu status necunoscut al expresiei EGFR, raportul de risc a fost 0,77 (ÎI 0,61-0,98).

Valoarea medie a PFS a fost de 9,7 săptămâni pentru grupul Tarceva (ÎI 95 %, 8,4-12,4 săptămâni) comparativ cu 8,0 săptămâni pentru grupul placebo (ÎI 95 %, 7,9-8,1 săptămâni).

Rata răspunsului terapeutic obiectiv conform RECIST pentru grupul Tarceva a fost de 8,9 % (ÎI 95 %, 6,4-12,0).

Primii 330 pacienți au fost evaluați centralizat (rata răspunsului terapeutic 6,2 %); 401 pacienți au fost evaluați de către investigatori (rata răspunsului terapeutic 11,2 %).

Valoarea medie a duratei răspunsului terapeutic a fost de 34,3 săptămâni, valorile variind între 9,7-peste 57,6 săptămâni. Proporția pacienților cu răspuns terapeutic complet, răspuns terapeutic parțial sau a căror boală nu a avansat a fost 44,0 % și, respectiv, 27,5 % pentru grupul Tarceva și, respectiv, grupul placebo (p = 0,004).

Un beneficiu de supraviețuire după administrarea Tarceva s-a observat și la pacienții care nu au obținut un răspuns obiectiv al tumorii (conform RECIST). Aceasta s-a evidențiat printr-un raport de risc pentru deces de 0,82 (ÎI 95 %, 0,68-0,99) la pacienții la care cel mai bun răspuns a fost boală stabilă sau boală progresivă.

Tratamentul cu Tarceva a avut beneficii asupra simptomelor prin prelungirea semnificativă a timpului de agravare a tusei, dispneei și durerii, comparativ cu placebo.

Cancer pancreatic (Tarceva administrat în asociere cu gemcitabină în studiul PA.3):

Eficacitatea și siguranța administrării Tarceva în asociere cu gemcitabină ca tratament de primă linie, au fost evaluate într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo care a inclus pacienți cu cancer pancreatic local avansat, inoperabil sau metastatic. Pacienții au fost randomizați pentru administrarea de Tarceva sau de placebo o dată pe zi, asociat cu o schemă terapeutică continuă de gemcitabină I.V. (1000 mg/m², Ciclu 1-Zilele 1, 8, 15, 22, 29, 36 și 43 dintr-un ciclu de 8 săptămâni; Ciclu 2 și ciclurile ulterioare –Zilele 1, 8 și 15 dintr-un ciclu de 4 săptămâni [doza aprobată și schema terapeutică pentru cancer pancreatic, vezi RCP pentru gemcitabină]). Tarceva sau placebo s-a administrat oral o dată pe zi până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Obiectivul principal al studiului a fost supraviețuirea generală.

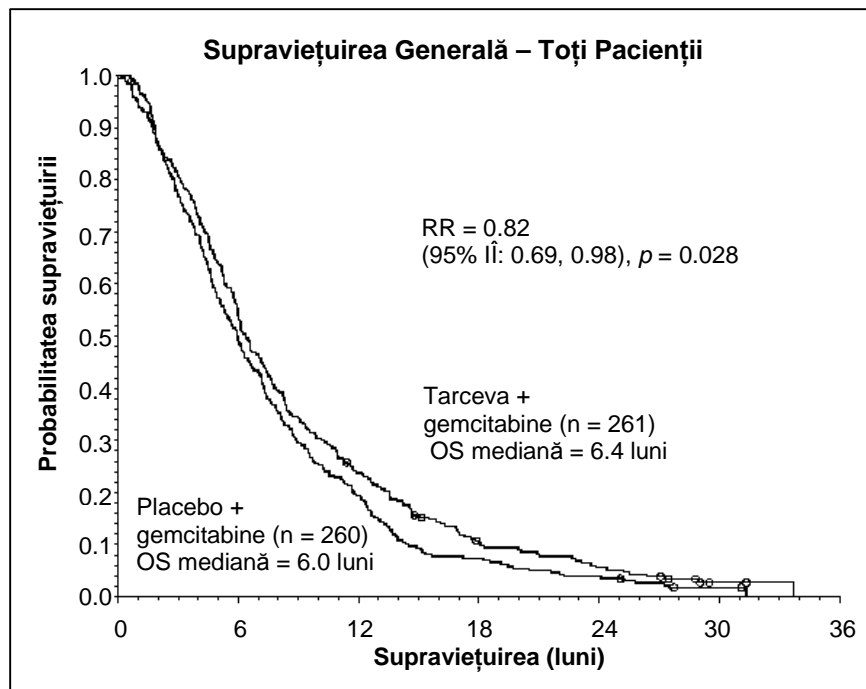
Caracteristicile inițiale ale pacienților, demografice și referitoare la boală, au fost similare pentru cele 2 grupuri de tratament, Tarceva 100 mg în asociere cu gemcitabină sau placebo în asociere cu gemcitabină, cu excepția unui număr ușor mai mare de femei în brațul cu erlotinib/gemcitabină comparativ cu brațul placebo/gemcitabină:

