

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tarceva 25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tarceva 25 mg

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 25 mg erlotinibu (vo forme hydrochloridu erlotinibu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Biele až žltkasté, okrúhle, bikonvexné tablety s označením 'Tarceva 25' a logom, vytlačenými hnedožltým písmom na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC):

Tarceva je indikovaná v monoterapii na udržiavaciu liečbu u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc so stabilizovaným ochorením po 4 cykloch štandardnej prvej línie chemoterapie na báze platiny.

Tarceva je indikovaná tiež na liečbu pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc po zlyhaní najmenej jedného predchádzajúceho režimu chemoterapie.

Pri predpisovaní Tarcevy sa majú vziať do úvahy faktory spájané s predĺženým prežívaním.

U pacientov s EGFR negatívnymi karcinómami sa neprejavil žiadny prínos na prežitie ani iný klinicky významný účinok liečby (pozri časť 5.1).

Karcinóm pankreasu:

Tarceva v kombinácii s gemcitabínom je indikovaná na liečbu pacientov s metastatickým karcinómom pankreasu.

Pri predpisovaní Tarcevy sa majú vziať do úvahy faktory spájané s predĺženým prežívaním (pozri časť 4.2 a 5.1).

U pacientov s lokálne pokročilou chorobou sa nemusia preukázať žiadne výhody vzhľadom na prežívanie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Tarcevou má byť pod dohľadom lekára so skúsenosťami s používaním protinádorovej liečby.

Nemalobunkový karcinóm pľúc:

Odporúčaná denná dávka Tarcevy je 150 mg, najmenej jednu hodinu pred jedlom alebo dve hodiny po jedle.

Karcinóm pankreasu:

Odporúčaná denná dávka Tarcevy je 100 mg najmenej jednu hodinu pred jedlom alebo dve hodiny po jedle v kombinácii s gemcitabínom (pozri indikáciu karcinómu pankreasu v súhrne charakteristických vlastností gemcitabínu).

U pacientov, u ktorých sa nevyvinie raš v priebehu prvých 4-8 týždňov liečby, sa má ďalšia liečba Tarcevou prehodnotiť (pozri časť 5.1).

Ak je nevyhnutné upraviť dávkovanie, dávku znižujte po 50 mg (pozri časť 4.4).

Tarceva je dostupná v silách 25 mg, 100 mg a 150 mg.

Súbežné užívanie substrátov a modulátorov CYP3A4 môže vyžadovať úpravu dávky (pozri časť 4.5).

Poškodenie funkcie pečene: Erlotinib sa eliminuje pečeňovým metabolizmom a biliárnou exkréciou. Hoci expozícia erlotinibu bola u pacientov s miernym poškodením funkcie pečene (skóre Child-Pugh 7-9) podobná ako u pacientov s primeranou funkciou pečene, je pri podávaní Tarcevy pacientom s poškodením funkcie pečene potrebná zvýšená opatnosť. Pri výskyte závažných nežiaducich reakcií sa má zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby Tarcevou. Bezpečnosť a účinnosť erlotinibu sa neskúmala u pacientov so závažnou dysfunkciou pečene (AST/SGOT a ALT/SGPT > 5 x ULN). Neodporúča sa používať Tarcevu u pacientov so závažnou dysfunkciou pečene (pozri časť 5.2).

Poškodenie funkcie obličiek: Bezpečnosť a účinnosť erlotinibu sa neskúmala u pacientov s poškodenou funkciou obličiek (sérová koncentrácia kreatinínu >1,5-násobok hornej hranice normy). Z farmakokinetických údajov vyplýva, že u pacientov s mierne alebo stredne poškodenou funkciou obličiek nie je potrebné upraviť dávkovanie (pozri časť 5.2). Použitie Tarcevy u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek sa neodporúča.

Použitie u detí: Bezpečnosť a účinnosť erlotinibu sa neskúmala u pacientov do 18 rokov. Pediatrickým pacientom sa neodporúča podávať Tarcevu.

Fajčiari: Dokázalo sa, že fajčenie cigariet znižuje expozíciu erlotinibu o 50-60 %. Maximálne tolerovaná dávka Tarcevy u pacientov s NSCLC, ktorí v súčasnej dobe fajčia cigarety bola 300 mg. Účinnosť a dlhotrvajúca bezpečnosť dávky vyššej ako je odporúčaná úvodná dávka sa nesledovali u pacientov, ktorí pokračovali vo fajčení cigariet (pozri časti 4.5 a 5.2). Preto fajčiarom, ktorí v súčasnej dobe fajčia, sa má odporučiť, aby prestali fajčiť, pretože plazmatické koncentrácie erlotinibu u fajčiarov sú znížené oproti nefajčiarom.

4.3 Kontraindikácie

Závažná precitlivosť na erlotinib alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Silné induktory CYP3A4 môžu znižovať účinnosť erlotinibu, zatiaľ čo silné inhibítory CYP3A4 môžu navodiť jeho zvýšenú toxicitu. Súbežnej liečbe týmito druhmi liekov sa treba vyhnúť (pozri časť 4.5). Súčasným fajčiarom sa má odporučiť, aby prestali fajčiť, pretože plazmatické koncentrácie erlotinibu u fajčiarov sú v porovnaní s nefajčiarimi znížené. Stupeň zníženia je pravdepodobne klinicky významný (pozri časť 4.5).

U pacientov, ktorí dostávali Tarcevu na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC), karcinómu pankreasu alebo iných pokročilých solídnych karcinómov boli hlásené prípady podobné intersticiálnej chorobe pľúc (ILD) vrátane smrteľných prípadov. V pilotnej štúdií BR.21 u NSCLC bol výskyt prípadov podobných ILD (0,8 %) rovnaký v skupine, ktorá dostávala placebo, ako v skupine, ktorá dostávala Tarcevu. V štúdií karcinómu pankreasu pri kombinácii s gemcitabínom bola incidencia prípadov podobných ILD 2,5 % u skupiny liečenej s Tarcevou plus gemcitabín oproti 0,4 % v skupine s placebom plus gemcitabín. Celkový výskyt u pacientov liečených Tarcevou vo všetkých štúdiách (vrátane nekontrolovaných štúdií a štúdií so súčasným podávaním chemoterapie) je približne 0,6 % v porovnaní s 0,2 % u pacientov, ktorí dostávali placebo. Hlásené diagnózy u pacientov, u ktorých bolo podozrenie na prípady podobné ILD, zahŕňali pneumonitídu, radiačnú pneumonitídu, hypersenzitívnu

pneumonitídu, intersticiálnu pneumóniu, intersticiálnu pľúcnu chorobu, obliteračnú bronchiolitídu, pľúcnu fibrózu, syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS), alveolitída a pľúcne infiltráty. Symptómy sa objavili o niekoľko dní až niekoľko mesiacov po začatí liečby Tarcevou. Časté boli mätúce alebo prispievajúce faktory ako napríklad súčasná alebo predchádzajúca chemoterapia, predchádzajúca rádioterapia, predchádzajúce ochorenie parenchýmu pľúc, metastatické ochorenie pľúc alebo pľúcne infekcie.

U pacientov, u ktorých sa objavili akútne nové symptómy a/alebo progresívne nevysvetliteľné pľúcne symptómy, napríklad dyspnoe, kašeľ a horúčka, liečba Tarcevou sa má prerušiť až do vyhodnotenia diagnózy. Pacienti liečení súbežne s erlotinibom a gemcitabínom sa majú pozorne sledovať pre možnosť vzniku toxicity podobnej ILD. Ak je diagnostikovaná ILD, liečba Tarcevou sa má prerušiť a má sa začať vhodná liečba, ak je to potrebné (pozri časť 4.8).

Približne u 50% pacientov, ktorí dostávali Tarcevu, sa vyskytla hnačka. Stredne silná alebo silná hnačka sa má liečiť napr. loperamidom. V niektorých prípadoch môže byť nevyhnutné znížiť dávkovanie. V klinických štúdiách sa dávky znižovali postupne po 50 mg. Postupné znižovanie dávok po 25 mg sa neskúmalo. V prípade závažnej alebo pretrvávajúcej hnačky, nevoľnosti, anorexie alebo vracania spojeného s dehydratáciou sa má liečba Tarcevou prerušiť a majú sa urobiť príslušné opatrenia na liečbu dehydratácie (pozri časť 4.8). Zriedkavo boli hlásené prípady hypokaliémie a renálneho zlyhania (vrátane fatálnych). Niektoré prípady boli následkom ťažkej dehydratácie spôsobenej hnačkou, vracaním a/alebo anorexiou, kým v iných prípadoch bola prítiažujúca súbežná chemoterapia. V závažných alebo pretrvávajúcich prípadoch hnačky alebo v prípadoch vedúcich k dehydratácii, zvlášť u pacientov s prítiažujúcimi rizikovými faktormi (súbežná liečba, symptómy alebo ochorenia alebo iné predispozície, vrátane pokročilého veku) sa má liečba Tarcevou prerušiť a majú sa urobiť vhodné opatrenia na intenzívnu intravenóznú rehydratáciu pacientov. Okrem toho sa má u pacientov s rizikom dehydratácie monitorovať funkcia obličiek a hladiny elektrolytov v sére, vrátane draslíka.

Počas užívania Tarcevy boli zriedkavo hlásené prípady zlyhania pečene (vrátane fatálneho). Prítiažujúce faktory boli už predtým existujúce ochorenie pečene alebo súbežná hepatotoxická liečba. Preto sa u takýchto pacientov má zväziť pravidelné vyšetrowanie pečeňových testov. Pri závažných zmenách pečeňových funkcií sa má podávanie Tarcevy prerušiť (pozri časť 4.8). Neodporúča sa podávať Tarcevu pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene.

Pacienti užívajúci Tarcevu majú zvýšené riziko vzniku gastrointestinálnej perforácie, ktorá sa pozorovala len menej často. Vo zvýšenom riziku sú pacienti, ktorí súbežne s Tarcevou užívajú antiangiogénne liečivá, kortikosteroidy, NSAIDs a/alebo chemoterapiu na báze taxánov, alebo tí, ktorí mali v minulosti peptické vtedy alebo divertikulózu. U pacientov, u ktorých vznikla gastrointestinálna perforácia, sa má podávanie Tarcevy natrvalo ukončiť (pozri časť 4.8).

Zaznamenané boli kožné ochorenia s tvorbou pľuzgierov a exfoliáciami, vrátane veľmi zriedkavých prípadov pripomínajúcich Stevensov-Johnsonov syndróm/toxickú epidermálnu nekrolýzu, ktorá v niektorých prípadoch bola fatálna (pozri časť 4.8). Ak sa u pacienta objaví vážne pľuzgierovité alebo exfoliatívne postihnutie kože, liečba Tarcevou sa má prerušiť alebo ukončiť.