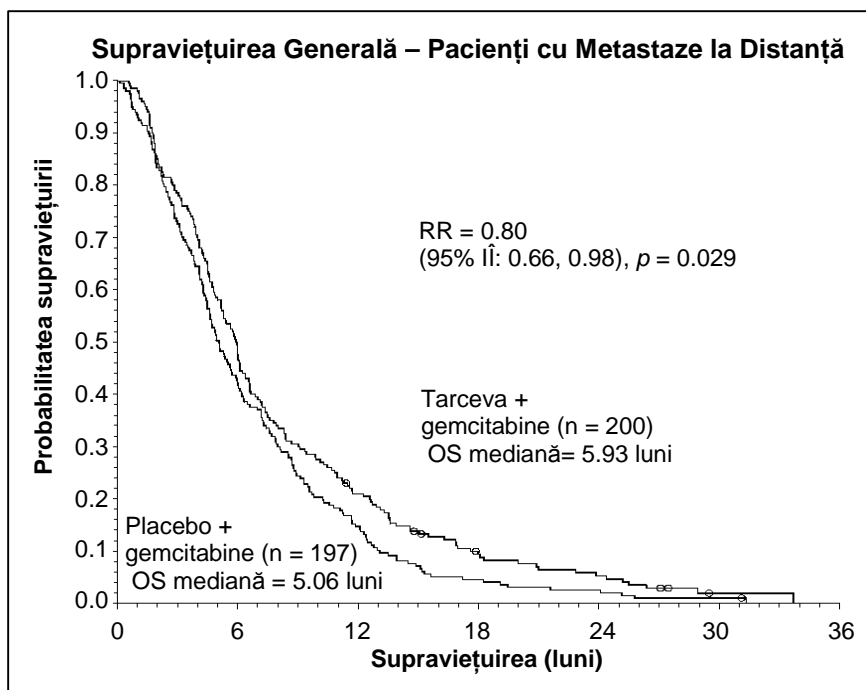
Caracteristici inițiale	Tarceva	Placebo
Femei	51%	44%
Capacitate ECOG inițială (PS) stadiul 0	31%	32%
Capacitate ECOG inițială (PS) stadiul 1	51%	51%

Caracteristici inițiale	Tarceva	Placebo
Capacitate ECOG inițială (PS) stadiul 2	17%	17%
Stadiu metastatic inițial	77%	76%

Supraviețuirea a fost evaluată în populația cu intenție de tratament, pe baza datelor privind supraviețuirea rezultate din monitorizarea pacienților. Rezultatele sunt prezentate în tabelul de mai jos (rezultatele pentru grupul de pacienți cu stadiu metastatic și local avansat, derivă dintr-o analiză exploratorie a subgrupului).