Počas užívania Tarcevy boli zaznamenané veľmi zriedkavé prípady perforácie alebo ulcerácie rohovky. Pri liečbe Tarcevou boli pozorované aj iné ochorenia oka, vrátane abnormálneho rastu mihalníc, suchej keratokonjunktivitídy alebo keratitídy, ktoré môžu byť rizikové faktory pre perforáciu/ulcerácie rohovky. Liečba Tarcevou sa má prerušiť alebo ukončiť, ak má pacient akútne/zhoršené postihnutie oka, ako napríklad bolesť oka (pozri časť 4.8).

Tablety obsahujú laktózu a nemajú sa podávať pacientom so zriedkavou dedičnou poruchou tolerancie galaktózy, s deficienciou Lapp-laktázy alebo s malabsorpciou glukózy-galaktózy.

Erlotinib má zníženú rozpustnosť pri pH vyššom ako 5. Lieky, ktoré menia pH v hornej časti gastrointestinálneho traktu, ako napríklad inhibítory protónovej pumpy, antagonisti H₂ a antacidá,

môžu meniť rozpustnosť erlotinibu a tak jeho biologickú dostupnosť. Zvyšovanie dávky Tarcevy pri súbežnom podávaní s takýmito látkami pravdepodobne nevykompenzuje toto zníženie expozície. Erlotinib sa nemá podávať v kombinácii s inhibítormi protónovej pumpy. Účinky súbežného podávania erlotinibu s antagonistami H₂ a antacidami nie sú známe; pravdepodobne je však zníženie biologickej dostupnosti. Preto sa nemajú používať tieto kombinácie (pozri časť 4.5). Ak je potrebná liečba antacidami počas liečby Tarcevou, majú sa podať najmenej 4 hodiny pred alebo 2 hodiny po dennej dávke Tarcevy.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Erlotinib je silný inhibítor CYP1A1, stredne silný inhibítor CYP3A4 a CYP2C8, ako aj silný inhibítor glukuronidácie pôsobením UGT1A1 *in vitro*.

Fyziologický význam silnej inhibície CYP1A1 vzhľadom na veľmi obmedzenú expresiu CYP1A1 v ľudských tkanivách nie je známy.

Ak sa podával erlotinib súbežne s ciprofloxacínom, miernym inhibítorom CYP1A2, zvýšila sa expozícia erlotinibu [AUC] o 39 %, hoci v C_{max} sa nezistila štatisticky významná zmena. Podobne, expozícia aktívnym metabolitom zvýšila AUC asi o 60 % a C_{max} asi o 48 %. Klinický význam tohto zistenia nebol stanovený. Keď sa kombinuje erlotinib s ciprofloxacínom alebo so silnými inhibítormi CYP1A2 (napr. s fluvoxamínom) je potrebná opatrnosť. Dávka erlotinibu sa môže znížiť, ak sa pozorujú nežiaduce účinky v spojitosti s erlotinibom.

Predchádzajúce alebo súčasné podávanie Tarcevy nevedlo k zmenám klírens prototypických substrátov CYP3A4 midazolamu a erytromycínu, ale viedlo k zníženiu perorálnej dostupnosti midazolamu najviac o 24 %. V inej klinickej štúdii sa preukázalo, že pri súbežnom podávaní erlotinib neovplyvňuje farmakokinetiku paklitaxelu, ktorý je substrátom CYP3A4/2C8. Významné interakcie s klírens ďalších CYP3A4 substrátov sú preto nepravdepodobné.

Inhibícia glukuronidácie môže vyvolať interakcie s liekmi, ktoré sú substrátmi UGT1A1 a sú metabolizované výhradne touto cestou. U pacientov s nízkou expresiou UGT1A1 alebo s geneticky podmienenými poruchami glukuronidácie (napr. Gilbertova choroba) môže dôjsť k zvýšeniu koncentrácie bilirubínu v sére a musia sa liečiť so zvýšenou opatnosťou.

U ľudí sa erlotinib metabolizuje v pečeni pečňovými cytochrómami, hlavne CYP3A4 a v menšej miere CYP1A2. K metabolickému klírens erlotinibu teoreticky tiež prispieva mimopečňový metabolizmus pomocou CYP3A4 v čreve, CYP1A1 v pľúcach a CYP1B1 v nádorovom tkanive. Potenciálne interakcie sa môžu vyskytnúť s aktívnymi látkami, ktoré sú metabolizované týmito enzýmami alebo sú ich inhibítormi alebo induktormi.

Silné inhibítory aktivity CYP3A4 znižujú metabolizáciu erlotinibu a zvyšujú koncentrácie erlotinibu v plazme. V klinickej štúdii súbežné užívanie erlotinibu s ketokonazolom (200 mg perorálne dvakrát denne počas 5 dní), silným inhibítorom CYP3A4, viedlo k zvýšenej expozícii erlotinibu (86% AUC a 69% C_{max}). Preto je potrebná opatrnosť, keď sa kombinuje erlotinib so silnými inhibítormi CYP3A4, napr. s azolovými fungicídmi (t.j. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol), s inhibítormi proteáz, s erytromycínom alebo klaritromycínom. Ak je potrebné, má sa dávka erlotinibu znížiť, zvlášť ak sa pozoruje toxicita.

Silné induktory aktivity CYP3A4 zvyšujú metabolizáciu erlotinibu a významne znižujú koncentrácie erlotinibu v plazme. V klinickej štúdii súbežné užívanie erlotinibu s rifampicínom (600 mg perorálne jedenkrát denne počas 7 dní), silným induktorom CYP3A4, viedlo k 69 % poklesu mediánu AUC erlotinibu. Pri súbežnom podaní rifampicínu a jednorazovej 450 mg dávky Tarcevy bola priemerná expozícia (AUC) erlotinibu 57,5 % hodnoty nameranej po jednorazovom podaní 150 mg Tarcevy bez súbežného podania rifampicínu. Tarceva sa preto nemá podávať súbežne s induktormi CYP3A4. U pacientov, ktorí potrebujú súbežnú liečbu Tarcevou a silným induktorom CYP3A4, ako je napríklad rifampicín, sa má zväziť zvýšenie dávky na 300 mg, pokiaľ sa pozorne monitoruje bezpečnosť

(vrátane sledovania renálnych a pečevných funkcií a hladín elektrolytov v sére). Ak je dávka dobre tolerovaná viac ako 2 týždne, môže sa uvažovať o ďalšom zvýšení dávky na 450 mg pri dôkladnom monitorovaní bezpečnosti. Znížená expozícia sa môže vyskytnúť aj v prípade ďalších induktorov, napr. fenytoínu, karbamazepínu, barbiturátov alebo v prípade ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*). Keď sa tieto lieky kombinujú s erlotinibom, treba postupovať so zvýšenou opatrnosťou. Ak je možné, má sa zvážiť alternatívna liečba bez použitia silného induktora aktivity CYP3A4.

V klinických štúdiách sa pozorovali zvýšené hodnoty INR (medzinárodný normalizačný index) a krvácavé stavy vrátane krvácania do gastrointestinálneho traktu, ktoré bolo v niektorých prípadoch spojené so súbežným podávaním warfarínu (pozri časť 4.8) a s podávaním nesteroidových antireumatík (NSAID). U pacientov, ktorí užívajú warfarín alebo iné kumarínové deriváty, sa majú pravidelne sledovať zmeny protrombínového času alebo INR.

Výsledky farmakokinetickej interakčnej štúdie ukazujú významné zníženie AUC_{inf} o 2,8-krát, C_{max} o 1,5-krát a plazmatickej koncentrácie o 9-krát za 24 hodín po podaní Tarcevy fajčiarmi v porovnaní s nefajčiarmi (pozri časť 5.2). Preto sa má pacientom, ktorí stále fajčia, odporúčať, aby prestali fajčiť už pred začiatkom liečby s Tarcevou, pretože inak môžu byť plazmatické koncentrácie znížené. Klinický účinok zníženej expozície sa oficiálne nestanovoval, ale je pravdepodobne klinicky významný.

Erlotinib je substrátom pre transportér aktívnej látky P-glykoproteínu. Súbežné podávanie inhibítorov P-glykoproteínu, napr. cyklosporínu a verapamilu, môže viesť k pozmenenej distribúcii a/alebo pozmenenej eliminácii erlotinibu. Následky tejto interakcie napr. na CNS toxicitu neboli doteraz preukázané. V takýchto situáciách treba postupovať so zvýšenou opatrnosťou.

Erlotinib má zníženú rozpustnosť pri pH vyššom ako 5. Lieky, ktoré menia pH v hornej časti gastrointestinálneho traktu môžu meniť rozpustnosť erlotinibu a tak jeho biologickú dostupnosť. Súbežné podanie erlotinibu s omeprazolom, inhibítorom protónovej pumpy (IPP) znížilo expozíciu erlotinibu [AUC] o 46 % a maximálnu koncentráciu [C_{max}] o 61 %. Nebola žiadna zmena v T_{max} alebo v polčase. Súbežné podanie Tarcevy s 300 mg ranitidínu, antagonistu H₂-receptora, znížilo expozíciu erlotinibu [AUC] o 33 % a maximálnu koncentráciu [C_{max}] o 54 %. Zvyšovanie dávky Tarcevy pri súbežnom podávaní s takýmito látkami pravdepodobne nevykompenzuje toto zníženie expozície. Ale, keď bola Tarceva dávkovaná 2 hodiny pred alebo 10 hodín po ranitidíne 150 mg dvakrát denne, znížila sa expozícia erlotinibu [AUC] iba o 15 % a maximálna koncentrácia [C_{max}] iba o 17 %. Účinok antacid na absorpciu erlotinibu sa neskúmal, ale absorpcia môže byť porušená a môže viesť k nižším plazmatickým hladinám. Súhrnne, erlotinib sa nemá podávať v kombinácii s inhibítormi protónovej pumpy. Ak je potrebná liečba antacidami počas liečby Tarcevou, majú sa podať najmenej 4 hodiny pred alebo 2 hodiny po dennej dávke Tarcevy. Ak sa uvažuje o použití ranitidínu, má sa užívanie časovo prispôbiť; t.j. Tarceva sa musí užiť najmenej 2 hodiny pred alebo 10 hodín po dávke ranitidínu.

V štúdií fázy Ib neboli žiadne významné účinky gemcitabínu na farmakokinetiku erlotinibu ani významné účinky erlotinibu na farmakokinetiku gemcitabínu.

Erlotinib zvyšuje koncentráciu platiny. V klinickej štúdií viedlo súbežné podávanie erlotinibu, karboplatiny a paklitaxelu ku zvýšeniu celkového AUC_{0-48} platiny o 10,6 %. I keď je rozdiel štatisticky významný, jeho veľkosť sa nepovažuje za klinicky významnú. V klinickej praxi sa však môžu vyskytovať ďalšie faktory, ktoré by mohli viesť k zvýšenej expozícii karboplatiny, ako je napríklad poškodenie obličiek. Významné účinky karboplatiny a paklitaxelu na farmakokinetiku erlotinibu sa nepozorovali.

Kapecitabín môže zvýšiť koncentráciu erlotinibu. Ak sa erlotinib podával súbežne s kapecitabínom, došlo ku štatisticky významnému zvýšeniu AUC erlotinibu a hraničnému zvýšeniu C_{max} pri porovnaní s hodnotami zistenými v inej štúdií pri podávaní samotného erlotinibu. Neboli zaznamenané významné účinky erlotinibu na farmakokinetiku kapecitabínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne štúdie uskutočnené u gravidných žien užívajúcich erlotinib. Štúdie na zvieratách preukázali určitú reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Ženy v plodnom veku sa majú upozorniť, že pri užívaní Tarcevy by nemali otehotnieť. Počas liečby a najmenej 2 týždne po jej ukončení treba používať vhodné antikoncepcčné metódy. V liečbe gravidných žien sa má pokračovať len vtedy, ak možný prínos liečby pre matku preváži riziko pre plod.

Nie je známe, či sa erlotinib vylučuje do materského mlieka. Pre potenciálne negatívny vplyv na dojča sa má matkám odporúčať, aby počas liečby Tarcevou nedojčili.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje; erlotinib sa však nespája so zhoršením mentálnej schopnosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Nemalobunkový karcinóm pľúc (Tarceva podávaná v monoterapii):

V randomizovanej, dvojito zaslepanej štúdiu (BR.21; Tarceva sa podávala v druhej línii liečby), najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli vyrážky (75 %) a hnačka (54 %). Väčšina týchto reakcií mala stupeň závažnosti 1/2 a nevyžadovala lekársky zásah. U pacientov liečených Tarcevou sa vyskytli vyrážky 3/4 stupňa u 9 % a hnačka u 6 % pacientov a každá z týchto nežiaducich reakcií viedla k ukončeniu štúdie u 1 % pacientov. Zníženie dávky kvôli vyrážkam bolo treba u 6 % a kvôli hnačke u 1 % pacientov. V štúdiu BR.21 sa zistil medián časového obdobia do výskytu vyrážky 8 dní a medián časového obdobia do výskytu hnačky 12 dní.

Vo všeobecnosti sa kožné zmeny prejavujú ako mierna až stredne ťažká erymatózna alebo papulopustulárna vyrážka, ktorá sa môže objaviť alebo zhoršiť v oblastiach vystavených slnku. Pacientom, ktorí sú vystavení slnku, sa odporúča ochranné oblečenie a/alebo použitie krémov chrániacich pred slnkom (s obsahom minerálov).

Nežiaduce udalosti, ktoré sa v rámci štúdie BR.21 vyskytli častejšie (≥ 3 %) u pacientov liečených Tarcevou, než v skupine s placebom a ktorých výskyt sa zaznamenal najmenej u 10 % pacientov v skupine liečenej Tarcevou, sú podľa stupňa toxicity NCI-CTC („National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria“) zhrnuté v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Veľmi časté nežiaduce reakcie v štúdiu BR.21

Stupeň podľa NCI-CTC	Erlotinib n = 485			Placebo n = 242		
	Akýkoľvek stupeň	3	4	Akýkoľvek stupeň	3	4
Preferované pomenovanie podľa MedDRA	%	%	%	%	%	%
Celkový počet pacientov s akoukoľvek nežiaducou udalosťou	99	40	22	96	36	22
<i>Infekcie a nákazy</i>						
Infekcia*	24	4	0	15	2	0
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>						
Anorexia	52	8	1	38	5	<1

Stupeň podľa NCI-CTC	Erlotinib n = 485			Placebo n = 242		
	Akýkoľvek stupeň	3	4	Akýkoľvek stupeň	3	4
Preferované pomenovanie podľa MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Poruchy oka</i>						
Konjunktivitída	12	<1	0	2	<1	0
Keratokonjunktivitída	12	0	0	3	0	0
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>						
Dušnosť	41	17	11	35	15	11
Kašeľ	33	4	0	29	2	0
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>						
Hnačka**	54	6	<1	18	<1	0
Nauzea	33	3	0	24	2	0
Vracanie	23	2	<1	19	2	0
Stomatitída	17	<1	0	3	0	0
Abdominálna bolesť	11	2	<1	7	1	<1
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>						
Vyrážky***	75	8	<1	17	0	0
Pruritus	13	<1	0	5	0	0
Suchá koža	12	0	0	4	0	0
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>						
Únava	52	14	4	45	16	4

*Závažné infekcie (s neutropéniou alebo bez neutropénií) zahŕňali pneumóniu, sepsu a celulitídu

**Môže viesť k dehydratácii, hypokaliémii a zlyhaniu pečene.

***Vyrážka zahŕňa akneformnú dermatitídu

V ďalšej dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií III. fázy BO18192 (SATURN); Tarceva sa podávala ako udržiavacia terapia po prvej línii chemoterapie. SATURN sa uskutočnil u 889 pacientov s pokročilým, rekurentným alebo metastatickým NSCLC po štandardnej chemoterapii s platinou v prvej línii, neboli zistené žiadne nové bezpečnostné signály.

Najčastejšie nežiaduce reakcie pozorované u pacientov liečených Tarcevou v štúdií BO18192 boli vyrážky (49 %) a hnačka (20 %) rôzneho stupňa závažnosti; väčšina týchto reakcií mala stupeň závažnosti 1/2 a bolo ich možné zvládnuť bez lekárskeho zásahu. Vyrážky 3. stupňa závažnosti sa vyskytli u 6 % pacientov a hnačka 3. stupňa závažnosti u 2 % pacientov. Nezaznamenal sa nijaký výskyt vyrážok alebo hnačky 4. stupňa závažnosti. Vznik vyrážok viedol k vysadeniu Tarcevy u 1 % pacientov, výskyt hnačky mal za následok vysadenie Tarcevy u < 1 % pacientov. Úprava dávkovania (prerušenie alebo zníženie) z dôvodu vyrážok bola potrebná u 8,3 % pacientov, z dôvodu hnačky u 3 % pacientov.

Karcinóm pankreasu (Tarceva podávaná súbežne s gemcitabínom):

Najčastejšie nežiaduce reakcie v pilotnej štúdií PA.3 u pacientov s karcinómom pankreasu, ktorí dostávali Tarcevu 100 mg plus gemcitabín, boli únava, vyrážky a hnačka. V ramene Tarceva plus

gemcitabín boli u 5 % pacientov hlásené vyrážky 3/4 stupňa a hnačka. Medián času do výskytu vyrážok bol 10 dní a do výskytu hnačky bol 15 dní. Vyrážky a hnačka mali za následok zníženie dávky u 2 % pacientov a ukončenie štúdie do 1 % pacientov, ktorí dostávali Tarcevu plus gemcitabín.

Nežiaduce účinky, ktoré sa objavujú častejšie (≥ 3 %) u pacientov liečených s Tarcevou 100 mg plus gemcitabín než v skupine v pilotnej štúdií PA.3, ktorá dostávala placebo plus gemcitabín a u najmenej 10 % pacientov v skupine, ktorá dostávala Tarcevu 100 mg plus gemcitabín, sú zhrnuté podľa stupňa toxicity NCI-CTC („National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria“) v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Veľmi časté nežiaduce reakcie (NR) v štúdií PA.3 (100 mg skupina)

Stupeň podľa NCI-CTC	Erlotinib n = 259			Placebo n = 256		
	Žiaden stupeň	3	4	Žiaden stupeň	3	4
Preferované pomenovanie podľa MedDRA	%	%	%	%	%	%
Celkový počet pacientov s akoukoľvek nežiaducou udalosťou	99	48	22	97	48	16
<i>Infekcie a nákazy</i>						
Infekcia*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>						
Pokles hmotnosti	39	2	0	29	<1	0
<i>Psychické poruchy</i>						
Depresia	19	2	0	14	<1	0
<i>Poruchy nervového systému</i>						
Bolesť hlavy	15	<1	0	10	0	0
Neuropatia	13	1	<1	10	<1	0
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>						
Kašeľ	16	0	0	11	0	0
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>						
Hnačka**	48	5	<1	36	2	0
Stomatitída	22	<1	0	12	0	0
Dyspepsia	17	<1	0	13	<1	0
Flatulencia	13	0	0	9	<1	0
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>						
Vyrážky***	69	5	0	30	1	0
Alopécia	14	0	0	11	0	0

	Erlotinib n = 259			Placebo n = 256		
Stupeň podľa NCI-CTC	Žiaden stupeň	3	4	Žiaden stupeň	3	4
Preferované pomenovanie podľa MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>						
Horúčka	36	3	0	30	4	0
Únava	73	14	2	70	13	2
Zimnica	12	0	0	9	0	0

*Závažné infekcie s alebo bez neutropénie zahŕňali pneumóniu, sepsu a celulitídu.

**Môže viesť k dehydratácii, hypokaliémii a zlyhaniu obličiek.

***Vyrážky zahŕňajú akneformnú dermatitídu.

Ďalšie pozorovania:

Vyhodnotenie bezpečnosti Tarcevy je založené na údajoch od viac než 1 200 pacientov liečených najmenej jednou 150 mg dávkou Tarcevy v monoterapii a od viac než 300 pacientov, ktorí dostávali Tarcevu 100 mg alebo 150 mg v kombinácii s gemcitabínom.

Nasledujúce termíny sa používajú na klasifikovanie výskytu nežiaducich účinkov: veľmi časté (>1/10); časté (>1/100, <1/10); menej časté (>1/1,000, <1/100); zriedkavé (>1/10,000, <1/1000); veľmi zriedkavé (<1/10,000) vrátane izolovaných hlásení.

Nasledujúce nežiaduce reakcie sa pozorovali u pacientov, ktorí dostávali Tarcevu podávanú ako jediný liek a u pacientov, ktorí dostávali Tarcevu súbežne s chemoterapiou.

Veľmi časté nežiaduce reakcie sú uvedené v tabuľkách 1 a 2, nežiaduce reakcie, ktorých častota výskytu je iná, sú uvedené nižšie.

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Časté: Krvácanie do gastrointestinálneho traktu. V klinických štúdiách boli prípady krvácania do gastrointestinálneho traktu, niekedy boli spojené so súčasným podávaním warfarínu (pozri časť 4.5) alebo so súčasným podávaním NSAID.

Menej časté: Gastrointestinálne perforácie

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Časté: Alopécia.