Rezultate	Tarceva (luni)	Placebo (luni)	Δ (luni)	Î pentru Δ	RR	Î pentru RR	Valoarea-P
Populația Generală							
Supraviețuirea mediană generală	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Supraviețuirea mediană generală	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Populația cu stadiu metastatic							
Supraviețuirea mediană generală	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Supraviețuirea mediană generală	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Populația cu boală avansată local							
Supraviețuirea mediană generală	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Supraviețuirea mediană generală	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			





Într-o analiză post-hoc, pacienții cu stare clinică favorabilă la inițierea tratamentului (intensitatea durerii scăzută, calitatea vieții ridicată, și un bun indice de performanță) au demonstrat mai multe beneficii terapeutice pentru Tarceva. Beneficiile terapeutice sunt determinate, în principal, de prezența unui scor scăzut pentru intensitatea durerii.

Într-o analiză post-hoc, pacienții care au dezvoltat o erupție cutanată au prezentat o perioadă de supraviețuire mai lungă comparativ cu pacienții care nu au dezvoltat o erupție cutanată (OS mediană 7,2 luni comparativ cu 5 luni, RR: 0,61).

90 % dintre pacienții tratați cu Tarceva au dezvoltat erupții cutanate tranzitorii în primele 44 zile. Durata de timp mediană până la apariția erupțiilor cutanate a fost de 10 zile.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție: După administrare orală, concentrațiile plasmatice maxime de erlotinib se obțin după aproximativ 4 ore de la administrarea orală. Un studiu efectuat la voluntari sănătoși a dovedit o estimare a biodisponibilității absolute de 59 %. Expunerea după administrarea unei doze orale poate fi crescută prin ingestia de alimente.

Distribuție: Erlotinibul are un volum aparent mediu de distribuție de 232 l și se distribuie în țesutul tumoral la om. Într-un studiu efectuat la 4 pacienți (3 pacienți cu cancer pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici [CPCNM] și un pacient cu cancer laringian) tratați cu doze orale zilnice de 150 mg Tarceva, probele de țesut tumoral obținute prin excizie chirurgicală în Ziua 9 de tratament au demonstrat concentrații medii de erlotinib în tumori de 1,185 ng/g de țesut. Aceasta a corespuns la o medie generală de 63 % (în intervalul 5-161 %) din concentrațiile plasmatice maxime observate la starea de echilibru. Principalii metaboliți activi au fost prezenți în tumoră în concentrații medii de 160 ng/g țesut, care au corespuns la o medie generală de 113 % (interval 88-130 %) a concentrațiilor plasmatice maxime observate la starea de echilibru. Legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 95 %. Erlotinibul se leagă de albuminele plasmatice și de glicoproteina acidă alfa-1 (AAG).

Metabolizare: Erlotinibul este metabolizat în ficat de citocromii hepatici umani, în special de CYP3A4 și într-o măsură mai mică de CYP1A2. Metabolizarea extrahepatică de către CYP3A4 în intestin, CYP1A1 în plămân și 1B1 în țesutul tumoral contribuie potențial la eliminarea prin metabolizare a erlotinibului.

Există trei căi metabolice principale identificate: 1) O-demetilare a unei catene laterale sau a ambelor, urmată de oxidare la acizi carboxilici; 2) oxidarea restului de acetilenă urmată de hidroliză până la acid arilcarboxilic; și 3) hidroxilarea aromatică a restului fenil-acetilenă. Metaboliții principali OSI-420 și OSI 413 ai erlotinibului obținuți prin O-demetilarea lanțului lateral au potență comparabilă cu a erlotinibului în dozările non-clinice *in vitro* din studiile preclinice și în modelele de tumori *in vivo*. Aceștia sunt prezenți în plasmă în concentrații care sunt < 10 % din concentrația erlotinibului și prezintă o farmacocinetică similară cu a erlotinibului.

Eliminare: Erlotinibul este eliminat predominant sub formă de metaboliți, prin materiile fecale (> 90 %), cu eliminarea renală doar a unei mici cantități (aproximativ 9 %) dintr-o doză orală. Mai puțin de 2 % din doza administrată oral se elimină ca atare, nemetabolizată. Analiza farmacocinetică a unei populații de 591 pacienți tratați cu Tarceva în monoterapie demonstrează un clearance aparent mediu de 4,47 l/oră, cu un timp de înjumătățire mediu de 36,2 ore. De aceea, timpul de obținere a concentrației plasmatice maxime la starea de echilibru este așteptat să fie de aproximativ 7-8 zile.