Časté (u PA.3): Suchá koža.

Časté: Paronychia.

Menej časté: Hirsutizmus, zmeny obočia a lámavosť a strata nechťov.

Menej časté: Mierne kožné reakcie ako hyperpigmentácia.

Veľmi zriedkavé: Prípady pripomínajúce Stevensov-Johnsonov syndróm /toxickú epidermálnu nekrolýzu, ktorá bola v niektorých prípadoch fatálna.

Poruchy pečene a žlčových ciest:

Veľmi časté (u PA.3)

Časté (u BR.21): Abnormálne funkčné pečeňové testy (vrátane zvýšených hladín alanínaminotransferázy [ALT], aspartátaminotransferázy [AST] a bilirubínu). Tieto poruchy boli mierne až stredne závažné a vyskytovali sa prechodne alebo v súvislosti s metastázami do pečene.

Zriedkavé: Počas podávania Tarcevy boli zriedkavo hlásené prípady zlyhania obličiek (vrátane fatálneho). Príťažujúce faktory boli už existujúce ochorenie pečene alebo súbežná hepatotoxická liečba (pozri časť 4.4).

Poruchy oka:

Časté: Keratitída.

Časté: Konjunktivitída v štúdiu PA.3.

Menej časté: Zmeny mihalníc (vrátane zarastajúcich mihalníc, nadmerného rastu a hustnutia mihalníc.

Veľmi zriedkavé: Korneálne ulcerácie a perforácie.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Časté: Epistaxa.

Menej časté: Závažná intersticiálna choroba pľúc (ILD) vrátane smrteľných prípadov u pacientov užívajúcich Tarcevu na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc alebo iných pokročilých solídnych karcinómov (pozri časť 4.4).

4.9 Predávkovanie

Jednotlivé perorálne dávky Tarcevy do 1000 mg erlotinibu u zdravých jedincov a do 1600 mg u pacientov s rakovinou boli tolerované. Opakované dávky 200 mg dvakrát denne u zdravých jedincov boli zle tolerované už po niekoľkých dňoch podávania. Na základe údajov z týchto štúdií sa môžu pri vyššej dávke, ako je odporúčaná dávka, vyskytnúť závažné nežiaduce udalosti, napríklad hnačka, vyrážky a prípadne zvýšenie aktivity pečeneových aminotransferáz. Pri podozrení na predávkovanie sa má Tarceva prestať užívať a má sa začať symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastická látka, ATC kód: L01XE03

Erlotinib je inhibítor tyrozínkinázy receptora pre epidermálny rastový faktor/receptora pre ľudský epidermálny rastový faktor typu 1 (EGFR tiež známy ako HER1). Erlotinib silne inhibuje intracelulárnu fosforyláciu EGFR. EGFR je exprimovaný na povrchu normálnych i nádorových buniek. V neklinických modeloch vedie inhibícia fosfotyrozínu EGFR k zastaveniu vývoja buniek a/alebo k usmrteniu buniek.

Nemalobunkový karcinóm pľúc (Tarceva podávaná v monoterapii):

Udržiavacia terapia po prvej línii chemoterapie:

Účinnosť a bezpečnosť Tarcevy ako udržiavacej terapie po prvej línii chemoterapie pri NSCLC bola preukázaná v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdiu (BO18192, SATURN). Táto štúdia sa uskutočnila s účasťou 889 pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC, u ktorých sa nezaznamenala progresia po 4 cyklov dvojkombinácie chemoterapie s platinou. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 do skupiny, v ktorej sa perorálne podávala Tarceva v dávke 150 mg alebo placebo raz denne až do progresie ochorenia. Primárnymi koncovými ukazovateľmi štúdie bol čas prežívania bez progresie ochorenia (PFS) u všetkých pacientov a u pacientov s EGFR IHC pozitivitou. Medzi týmito dvoma liečebnými ramenami boli dobre vyvážené východiskové demografické ukazovatele a charakteristiky choroby. Do danej štúdie neboli zaradení pacienti s ECOG PS > 1, významnými pečeneovými alebo obličkovými komorbiditami.

-Výsledky v populácii „s úmyslom liečiť“ (ITT).

Primárna analýza PFS u všetkých pacientov (n=889) ukázala pomer rizika (HR) pre PFS 0,71 (95 % CI, 0,62 do 0,82; p<0,0001) v skupine liečenej Tarcevou oproti skupine s placebom. Priemer PFS bol 22,4 týždňov v skupine liečenej Tarcevou v porovnaní so 16,0 týždňami v skupine s placebom. Výsledky PFS boli potvrdené nezávislou kontrolou. Hodnotenie kvality života nepotvrdilo negatívny vplyv užívania erlotinibu v porovnaní s placebom.

HR pre PFS 0,69 (95 % CI, 0,58 do 0,82; $p < 0,0001$) bol pozorovaný u primárnej populácii pacientov s EGFR IHC pozitívnymi nádormi ($n=621$). Priemer PFS bol 22,8 týždňa v skupine s Tarcevou (v rozsahu od 0,1 do 78,9 týždňa) v porovnaní so 16,2 týždňa v skupine s placebom (v rozsahu od 0,1 do 88,1 týždňov). Pomer prežívania bez progresie v 6 mesiaci bol 27 % v skupine s Tarcevou a 16 % v skupine s placebom.

HR pre celkové prežívanie ako sekundárny cieľ bolo 0,81 (95 % CI, 0,70 to 0,95; $p=0,0088$). Medián celkového prežívania bol 12,0 mesiacov v skupine s Tarcevou oproti 11,0 mesiacom v skupine s placebom.

Pacienti s aktivovanou mutáciou EGFR mali najväčší prínos ($n=49$, PFS HR=0,10, 95 % CI, 0,04 do 0,25; $p<0,0001$). U pacientov s nádormi EGFR "wild type" ($n=388$), HR pre PFS bolo 0,78 (95 % CI, 0,63 do 0,96; $p=0,0185$) a HR pre celkové prežívanie bolo 0,77 (95 % CI, 0,61 do 0,97; $p=0,0243$).

-Pacienti so stabilizovaným ochorením po chemoterapii:

Pacienti so stabilizovaným ochorením (SD) ($n=487$) mali PFS HR 0,68 (95 % CI, od 0,56 do 0,83, $p<0,0001$; medián 12,1 týždňov v skupine s Tarcevou a 11,3 týždňov v skupine s placebom) a HR pre celkové prežívanie bolo 0,72 (95 % CI, 0,59 do 0,89, $p=0,0019$; medián 11,9 mesiaca v skupine s Tarcevou a 9,6 mesiaca v skupine s placebom).

Predĺženie prežívania bolo skúmané u rôznych podskupín pacientov so stabilizovaným ochorením (SD), ktorí dostávali Tarcevu. Nezaznamenali sa významné kvalitatívne rozdiely medzi pacientami so skvamóznym karcinómom (HR = 0,67, 95 % CI, 0,48-0,92) a neskvamóznym karcinómom HR 0,76, 95 % CI 0,59-1,00) a medzi pacientami s aktiváciou EGFR mutácií (HR = 0,48, 95 % CI, 0,14-1,62) a pacientami bez aktivácie EGFR mutácií (HR 0,65, 95 % CI, 0,48-0,87).

Liečba po zlyhaní najmenej jedného režimu chemoterapie:

Účinnosť a bezpečnosť Tarcevy v druhej/tretej línii liečby bola preukázaná v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií (BR.21) u 731 pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc po zlyhaní aspoň jedného režimu chemoterapie. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 do skupiny, v ktorej sa perorálne podávala Tarceva v dávke 150 mg raz denne a do skupiny, v ktorej sa podávalo placebo. Koncové ukazovatele štúdie zahŕňali celkový čas prežitia, dobu prežitia bez progresie ochorenia, mieru odpovede, dĺžku trvania odpovede, čas do zhoršenia príznakov spojených s karcinómom pľúc (kašeľ, dušnosť a bolesť) a bezpečnosť. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo prežitie.

Demografické charakteristiky boli v oboch liečebných skupinách vyvážené. Asi dve tretiny pacientov boli muži a približne jedna tretina mala východiskový stav výkonnosti (PS) 2 podľa ECOG a 9 % pacientov malo východiskový PS 3 podľa ECOG. 93% zo všetkých pacientov v skupine s Tarcevou a 92 % zo všetkých pacientov v skupine s placebom dostali v predchádzajúcej liečbe režim s platínou; 36 % pacientov v skupine s Tarcevou a 37% pacientov s placebom dostali predchádzajúcu liečbu taxánmi.

Dosiahnutý pomer rizika (HR) úmrtia v skupine liečenej Tarcevou v porovnaní so skupinou dostávajúcou placebo bol 0,73 (95% IS, 0,60 až 0,87) ($p = 0,001$). Percentuálne zastúpenie pacientov s dobou prežitia 12 mesiacov, bolo 31,2% v skupine liečenej Tarcevou a 21,5% v skupine, ktorá dostávala placebo. Medián celkovej doby prežitia v skupine liečenej Tarcevou bol 6,7 mesiacov (95% IS; 5,5 až 7,8 mesiacov) v porovnaní so 4,7 mesiacmi (95% IS; 4,1 až 6,3 mesiacov) v skupine s placebom.

Účinok na celkové prežitie sa skúmal u rôznych podskupín pacientov. Účinok Tarcevy na celkové prežitie bol podobný u pacientov s východiskovým stavom výkonnosti (ECOG) 2-3 (HR = 0,77, IS 0,6-1,0) alebo 0-1 (HR = 0,73, IS 0,6-0,9), u mužov (HR = 0,76, IS 0,6-0,9) alebo žien (HR = 0,80, IS 0,6-1,1), pacientov mladších ako 65 rokov (HR = 0,75, IS 0,6-0,9) alebo starších pacientov (HR = 0,79, IS 0,6-1,0), pacientov s jedným predchádzajúcim režimom (HR = 0,76, IS 0,6-1,0) alebo s viac ako jedným predchádzajúcim režimom (HR = 0,75, IS 0,6-1,0), u pacientov kaukazského (HR = 0,79, IS 0,6-1,0) alebo ázijského etnika (HR = 0,61, IS 0,4-1,0), u pacientov s adenokarcinómom (HR =

0,71, IS 0,6-0,9) alebo skvamóznym bunkovým karcinómom (HR = 0,67, IS 0,5-0,9), ale nie u pacientov s inými histologickými typmi (HR = 1,04, IS 0,7-1,5), u pacientov s ochorením v štádiu IV pri diagnóze (HR = 0,92, IS 0,7-1,2) alebo s ochorením v štádiu < IV pri diagnóze (HR = 0,65, IS 0,5-0,8). Pacienti, ktorí nikdy nefajčili, mali oveľa väčší úžitok z erlotinibu (HR prežitia = 0,42, IS 0,28-0,64) v porovnaní so súčasnými alebo bývalými fajčiarmi (HR = 0,87, IS 0,71-1,05).

U 45% pacientov so známou expresiou EGFR boli hodnoty pomeru rizika 0,68 (IS 0,49-0,94) u pacientov s EGFR-pozitívnymi karcinómami a 0,93 (IS 0,63-1,36) u pacientov s EGFR-negatívnymi karcinómami (definované pomocou IHC použitím EGFR pharmDx kitu a definovaním EGFR-negativity menej ako 10% sfarbených nádorových buniek). U ostatných 55 % pacientov s neznámou expresiou EGFR bola hodnota pomeru rizika 0,77 (IS 0,61-0,98).

Medián doby prežitia bol 9,7 týždňov v skupine liečenej Tarcevou (95 % IS; 8,4 až 12,4 týždňov) v porovnaní s 8,0 týždňami v skupine, ktorej sa podávalo placebo (95 % IS; 7,9 až 8,1 týždňov).

Objektívna odpoveď podľa kritérií RECIST bola v skupine liečenej Tarcevou 8,9 % (95 % IS; 6,4 až 12,0). Prvých 330 pacientov bolo hodnotených centrálnou (liečebná odpoveď 6,2 %); 401 pacientov bolo hodnotených skúšajúcimi (liečebná odpoveď 11,2 %).

Medián doby trvania odpovede bol 34,3 týždňov, v rozsahu hodnôt od 9,7 až 57,6 a vyšších. Podiel pacientov, u ktorých sa prejavila úplná odpoveď na liečbu, čiastočná odpoveď na liečbu alebo sa ochorenie stabilizovalo, bol 44,0% v skupine liečenej Tarcevou oproti 27,5 % v skupine s placebom (p = 0,004).

Prínos Tarcevy vzhľadom na prežitie sa pozoroval aj u pacientov, ktorí nedosiahli objektívnu odpoveď karcinómu (na základe RECIST). Dosvedčuje to miera rizika úmrtia 0,82 (95 % IS, 0,68-0,99) u pacientov, ktorých najlepšou odpoveďou bola stabilizácia ochorenia alebo progresia ochorenia.

Podávanie Tarcevy viedlo k zlepšeniu príznakov v zmysle signifikantne predĺženej doby do zhoršenia kašľa, dušnosti a bolesti oproti placebu.

Karcinóm pankreasu (Tarceva podávaná súbežne s gemcitabínom v štúdiu PA.3):

Účinnosť a bezpečnosť Tarcevy v kombinácii s gemcitabínom v prvej línii liečby bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu u pacientov s lokálne pokročilým neresekovateľným alebo metastatickým karcinómom pankreasu. Pacienti boli randomizovaní na užívanie Tarcevy (100 mg alebo 150 mg) alebo placeba jedenkrát denne pri pokračovaní režimu s gemcitabínom i.v. (1000 mg/m², Cyklus 1 - dni 1, 8, 15, 22, 29, 36 a 43 pri 8 týždňovom cykle, Cyklus 2 a nasledujúce cykly – dni 1, 8 a 15 pri 4 týždňovom cykle [schválené dávkovanie a režim pre karcinóm pankreasu viď v SPC gemcitabínu]). Tarceva alebo placebo sa užívali perorálne jedenkrát denne až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo celkové prežívanie.

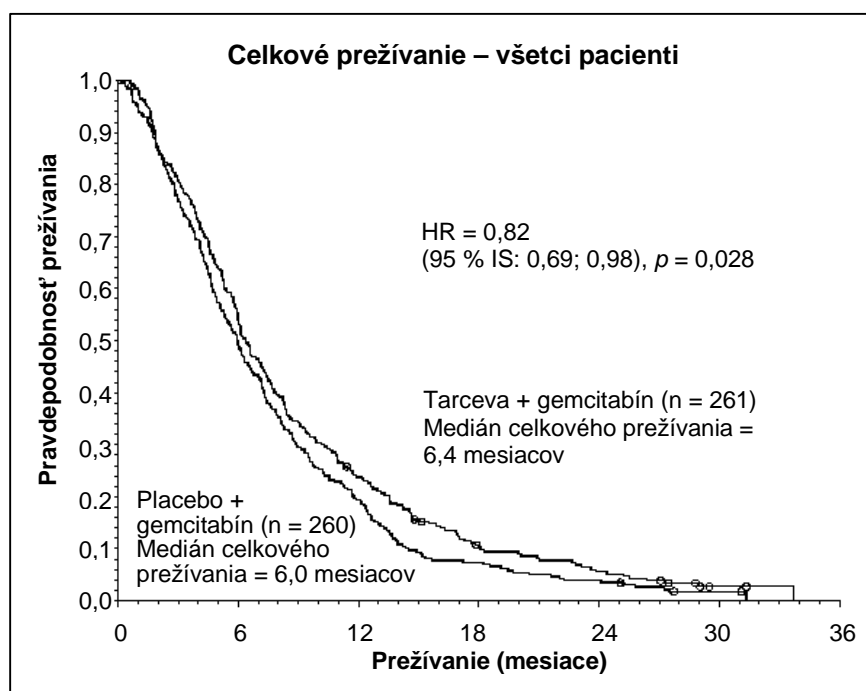
Vstupné demografické údaje a charakteristiky ochorenia pacientov boli podobné medzi obidvoma liečebnými skupinami, Tarceva 100 mg plus gemcitabín alebo placebo plus gemcitabín, okrem mierne väčšieho počtu žien v skupine s erlotinibom/gemcitabínom v porovnaní so skupinou s placebom/gemcitabínom:

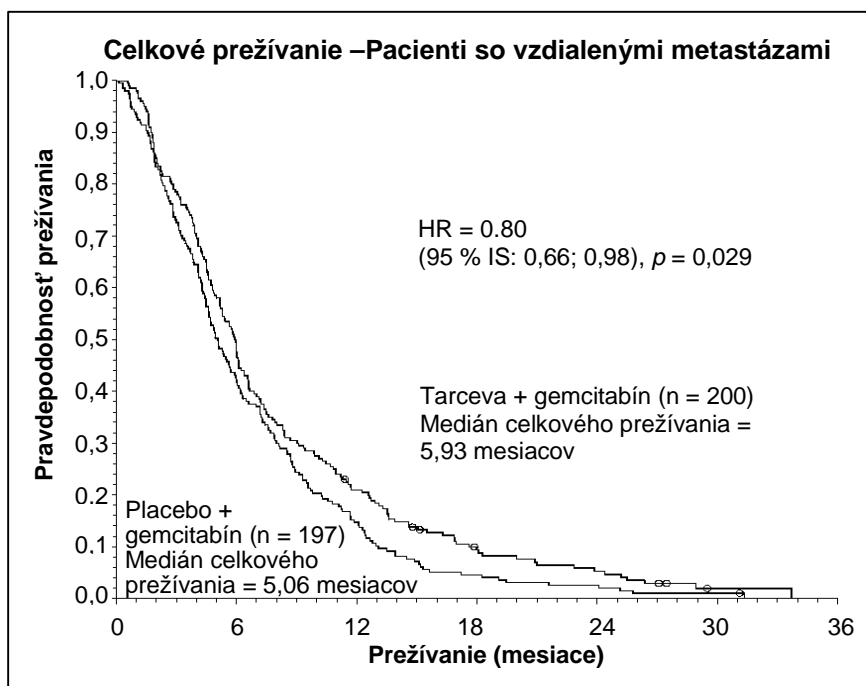
Východiskové hodnoty	Tarceva	Placebo
Ženy	51%	44%
Východiskový ECOG výkonnostný stav (PS) = 0	31%	32%
Východiskový ECOG výkonnostný stav (PS) = 1	51%	51%
Východiskový ECOG výkonnostný stav (PS) = 2	17%	17%

Východiskové hodnoty	Tarceva	Placebo
Metastatická choroba na začiatku štúdie	77%	76%

Prežívanie v populácii pacientov “intent-to-treat“ bolo hodnotené na základe ďalších kontrolných údajov o prežívaní. Výsledky sú v tabuľke nižšie (výsledky pre skupinu pacientok s metastázami a lokálne pokročilou chorobou sú odvodené z exploračnej analýzy podskupín).

Výsledky	Tarceva (mesiace)	Placebo (mesiace)	Δ (mesiace)	IS - Δ	HR	IS - HR	P
Celková populácia							
Medián celkového prežívania	6,4	6,0	0,41	- 0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Priemer celkového prežívania	8,8	7,6	1,16	-0,05- 2,34			
Populácia pacientov s metastázami							
Medián celkového prežívania	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Priemer celkového prežívania	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Populácia pacientov s lokálne pokročilou chorobou							
Medián celkového prežívania	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Priemer celkového prežívania	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			





V “post-hoc“ analýze, pacienti s priaznivým klinickým stavom na začiatku štúdie (nízka intenzita bolesti, dobrá kvalita života a dobrý výkonnostný stav) môžu mať väčší úžitok z liečby Tarcevou. Úžitok je väčšinou ovplyvnený prítomnosťou nízkeho skóre bolesti.

V “post-hoc“ analýze, pacienti, ktoré užívali Tarcevu, u ktorých sa vyvinul raš, mali dlhšie celkové prežívanie v porovnaní s pacientmi, u ktorých sa raš nevyvinul (medián celkového prežívania 7,2 mesiaca oproti 5 mesiacom, HR: 0,61).

U 90% pacientov, ktoré užívali Tarcevu, sa raš vyvinul počas prvých 44 dní. Medián času do výskytu rašu bol 10 dní.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia: Maximálne hladiny erlotinibu v plazme sa dosiahnu približne za 4 hodiny po perorálnom podaní. V štúdiu uskutočnenej na zdravých dobrovoľníkoch sa získal odhad absolútnej biologickej dostupnosti 59%. Expozícia po perorálnej dávke môže byť zvýšená jedlom.

Distribúcia: Erlotinib má priemerný zdánlivý distribučný objem 232 l a distribuuje sa do ľudského nádorového tkaniva. V jednej štúdiu 4 pacienti (3 s diagnózou nemalobunkového karcinómu pľúc [NSCLC] a 1 s karcinómom hrtanu) dostávali 150 mg Tarcevy denne v perorálnych dávkach, pričom vo vzorkách karcinómu získaných chirurgickým odstránením v 9. deň liečby sa zistili koncentrácie erlotinibu v karcinóme priemerne 1,185 ng/g tkaniva. To zodpovedá celkovému priemeru 63 % (rozsah 5-161 %) maximálnych pozorovaných plazmatických koncentrácií v rovnovážnom stave. Primárne aktívne metabolity boli v karcinóme prítomné v priemerných koncentráciách 160 ng/g tkaniva, čo zodpovedá celkovému priemeru 113 % (rozsah 88-130 %) maximálnych pozorovaných plazmatických koncentrácií v rovnovážnom stave. Väzba na plazmatické proteíny je približne 95 %. Erlotinib sa viaže na sérový albumín a alfa-1 kyslý glykoproteín (AAG).