Farmacocinetica la populații speciale:

Pe baza analizei farmacocinetice a populațiilor, nu s-a observat o relație semnificativă clinic între clearance-ul aparent așteptat și vârsta pacientului, greutatea corporală, sexul și originea etnică. Factorii individuali care au fost corelați cu farmacocinetica erlotinibului au fost bilirubinemia totală, AAG și fumatul. Concentrațiile plasmatice crescute de bilirubină totală și concentrațiile de AAG au fost asociate cu o reducere a clearance-ului erlotinibului. Relevanța clinică a acestor diferențe nu este clară. Cu toate acestea, fumătorii au prezentat o rată crescută a clearance-ului erlotinibului. Această observație a fost confirmată de un studiu farmacocinetic la subiecții sănătoși nefumători și fumători activi, cărora li s-a administrat o doză unică, orală de 150 mg erlotinib. Valoarea mediei geometrice pentru C_{max} a fost de 1056 ng/ml la nefumători și de 689 ng/ml la fumători cu un raport mediu fumători comparativ cu nefumători de 65,2 % (ÎI 95 %: 44,3 până la 95,9, $p=0,031$). Valoarea mediei geometrice pentru ASC_{0-inf} a fost de 18726 ng • oră/ml la nefumători și 6718 ng • oră/ml la fumători cu un raport mediu de 35,9 % (ÎI 95 % 23,7 până la 54,3, $p<0,0001$). Valoarea mediei geometrice pentru C_{24ore} a fost de 288 ng/ml la nefumători și de 34,8 ng/ml la fumători cu un raport mediu de 12,1 % (ÎI 95 % 4,82 până la 30,2, $p=0,0001$).

Într-un studiu pivot de fază III, efectuat la pacienții cu CPCNM, fumătorii au atins o concentrație plasmatică maximă la starea de echilibru a erlotinib de 0,65 $\mu\text{g/mL}$ ($n=16$), care este aproximativ de 2 ori mai mică decât cea obținută la pacienții care au renunțat la fumat sau la cei care nu au fumat niciodată (1,28 $\mu\text{g/mL}$, $n=108$). Acest efect a fost însoțit de o creștere aparentă, cu 24 % a clearance-ului plasmatic al erlotinib-ului. Într-un studiu de fază I, efectuat la pacienți fumători cu CPCNM cărora li s-au administrat doze crescute, analiza farmacocinetică la starea de echilibru a indicat o creștere a expunerii la erlotinib proporțională cu creșterea dozei, atunci când doza de Tarceva a fost crescută de la 150 mg la doza maximă tolerată de 300 mg. În acest studiu, la fumători, concentrația plasmatică maximă la starea de echilibru la o doză de 300 mg a fost de 1,22 $\mu\text{g/mL}$ ($n=17$).

Pe baza rezultatelor studiilor de farmacocinetică, în timpul tratamentului cu Tarceva pacienții fumători trebuie sfătuiți să renunțe la fumat, deoarece, în caz contrar, concentrațiile plasmatice pot fi reduce.

Pe baza analizei farmacocinetice a unei populații, prezența unui opioid pare să crească expunerea cu aproximativ 11 %.

O a doua analiză farmacocinetică populațională a fost efectuată pentru includerea datelor referitoare la erlotinib de la 204 pacienți cu cancer pancreatic cărora li s-a administrat erlotinib în asociere cu gemcitabină. Covariantele care afectează clearance-ul erlotinibului la pacienții din studiul pentru cancer pancreatic, așa cum a demonstrat această analiză, au fost foarte asemănătoare cu cele observate în analiza farmacocinetică anterioară cu monoterapie. Nu s-au identificat noi efecte ale covariantelor. Administrarea concomitentă de gemcitabină nu a prezentat nici un efect asupra clearance-ului plasmatic al erlotinibului.

Nu s-au efectuat studii specifice la copii sau la pacienți vârstnici.

Insuficiență hepatică: Erlotinibul este metabolizat în special în ficat. La pacienții cu tumori solide și insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9), media geometrică a ASC_{0-t} și C_{max} pentru erlotinib au fost de 27000 ng•h/mL, respectiv 805 ng/mL, comparativ cu 29300 ng•h/mL și 1090 ng/mL la pacienții cu funcție hepatică normală, incluzând pacienții cu cancer hepatic primar sau metastaze hepatice. Deși C_{max} a fost semnificativ mai mică la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, această diferență nu este considerată relevantă clinic. Nu sunt disponibile date cu privire la influența disfuncției hepatice severe asupra farmacocineticii erlotinib-ului. În analiza farmacocinetică a unei populații, concentrațiile plasmatice crescute ale bilirubinei totale s-au asociat cu o rată mai scăzută a clearance-ului erlotinibului.

Insuficiență renală: Erlotinibul și metaboliții săi nu se elimină semnificativ pe cale renală, deoarece sub 9 % dintr-o doză unică se elimină în urină. În analiza farmacocinetică a unei populații nu s-a observat nici o relație semnificativă clinic între clearance-ul erlotinibului și clearance-ul creatininei, dar nu sunt date disponibile pentru pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/minut.

5.3 Date preclinice de siguranță

Efectele administrării cronice observate la cel puțin o specie de animal sau într-un studiu au inclus efecte asupra corneei (atrofie, ulceratie), pielii (degenerare foliculară și inflamație, eritem și alopecie), ovarelor (atrofie), ficatului (necroză hepatică), rinichiului (necroză renală papilară și dilatație tubulară) și tractului gastro-intestinal (golire gastrică întârziată și diaree). Parametrii eritrocitari au fost scăzuți și leucocitele, în special neutrofilele, au fost crescute. S-au evidențiat creșteri ale ALT, AST și ale bilirubinei datorate tratamentului. Aceste constatări s-au observat la concentrații sub concentrațiile relevante clinic.

Pe baza modului de acțiune, erlotinibul are potențial teratogen. Datele din studiile toxicologice asupra funcției de reproducere la șobolan și la iepure, la doze apropiate dozei maxime tolerate și/sau la doze toxice materne au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (embriotoxicitate la șobolan, embrioresorbție și fetotoxicitate la iepure) și toxicitate asupra dezvoltării (scăderea creșterii puilor și supraviețuire la șobolan), dar dozele nu au fost teratogene și nu au afectat fertilitatea. Aceste constatări s-au observat la expuneri relevante clinic.

În studiile convenționale de genotoxicitate rezultatele obținute pentru erlotinib au fost negative. Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate.

După iradiere UV, s-a observat la șobolan o ușoară reacție cutanată fototoxică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină (E460)
Amidonglicolat de sodiu tip A
Laurilsulfat de sodiu
Stearat de magneziu (E470 b)

Film:

Hidroxiopropilceluloză (E463)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol
Hipromeloză (E464)

Cerneală de inscripționare brună:
Shellac (E904)
Oxid roșu de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Nu sunt necesare condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC sigilat cu folie de aluminiu care conține 30 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/05/311/02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

19 Septembrie 2005

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

ANEXA II

- A. DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

A. DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, 4.2).

• **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

• **ALTE CONDIȚII**

Planul de management al riscului

DAPP se angajază să efectueze studiile și activitățile de farmacovigilență suplimentare detaliate în Planul de farmacovigilență, conform celor stabilite în versiunea 1.1 a Planului de management al riscului (PMR) prezentată în modulul 1.8.2 al Cererii de autorizare de punere pe piață și orice actualizări ulterioare ale PMR aprobate de CHMP.

În ceea ce privește ghidurile CHMP privind Sistemele de management ale riscului pentru medicamentele de uz uman, orice versiune actualizată a PMR trebuie depusă în același timp cu următorul Raport periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS).