Metabolizmus: Erlotinib sa u ľudí metabolizuje v pečeni pomocou pečňových cytochrómov, v prvom rade pomocou CYP3A4 a v menšej miere pomocou CYP1A2. K metabolickému klírens erlotinibu potenciálne prispieva mimopečňový metabolizmus prostredníctvom CYP3A4 v čreve, prostredníctvom CYP1A1 v pľúcach a prostredníctvom 1B1 v nádorovom tkanive.

Sú identifikované tri hlavné metabolické cesty: 1) O-demetylácia jedného alebo dvoch bočných reťazcov a následná oxidácia karboxylových kyselín; 2) oxidácia acetylénového podielu s následnou

hydrolyzou aryl-karboxylovej kyseliny; a 3) aromatická hydroxylácia fenyl-acetylénového podielu. Primárne metabolity erlotinibu OSI-420 a OSI-413 vytvorené O-demetyláciou jedného z bočných reťazcov mali porovnateľnú účinnosť ako erlotinib v predklinických skúškach *in vitro* a v nádorových modeloch *in vivo*. Sú prítomné v plazme v hladinách <10 % erlotinibu a vykazujú podobnú farmakokinetiku ako erlotinib.

Eliminácia: Erlotinib sa vylučuje prevažne vo forme metabolitov stolicou (>90 %), obličkami sa z perorálnej dávky vylučuje iba malé množstvo (približne 9 %). Menej ako 2 % perorálne podanej dávky sa vylúči vo forme pôvodnej zlúčeniny. Populačná farmakokinetická analýza uskutočnená u 591 pacientov, ktorí dostávali len Tarcevu, dokázala priemerný zdanlivý klírens 4,47 l/hod s mediánom 36,2 hodín. Preto je možné očakávať dosiahnutie stabilnej koncentrácie v plazme po 7 až 8 dňoch.

Farmakokinetika u špeciálnych skupín pacientov:

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa nepozoroval klinicky významný vzťah medzi predpokladaným zdanlivým klírens a vekom, telesnou hmotnosťou, pohlavím a etnickou príslušnosťou pacienta. Faktory pacienta, ktoré korelujú s farmakokinetikou erlotinibu, sú sérový celkový bilirubín, AAG a fajčenie. Zvýšené sérové koncentrácie celkového bilirubínu a koncentrácie AAG boli spojené so zníženým klírens erlotinibu. Klinický význam týchto rozdielov nie je známy. Avšak fajčiari mali zvýšenú rýchlosť klírens erlotinibu. Dokázalo sa to vo farmakokinetickej štúdiu u nefajčiarov a súčasných zdravých fajčiarov, ktorí dostávali jednu perorálnu dávku erlotinibu 150 mg. Geometrický priemer C_{max} bol 1 056 ng/ml u nefajčiarov a 689 ng/ml u fajčiarov s priemerným pomerom pre fajčiarov ku nefajčiarom 65,2 % (95 % IS: 44,4 ku 95,9; $p=0,031$). Geometrický priemer AUC_{0-inf} bol 18 726 ng.h/ml u nefajčiarov a 6 718 ng.h/ml u fajčiarov s priemerným pomerom 35,9 % (95 % IS: 23,7 ku 54,3; $p<0,0001$). Geometrický priemer C_{24} bol 288 ng/ml u nefajčiarov a 34,8 ng/ml u fajčiarov s priemerným pomerom 12,1 % (95 % IS: 4,82 ku 30,2; $p=0,0001$).

V pivotnej NSCLC štúdiu fázy III u súčasných fajčiarov dosiahol erlotinib rovnovážny stav hladiny v plazme pri koncentrácii 0,65 $\mu\text{g/ml}$ ($n=16$), ktorá bola približne 2-krát nižšia ako u nefajčiarov alebo u pacientov, ktorí nikdy nefajčili (1,28 $\mu\text{g/ml}$, $n=108$). Tento účinok bol sprevádzaný 24% zvýšením plazmatického klírens erlotinibu. V štúdiu fázy I, kde sa zvyšovala dávka u pacientov, súčasných nefajčiarov, s NSCLC, farmakokinetické analýzy v rovnovážnom stave ukazovali na dávke úmerné zvýšenie expozície erlotinibu, keď sa dávka Tarcevy zvýšila z 150 mg na maximálne tolerovanú dávku 300 mg. Rovnovážny stav koncentrácie v plazme pri dávke 300 mg u fajčiarov bol v tejto štúdiu 1,22 $\mu\text{g/ml}$ ($n=17$).

Na základe výsledkov farmakokinetických štúdií sa má súčasným fajčiarom odporúčať prestať fajčiť počas užívania Tarcevy, inak môžu byť znížené plazmatické koncentrácie.

Podľa populačnej farmakokinetickej analýzy sa zdá, že prítomnosť opiátov zvyšuje expozíciu erlotinibu približne o 11 %.

Druhá populačná farmakokinetická analýza zahŕňala údaje o erlotinibe od 204 pacientov s karcinómom pankreasu, ktorí dostávali erlotinib plus gemcitabín. Táto analýza ukázala, že kovarianty ovplyvňujúce klírens erlotinibu u pacientov zo štúdie pankreasu, boli veľmi podobné predchádzajúcej farmakokinetickej analýze s jedným liekom. Nezistili sa žiadne nové kovariantné účinky. Súbežné podanie gemcitabínu nemalo žiadny účinok na klírens erlotinibu v plazme.

U pediatrických alebo starších pacientov sa neuskutočnili žiadne špecifické štúdie.

Poškodenie funkcie pečene: Erlotinib sa eliminuje najmä pečeňou. U pacientov so solídny nádormi a s miernym poškodením funkcie pečene (skóre Child-Pugh 7-9) je geometrický priemer erlotinibu AUC_{0-t} 27 000 ng•h/ml a C_{max} 805 ng/ml v porovnaní s AUC_{0-t} 29 300 ng•h/ml a C_{max} 1 090 ng/ml u pacientov s primeranou funkciou pečene, vrátane pacientov s primárnym nádorom pečene alebo metastázami do pečene. I keď C_{max} bola štatisticky vyššia u pacientov s miernym poškodením funkcie pečene, tento rozdiel sa nepovažuje za klinicky významný. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve

závažnej dysfunkcie pečene na farmakokinetiku erlotinibu. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy boli zvýšené sérové koncentrácie celkového bilirubínu spojené s nižšou rýchlosťou klírens erlotinibu.

Poškodenie funkcie obličiek: Erlotinib a jeho metabolity sa nevyučujú vo veľkej miere obličkami, do moču sa vylúči menej ako 9 % jednotlivej dávky. V populačnej farmakokinetickej analýze sa nezistil žiadny štatisticky významný vzťah medzi klírens erlotinibu a klírens kreatinínu, ale nie sú k dispozícii údaje pre pacientov s klírens kreatinínu < 15 ml/min.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky dlhodobého podávania lieku, ktoré sa pozorovali u najmenej jedného živočíšneho druhu alebo v štúdií, zahŕňali postihnutie rohovky (atrofia, vredy), kože (folikulárna degenerácia a zápal, začervenanie a alopecia), vaječníkov (atrofia), pečene (nekróza pečene), obličiek (renálna papilárna nekróza a tubulárna dilatácia) a gastrointestinálneho traktu (spomalené vyprázdňovanie žalúdka a hnačka). Parametre červených krviniek boli znížené a počet bielych krviniek, predovšetkým neutrofilov, sa zvýšil. V súvislosti s liečbou sa pozorovalo zvýšenie ALT, AST a bilirubínu. Tieto výsledky boli zistené pri nižších než klinicky významných expozíciách.

Vzhľadom na mechanizmus účinku má erlotinib teratogénny potenciál. Údaje získané v reprodukčných toxikologických testoch robených na potkanoch a králikoch pri podávaní dávok blížiacich sa maximu tolerovaných dávok a /alebo dávke toxickej pre matku preukázali reprodukčnú (embryotoxicita u potkanov, resorpcia embrya a toxicita pre plod u králikov) a vývinovú (obmedzenie rastu potomstva a prežívanie u potkanov) toxicitu, avšak bez teratogénnych účinkov a bez vplyvu na plodnosť. Tieto zistenia sa pozorovali pri klinicky významných expozíciách.

V konvenčných štúdiách genotoxicity sa erlotinib vyhodnotil ako negatívny. Štúdie karcinogenity neboli vykonané.

U potkanov sa po pôsobení UV žiarenia pozorovala mierna fototoxická kožná reakcia.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Monohydrát laktózy
Mikrokryštalická celulóza (E460)
Glykolát sodného škrobu typu A
Nátriumlaurylsulfát
Magnéziumstearát (E470b)

Obal tablety:

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

Žltý atrament na potlač:

Šelak (E904)
Žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC blister uzavretý hliníkovou fóliou, obsahujúci 30 tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/05/311/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

19. septembra 2005

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

1. NÁZOV LIEKU

Tarceva 100 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tarceva 100 mg

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 100 mg erlotinibu (vo forme hydrochloridu erlotinibu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Biele až žltkasté, okrúhle, bikonvexné tablety s označením 'Tarceva 100' a logom, vytlačenými hnedožltým písmom na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC):

Tarceva je indikovaná v monoterapii na udržiavaciu liečbu u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc so stabilizovaným ochorením po 4 cykloch štandardnej prvej línie chemoterapie na báze platiny po prvej línii chemoterapie.

Tarceva je indikovaná tiež na liečbu pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc po zlyhaní najmenej jedného predchádzajúceho režimu chemoterapie.

Pri predpisovaní Tarcevy sa majú vziať do úvahy faktory spájané s predĺženým prežívaním.

U pacientov s EGFR negatívnymi karcinómami sa neprejavil žiadny prínos na prežitie ani iný klinicky významný účinok liečby (pozri časť 5.1).

Karcinóm pankreasu:

Tarceva v kombinácii s gemcitabínom je indikovaná na liečbu pacientov s metastatickým karcinómom pankreasu.

Pri predpisovaní Tarcevy sa majú vziať do úvahy faktory spájané s predĺženým prežívaním (pozri časť 4.2 a 5.1).

U pacientov s lokálne pokročilou chorobou sa nemusia preukázať žiadne výhody vzhľadom na prežívanie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Tarcevou má byť pod dohľadom lekára so skúsenosťami s používaním protinádorovej liečby.