În plus, versiunea actualizată a PMR trebuie depusă

- Când se primesc informații noi care pot avea impact asupra Specificației de siguranță actuale, Planului de farmacovigilență sau activităților de reducere la minimum a riscului
- În decurs de 60 de zile de la atingerea unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului)
- La cererea EMEA

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tarceva 25 mg comprimate filmate
Erlotinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține erlotinib 25 mg (sub formă de clorhidrat de erlotinib).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/05/311/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

tarceva 25 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tarceva 25 mg comprimate filmate
Erlotinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration Ltd.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR
CUTIE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tarceva 100 mg comprimate filmate
Erlotinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare comprimat conține erlotinib 100 mg (sub formă de clorhidrat de erlotinib).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/05/311/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

tarceva 100 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tarceva 100 mg comprimate filmate
Erlotinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration Ltd.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tarceva 150 mg comprimate filmate
Erlotinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare comprimat conține erlotinib 150 mg (sub formă de clorhidrat de erlotinib).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare

PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/05/311/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

tarceva 150 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tarceva 150 mg comprimate filmate
Erlotinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration Ltd.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Tarceva 25 mg comprimate filmate
Tarceva 100 mg comprimate filmate
Tarceva 150 mg comprimate filmate
Erlotinib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Tarceva și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Tarceva
3. Cum să luați Tarceva
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tarceva
6. Informații suplimentare

1. Ce este TARCEVA ȘI PENTRU CE se UTILIZEAZĂ

Tarceva este un medicament utilizat în tratamentul cancerului, împiedicând activitatea unei proteine numite receptor al factorului de creștere epidermal. Această proteină este cunoscută ca fiind implicată în creșterea și răspândirea celulelor neoplazice.

Acest medicament vă poate fi prescris dacă aveți cancer pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici, aflat în stadiu avansat. Poate fi prescris fie dacă boala dumneavoastră a rămas în mare măsură nemodificată după chimioterapia inițială, fie dacă chimioterapia anterioară nu a ajutat la oprirea evoluției bolii dumneavoastră.

Acest medicament vă poate fi prescris și în asociere cu un alt medicament numit gemcitabină, dacă aveți cancer de pancreas în stadiul metastatic.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI TARCEVA

Nu luați Tarceva:

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la erlotinib sau la oricare dintre celelalte componente ale Tarceva.

Aveți grijă deosebită când utilizați Tarceva:

- dacă luați alte medicamente care pot să vă crească sau să vă scadă cantitatea de erlotinib din sânge (de exemplu antifungice precum ketoconazol, inhibitori ai proteazelor, eritromicină, claritromicină, fenitoină, carbamazepină, barbiturice, rifampicină, ciprofloxacina, omeprazol, ranitidină sau sunătoare). În unele cazuri, aceste medicamente pot reduce eficacitatea sau pot să intensifice reacțiile adverse ale Tarceva, iar medicul dumneavoastră vă poate ajusta tratamentul. S-ar putea ca medicul dumneavoastră să evite să vă trateze cu aceste medicamente în timp ce vi se administrează Tarceva.

- dacă luați medicamente care subțiază sângele (precum warfarina sau alți derivați cumarinici), deoarece Tarceva vă poate crește riscul de sângerare, iar medicul dumneavoastră va trebui să vă monitorizeze regulat prin efectuarea unor teste de sânge. Vedeti, de asemenea, mai jos „Utilizarea altor medicamente”.

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă prezentați brusc dificultăți în respirație asociate cu tuse sau febră, se poate ca medicul dumneavoastră să fie nevoit să vă trateze cu alte medicamente și să vă întrerupă tratamentul cu Tarceva;
- dacă aveți diaree, deoarece medicul dumneavoastră poate fi nevoit să vă trateze cu antidiareice (de exemplu loperamidă);
- dacă aveți diaree severă sau persistentă, greață, pierderea poftei de mâncare sau vărsături deoarece medicul dumneavoastră poate fi nevoit să vă întrerupă tratamentul cu Tarceva și să vă trateze în spital.
- dacă aveți dureri abdominale accentuate, dacă observați descuamarea sau bășicarea severă a pielii sau probleme oculare acute sau agravate (de exemplu dureri la nivelul ochilor). Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă întrerupă temporar sau definitiv tratamentul.

Vezi și pct. 4 „Reacții adverse posibile”.

Nu se cunoaște dacă Tarceva are un efect diferit dacă ficatul sau rinichii nu vă funcționează normal. Nu se recomandă tratamentul cu acest medicament dacă aveți o boală hepatică severă sau o boală renală severă.

Medicul dumneavoastră trebuie să vă trateze cu precauție dacă aveți o tulburare a glucuronidării precum sindromul Gilbert.

Sunteți sfătuit să renunțați la fumat dacă sunteți tratat cu Tarceva, deoarece fumatul poate să vă scadă cantitatea de medicament din sânge.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Utilizarea Tarceva cu alimente și băuturi:

Nu luați Tarceva cu alimente.

Copii și adolescenți

Tarceva nu a fost studiat la pacienții cu vârstă sub 18 ani. Tratamentul cu acest medicament nu se recomandă pentru copii și adolescenți.

Sarcina și alăptarea

Evitați sarcina în timp ce urmați tratamentul cu Tarceva. Dacă puteți deveni gravidă, utilizați măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului și timp de cel puțin 2 săptămâni după ce ați luat ultimul comprimat filmat.

Dacă deveniți gravidă în timp ce sunteți tratată cu Tarceva, spuneți aceasta imediat medicului dumneavoastră care decide dacă tratamentul trebuie continuat.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Nu alăptați dacă sunteți tratată cu Tarceva.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor:

Tarceva nu a fost studiat pentru observarea posibilităților sale efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje dar este puțin probabil ca tratamentul să vă afecteze această capacitate.

Informații importante privind unele componente ale Tarceva:

Tarceva conține un zahăr numit lactoză monohidrat. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele zaharuri, adresați-vă acestuia înainte de a începe să luați Tarceva.

3. CUM SĂ LUAȚI TARCEVA

Luați întotdeauna Tarceva exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Comprimatul filmat trebuie luat cu cel puțin o oră înainte sau cu două ore după ce ați consumat alimente.

Doza recomandată este de un comprimat Tarceva 150 mg pe zi dacă aveți cancer pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici.

Doza recomandată este de un comprimat Tarceva 100 mg pe zi dacă aveți cancer pancreatic în stadiul metastatic. Tarceva se administrează în asociere cu gemcitabină.

Medicul dumneavoastră vă poate ajusta doza cu câte 50 mg. Pentru diferite scheme de tratament, Tarceva este disponibil în concentrații de 25 mg, 100 mg sau 150 mg.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Tarceva:

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Puteți prezenta reacții adverse intensificate, iar medicul dumneavoastră vă poate întrerupe tratamentul.

Dacă uitați să luați Tarceva:

Dacă uitați să luați una sau mai multe doze de Tarceva, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului cât mai curând posibil.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Tarceva

Este important să continuați să luați Tarceva în fiecare zi, atât timp cât v-a recomandat medicul dumneavoastră. Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Tarceva poate provoca reacții adverse.

Reacții adverse foarte frecvente (care apar la mai mult de 1 din 10 pacienți) sunt erupțiile pe piele și diareea precum și mâncărimi, piele uscată, căderea părului, iritație la nivelul ochilor din cauza conjunctivitei/keratoconjunctivitei, pierderea poftei de mâncare, scădere în greutate, greață, vărsături, iritație la nivelul gurii, durere de stomac, indigestie, flatulență, oboseală, febră, rigiditate, tulburări de respirație, tuse, infecție, durere de cap, percepții senzoriale ale pielii alterate sau amorțeli ale extremităților, depresie și valori anormale ale testelor de sânge ale funcției ficatului. Au fost observate cazuri rare (care apar la mai puțin de 1 din 1000 pacienți) de insuficiență hepatică. Dacă testele dumneavoastră de sânge indică modificări severe ale funcției ficatului, medicul dumneavoastră vă poate întrerupe tratamentul. Diareea severă și persistentă poate duce la concentrații scăzute de potasiu în sânge și insuficiență renală, în special dacă primiți alte tratamente chimioterapice în același timp. Dacă apare diaree mai severă și persistentă, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, deoarece poate fi necesar tratamentul în spital.