Nemalobunkový karcinóm pľúc:

Odporúčaná denná dávka Tarcevy je 150 mg, najmenej jednu hodinu pred jedlom alebo dve hodiny po jedle.

Karcinóm pankreasu:

Odporúčaná denná dávka Tarcevy je 100 mg najmenej jednu hodinu pred jedlom alebo dve hodiny po jedle v kombinácii s gemcitabínom (pozri indikáciu karcinómu pankreasu v súhrne charakteristických vlastností gemcitabínu).

U pacientov, u ktorých sa nevyvinie raš v priebehu prvých 4-8 týždňov liečby, sa má ďalšia liečba Tarcevou prehodnotiť (pozri časť 5.1).

Ak je nevyhnutné upraviť dávkovanie, dávku znižujte po 50 mg (pozri časť 4.4).

Tarceva je dostupná v silách 25 mg, 100 mg a 150 mg.

Súbežné užívanie substrátov a modulátorov CYP3A4 môže vyžadovať úpravu dávky (pozri časť 4.5).

Poškodenie funkcie pečene: Erlotinib sa eliminuje pečeňovým metabolizmom a biliárnou exkréciou. Hoci expozícia erlotinibu bola u pacientov s miernym poškodením funkcie pečene (skóre Child-Pugh 7-9) podobná ako u pacientov s primeranou funkciou pečene, je pri podávaní Tarcevy pacientom s poškodením funkcie pečene potrebná zvýšená opatnosť. Pri výskyte závažných nežiaducich reakcií sa má zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby Tarcevou. Bezpečnosť a účinnosť erlotinibu sa neskúmala u pacientov so závažnou dysfunkciou pečene (AST/SGOT a ALT/SGPT > 5 x ULN). Neodporúča sa používať Tarcevu u pacientov so závažnou dysfunkciou pečene (pozri časť 5.2).

Poškodenie funkcie obličiek: Bezpečnosť a účinnosť erlotinibu sa neskúmala u pacientov s poškodenou funkciou obličiek (sérová koncentrácia kreatinínu >1,5-násobok hornej hranice normy). Z farmakokinetických údajov vyplýva, že u pacientov s mierne alebo stredne poškodenou funkciou obličiek nie je potrebné upraviť dávkovanie (pozri časť 5.2). Použitie Tarcevy u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek sa neodporúča.

Použitie u detí: Bezpečnosť a účinnosť erlotinibu sa neskúmala u pacientov do 18 rokov. Pediatrickým pacientom sa neodporúča podávať Tarcevu.

Fajčiari: Dokázalo sa, že fajčenie cigariet znižuje expozíciu erlotinibu o 50-60 %. Maximálne tolerovaná dávka Tarcevy u pacientov s NSCLC, ktorí v súčasnej dobe fajčia cigarety bola 300 mg. Účinnosť a dlhotrvajúca bezpečnosť dávky vyššej ako je odporúčaná úvodná dávka sa nesledovali u pacientov, ktorí pokračovali vo fajčení cigariet (pozri časti 4.5 a 5.2). Preto fajčiarom, ktorí v súčasnej dobe fajčia, sa má odporučiť, aby prestali fajčiť, pretože plazmatické koncentrácie erlotinibu u fajčiarov sú znížené oproti nefajčiarom.

4.3 Kontraindikácie

Závažná precitlivosť na erlotinib alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Silné induktory CYP3A4 môžu znižovať účinnosť erlotinibu, zatiaľ čo silné inhibítory CYP3A4 môžu navodiť jeho zvýšenú toxicitu. Súbežnej liečbe týmito druhmi liekov sa treba vyhnúť (pozri časť 4.5).

Súčasným fajčiarom sa má odporučiť, aby prestali fajčiť, pretože plazmatické koncentrácie erlotinibu u fajčiarov sú v porovnaní s nefajčiarimi znížené. Stupeň zníženia je pravdepodobne klinicky významný (pozri časť 4.5).

U pacientov, ktorí dostávali Tarcevu na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC), karcinómu pankreasu alebo iných pokročilých solídnych karcinómov, boli hlásené prípady podobné intersticiálnej chorobe pľúc (ILD) vrátane smrteľných prípadov. V pilotnej štúdií BR.21 u NSCLC bol výskyt prípadov ILD (0,8%) rovnaký v skupine, ktorá dostávala placebo ako v skupine, ktorá dostávala Tarcevu. V štúdií karcinómu pankreasu pri kombinácii s gemcitabínom bola incidencia prípadov podobných ILD 2,5 % u skupiny liečenej s Tarcevou plus gemcitabín oproti 0,4 % v skupine s placebom plus gemcitabín. Celkový výskyt u pacientov liečených Tarcevou vo všetkých štúdiách (vrátane nekontrolovaných štúdií a štúdií so súčasným podávaním chemoterapie) je približne 0,6% v

porovnaní s 0,2 % u pacientov, ktorí dostávali placebo. Hlásené diagnózy u pacientov, u ktorých bolo podozrenie na prípady podobné ILD, zahŕňali pneumonitídu, radiačnú pneumonitídu, hypersenzitívnu pneumonitídu, intersticiálnu pneumóniu, intersticiálnu pľúcnu chorobu, obliteračnú bronchiolitídu, pľúcnu fibrózu, syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) a pľúcne infiltráty. Symptómy sa objavili o niekoľko dní až niekoľko mesiacov po začatí liečby Tarcevou. Časté boli mätúce alebo prispievajúce faktory ako napríklad súčasná alebo predchádzajúca chemoterapia, predchádzajúca rádioterapia, predchádzajúce ochorenie parenchýmu pľúc, metastatické ochorenie pľúc alebo pľúcne infekcie.

U pacientov, u ktorých sa objavili akútne nové symptómy a/alebo progresívne nevysvetliteľné pľúcne symptómy, napríklad dyspnoe, kašeľ a horúčka, liečba Tarcevou sa má prerušiť až do vyhodnotenia diagnózy. Pacienti liečení súbežne s erlotinibom a gemcitabínom sa majú pozorne sledovať pre možnosť vzniku toxicity podobnej ILD. Ak je diagnostikovaná ILD, liečba Tarcevou sa má prerušiť a má sa začať vhodná liečba, ak je to potrebné (pozri časť 4.8).

Približne u 50% pacientov, ktorí dostávali Tarcevu, sa vyskytla hnačka. Stredne silná alebo silná hnačka sa má liečiť napr. loperamidom. V niektorých prípadoch môže byť nevyhnutné znížiť dávkovanie. V klinických štúdiách sa dávky znižovali postupne po 50 mg. Postupné znižovanie dávok po 25 mg sa neskúmalo. V prípade závažnej alebo pretrvávajúcej hnačky, nevoľnosti, anorexie alebo vracania spojeného s dehydratáciou sa má liečba Tarcevou prerušiť a majú sa urobiť príslušné opatrenia na liečbu dehydratácie (pozri časť 4.8). Zriedkavo boli hlásené prípady hypokaliémie a renálneho zlyhania (vrátane fatálnych). Niektoré prípady boli následkom ťažkej dehydratácie spôsobenej hnačkou, vracaním a/alebo anorexiou, kým v iných prípadoch bola príťažujúca súbežná chemoterapia. V závažných alebo pretrvávajúcich prípadoch hnačky alebo v prípadoch vedúcich k dehydratácii, zvlášť u pacientov s príťažujúcimi rizikovými faktormi (súbežná liečba, symptómy alebo ochorenia alebo iné predispozície, vrátane pokročilého veku) sa má liečba Tarcevou prerušiť a majú sa urobiť vhodné opatrenia na intenzívnu intravenóznú rehydratáciu pacientov. Okrem toho sa má u pacientov s rizikom dehydratácie monitorovať funkcia obličiek a hladiny elektrolytov v sére, vrátane draslíka.

Počas užívania Tarcevy boli zriedkavo hlásené prípady zlyhania pečene (vrátane fatálneho). Príťažujúce faktory boli už predtým existujúce ochorenie pečene alebo súbežná hepatotoxická liečba. Preto sa u takýchto pacientov má zväžiť pravidelné vyšetrowanie pečeňových testov. Pri závažných zmenách pečeňových funkcií sa má podávanie Tarcevy prerušiť (pozri časť 4.8). Neodporúča sa podávať Tarcevu pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene.

Pacienti užívajúci Tarcevu majú zvýšené riziko vzniku gastrointestinálnej perforácie, ktorá sa pozorovala len menej často. Vo zvýšenom riziku sú pacienti, ktorí súbežne s Tarcevou užívajú antiangiogénne liečivá, kortikosteroidy, NSAIDs a/alebo chemoterapiu na báze taxánov, alebo tí, ktorí mali v minulosti peptické vrede alebo divertikulózu. U pacientov, u ktorých vznikla gastrointestinálna perforácia, sa má podávanie Tarcevy natrvalo ukončiť (pozri časť 4.8).

Zaznamenané boli kožné ochorenia s tvorbou pľuzgierov a exfoliáciami, vrátane veľmi zriedkavých prípadov pripomínajúcich Stevensov-Johnsonov syndróm/toxickú epidermálnu nekrolýzu, ktorá v niektorých prípadoch bola fatálna (pozri časť 4.8). Ak sa u pacienta objaví vážne pľuzgierovité alebo exfoliatívne postihnutie kože, liečba Tarcevou sa má prerušiť alebo ukončiť.

Počas užívania Tarcevy boli zaznamenané veľmi zriedkavé prípady perforácie alebo ulcerácie rohovky. Pri liečbe Tarcevou boli pozorované aj iné ochorenia oka, vrátane abnormálneho rastu mihalníc, suchej keratokonjunktivitídy alebo keratitídy, ktoré môžu byť rizikové faktory pre perforáciu/ulcerácie rohovky. Liečba Tarcevou sa má prerušiť alebo ukončiť, ak má pacient akútne/zhoršené postihnutie oka, ako napríklad bolesť oka (pozri časť 4.8).

Tablety obsahujú laktózu a nemajú sa podávať pacientom so zriedkavou dedičnou poruchou tolerancie galaktózy, s deficienciou Lapp-laktázy alebo s malabsorpciou glukózy-galaktózy.