Erupțiile pe piele pot să apară sau să se agraveze după expunerea la soare. Dacă vă expuneți la soare, este recomandabil să purtați haine de protecție și/sau creme cu factor de protecție solară (de exemplu pe bază de filtre minerale).

Reacții adverse frecvente (care apar la mai puțin de 1 din 10 pacienți) sunt sângerările de la nivelul stomacului sau intestinelor și nasului, și iritația ochilor din cauza keratitei.

Adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil dacă prezentați oricare dintre reacțiile adverse menționate mai sus. În unele cazuri, medicul dumneavoastră poate fi nevoit să vă reducă doza de Tarceva sau să întrerupă tratamentul.

O reacție adversă gravă, dar mai puțin frecventă (care apare la mai puțin de 1 din 100 pacienți) este o formă rară de iritație pulmonară numită boală pulmonară interstițială. Această boală poate fi, de asemenea, asociată cu evoluția naturală a afecțiunii dumneavoastră și în unele cazuri poate evolua spre deces. Dacă observați apariția bruscă a unor simptome precum dificultate la respirație asociată cu tuse sau febră **adresați-vă imediat medicului dumneavoastră** deoarece puteți suferi de această boală. Medicul dumneavoastră poate decide să vă întrerupă definitiv tratamentul cu Tarceva.

Au fost observate modificări ale unghiilor sau părului. Cele mai multe dintre aceste cazuri nu au fost grave. Ele includ reacții inflamatorii în jurul unghiilor de la mâini (frecvente), exces de păr pe corp sau pe față, cu mod de distribuție de tip masculin (mai puțin frecvente), modificări ale genelor și sprâncenelor (mai puțin frecvente), unghii friabile sau pierderea unghiilor (mai puțin frecvente).

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (care apar la mai puțin de 1 din 100 pacienți) sunt perforațiile gastro-intestinale. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți dureri severe la nivelul abdomenului. De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut în trecut ulcer gastric sau duodenal, sau diverticulită, deoarece acestea pot crește riscul de apariție a perforațiilor gastro-intestinale.

Următoarele reacții adverse au fost observate foarte rar (la mai puțin de 1 din 10000 pacienți): cazuri de ulcerare sau perforare a corneei, descumarea sau bășicarea severă a pielii (cazuri sugestive de sindrom Stevens-Johnson).

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului

5. CUM SE PĂSTREAZĂ TARCEVA

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Tarceva după data de expirare înscrisă pe blister și cutia de carton după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Tarceva:

- **Substanța activă** din componența Tarceva este erlotinib. Fiecare comprimat filmat conține erlotinib (sub formă de clorhidrat de erlotinib) 25 mg, 100 mg sau 150 mg, în funcție de concentrație.
- **Celelalte componente** sunt:
Nucleu: lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, amidonglicolat de sodiu tip A, laurilsulfat de sodiu, stearat de magneziu.
Film: hipromeloză, hidroxipropilceluloză, dioxid de titan, macrogol.
Cerneală de inscripționare:
Tarceva 25 mg: shellac, oxid galben de fer
Tarceva 100 mg: shellac, oxid galben de fer, oxid negru de fer, dioxid de titan

Tarceva 150 mg: shellac, oxid roșu de fer

Cum arată Tarceva și conținutul ambalajului:

Tarceva 25 mg este disponibil sub formă de comprimate filmate rotunde, de culoare albă până la gălbuie, inscripționate pe o parte cu „Tarceva 25” și logo-ul firmei cu cerneală galben-maronie și sunt ambalate în cutii a câte 30 comprimate filmate.

Tarceva 100 mg este disponibil sub formă de comprimate filmate rotunde, de culoare albă până la gălbuie, inscripționate pe o parte cu „Tarceva 100” și logo-ul firmei cu cerneală gri și sunt ambalate în cutii a câte 30 comprimate filmate.

Tarceva 150 mg este disponibil sub formă de comprimate filmate rotunde, de culoare albă până la gălbuie, inscripționate pe o parte cu „Tarceva 150” și logo-ul firmei cu cerneală maro și sunt ambalate în cutii a câte 30 comprimate filmate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul:

Deținătorul Autorizației de punere pe piață:

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

Producătorul:

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.