Erlotinib má zníženú rozpustnosť pri pH vyššom ako 5. Lieky, ktoré menia pH v hornej časti gastrointestinálneho traktu, ako napríklad inhibítory protónovej pumpy, antagonisti H₂ a antacidá,

môžu meniť rozpustnosť erlotinibu a tak jeho biologickú dostupnosť. Zvyšovanie dávky Tarcevy pri súbežnom podávaní s takýmito látkami pravdepodobne nevykompenzuje toto zníženie expozície. Erlotinib sa nemá podávať v kombinácii s inhibítormi protónovej pumpy. Účinky súbežného podávania erlotinibu s antagonistami H₂ a antacidami nie sú známe; pravdepodobné je však zníženie biologickej dostupnosti. Preto sa nemajú používať tieto kombinácie (pozri časť 4.5). Ak je potrebná liečba antacidami počas liečby Tarcevou, majú sa podať najmenej 4 hodiny pred alebo 2 hodiny po dennej dávke Tarcevy.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Erlotinib je silný inhibítor CYP1A1, stredne silný inhibítor CYP3A4 a CYP2C8, ako aj silný inhibítor glukuronidácie pôsobením UGT1A1 *in vitro*.

Fyziologický význam silnej inhibície CYP1A1 vzhľadom na veľmi obmedzenú expresiu CYP1A1 v ľudských tkanivách nie je známy.

Ak sa podával erlotinib súbežne s ciprofloxacínom, miernym inhibítorom CYP1A2, zvýšila sa expozícia erlotinibu [AUC] o 39 %, hoci v C_{max} sa nezistila štatisticky významná zmena. Podobne, expozícia aktívnym metabolitom zvýšila AUC asi o 60 % a C_{max} asi o 48 %. Klinický význam tohto zistenia nebol stanovený. Keď sa kombinuje erlotinib s ciprofloxacínom alebo so silnými inhibítormi CYP1A2 (napr. s fluvoxamínom) je potrebná opatrnosť. Dávka erlotinibu sa môže znížiť, ak sa pozorujú nežiaduce účinky v spojitosti s erlotinibom.

Predchádzajúce alebo súčasné podávanie Tarcevy nevedlo k zmenám klírens prototypických substrátov CYP3A4 midazolamu a erytromycínu, ale viedlo k zníženiu perorálnej dostupnosti midazolamu najviac o 24 %. V ďalšej klinickej štúdii sa preukázalo, že pri súbežnom podávaní erlotinib neovplyvňuje farmakokinetiku paklitaxelu, ktorý je substrátom CYP3A4/2C8. Významné interakcie s klírens ďalších CYP3A4 substrátov sú preto pravdepodobné.

Inhibícia glukuronidácie môže vyvolať interakcie s liekmi, ktoré sú substrátmi UGT1A1 a sú metabolizované výhradne touto cestou. U pacientov s nízkou expresiou UGT1A1 alebo s geneticky podmienenými poruchami glukuronidácie (napr. Gilbertova choroba) môže dôjsť k zvýšeniu koncentrácie bilirubínu v sére a musia sa liečiť so zvýšenou opatrnosťou.

U ľudí sa erlotinib metabolizuje v pečeni pečeňovými cytochrómami, hlavne CYP3A4 a v menšej miere CYP1A2. K metabolickému klírens erlotinibu teoreticky tiež prispieva mimopečenný metabolizmus pomocou CYP3A4 v čreve, CYP1A1 v pľúcach a CYP1B1 v nádorovom tkanive. Potenciálne interakcie sa môžu vyskytnúť s aktívnymi látkami, ktoré sú metabolizované týmito enzýmami alebo sú ich inhibítormi alebo induktormi.

Silné inhibítory aktivity CYP3A4 znižujú metabolizáciu erlotinibu a zvyšujú koncentrácie erlotinibu v plazme. V klinickej štúdii súbežné užívanie erlotinibu s ketokonazolom (200 mg perorálne dvakrát denne počas 5 dní), silným inhibítorom CYP3A4, viedlo k zvýšenej expozícii erlotinibu (86% AUC a 69% C_{max}). Preto je potrebná opatrnosť, keď sa kombinuje erlotinib so silnými inhibítormi CYP3A4, napr. s azolovými fungicídmi (t.j. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol), s inhibítormi proteáz, s erytromycínom alebo klaritromycínom. Ak je potrebné, má sa dávka erlotinibu znížiť, zvlášť ak sa pozoruje toxicita.

Silné induktory aktivity CYP3A4 zvyšujú metabolizáciu erlotinibu a významne znižujú koncentrácie erlotinibu v plazme. V klinickej štúdii súbežné užívanie erlotinibu s rifampicínom (600 mg perorálne jedenkrát denne počas 7 dní), silným induktorom CYP3A4, viedlo k 69 % poklesu mediánu AUC erlotinibu. Pri súbežnom podaní rifampicínu a jednorazovej 450 mg dávky Tarcevy bola priemerná expozícia (AUC) erlotinibu 57,5 % hodnoty nameranej po jednorazovom podaní 150 mg Tarcevy bez súbežného podania rifampicínu. Tarceva sa preto nemá podávať súbežne s induktormi CYP3A4. U pacientov, ktorí potrebujú súbežnú liečbu Tarcevou a silným induktorom CYP3A4, ako je napríklad rifampicín, sa má zväziť zvýšenie dávky na 300 mg, pokiaľ sa pozorne monitoruje bezpečnosť

(vrátane sledovania renálnych a pečevných funkcií a hladín elektrolytov v sére). Ak je dávka dobre tolerovaná viac ako 2 týždne, môže sa uvažovať o ďalšom zvýšení dávky na 450 mg pri dôkladnom monitorovaní bezpečnosti. Znížená expozícia sa môže vyskytnúť aj v prípade ďalších induktorov, napr. fenytoínu, karbamazepínu, barbiturátov alebo v prípade ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*). Keď sa tieto lieky kombinujú s erlotinibom, treba postupovať so zvýšenou opatrnosťou. Ak je možné, má sa zvážiť alternatívna liečba bez použitia silného induktora aktivity CYP3A4.

V klinických štúdiách sa pozorovali zvýšené hodnoty INR (medzinárodný normalizačný index) a krvácavé stavy, vrátane krvácania do gastrointestinálneho traktu, ktoré bolo v niektorých prípadoch spojené so súbežným podávaním warfarínu (pozri časť 4.8) a s podávaním nesteroidových antireumatík (NSAID). U pacientov, ktorí užívajú warfarín alebo iné kumarínové deriváty, sa majú pravidelne sledovať zmeny protrombínového času alebo INR.

Výsledky farmakokinetickej interakčnej štúdie ukazujú významné zníženie AUC_{inf} o 2,8-krát, C_{max} o 1,5-krát a plazmatickej koncentrácie o 9-krát za 24 hodín po podaní Tarcevy fajčiariom v porovnaní s nefajčiarmi (pozri časť 5.2). Preto sa má pacientom, ktorí stále fajčia, odporúčať, aby prestali fajčiť už pred začiatkom liečby s Tarcevou, pretože inak môžu byť plazmatické koncentrácie znížené. Klinický účinok zníženej expozície sa oficiálne nestanovoval, ale je pravdepodobne klinicky významný.

Erlotinib je substrátom pre transportér aktívnej látky P-glykoproteínu. Súbežné podávanie inhibítorov P-glykoproteínu, napr. cyklosporínu a verapamilu, môže viesť k pozmenenej distribúcii a/alebo pozmenenej eliminácii erlotinibu. Následky tejto interakcie napr. na CNS toxicitu neboli doteraz preukázané. V takýchto situáciách treba postupovať so zvýšenou opatrnosťou.

Erlotinib má zníženú rozpustnosť pri pH vyššom ako 5. Lieky, ktoré menia pH v hornej časti gastrointestinálneho traktu môžu meniť rozpustnosť erlotinibu a tak jeho biologickú dostupnosť. Súbežné podanie erlotinibu s omeprazolom, inhibítorom protónovej pumpy (IPP) znížilo expozíciu erlotinibu [AUC] o 46 % a maximálnu koncentráciu [C_{max}] o 61 %. Nebola žiadna zmena v T_{max} alebo v polčase. Súbežné podanie Tarcevy s 300 mg ranitidínu, antagonistu H₂-receptora, znížilo expozíciu erlotinibu [AUC] o 33 % a maximálnu koncentráciu [C_{max}] o 54 %. Zvyšovanie dávky Tarcevy pri súbežnom podávaní s takýmito látkami pravdepodobne nevykompenzuje toto zníženie expozície. Ale, keď bola Tarceva dávkovaná 2 hodiny pred alebo 10 hodín po ranitidíne 150 mg dvakrát denne, znížila sa expozícia erlotinibu [AUC] iba o 15 % a maximálna koncentrácia [C_{max}] iba o 17 %. Účinok antacid na absorpciu erlotinibu sa neskúmal, ale absorpcia môže byť porušená a môže viesť k nižším plazmatickým hladinám. Súhrnne, erlotinib sa nemá podávať v kombinácii s inhibítormi protónovej pumpy. Ak je potrebná liečba antacidami počas liečby Tarcevou, majú sa podať najmenej 4 hodiny pred alebo 2 hodiny po dennej dávke Tarcevy. Ak sa uvažuje o použití ranitidínu, má sa užívanie časovo prispôbiť; t.j. Tarceva sa musí užiť najmenej 2 hodiny pred alebo 10 hodín po dávke ranitidínu.

V štúdií fázy Ib neboli žiadne významné účinky gemcitabínu na farmakokinetiku erlotinibu ani významné účinky erlotinibu na farmakokinetiku gemcitabínu.

Erlotinib zvyšuje koncentráciu platiny. V klinickej štúdií viedlo súbežné podávanie erlotinibu, karboplatiny a paklitaxelu ku zvýšeniu celkového AUC_{0-48} platiny o 10,6 %. I keď je rozdiel štatisticky významný, jeho veľkosť sa nepovažuje za klinicky významnú. V klinickej praxi sa však môžu vyskytovať ďalšie faktory, ktoré by mohli viesť k zvýšenej expozícii karboplatiny, ako je napríklad poškodenie obličiek. Významné účinky karboplatiny a paklitaxelu na farmakokinetiku erlotinibu sa nepozorovali.

Kapecitabín môže zvýšiť koncentráciu erlotinibu. Ak sa erlotinib podával súbežne s kapecitabínom, došlo ku štatisticky významnému zvýšeniu AUC erlotinibu a hraničnému zvýšeniu C_{max} pri porovnaní s hodnotami zistenými v inej štúdií pri podávaní samotného erlotinibu. Neboli zaznamenané významné účinky erlotinibu na farmakokinetiku kapecitabínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne štúdie uskutočnené u gravidných žien užívajúcich erlotinib. Štúdie na zvieratách preukázali určitú reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Ženy v plodnom veku sa majú upozorniť, že pri užívaní Tarcevy by nemali otehotnieť. Počas liečby a najmenej 2 týždne po jej ukončení treba používať vhodné antikoncepcčné metódy. V liečbe gravidných žien sa má pokračovať len vtedy, ak možný prínos liečby pre matku preváži riziko pre plod.

Nie je známe, či sa erlotinib vylučuje do materského mlieka. Pre potenciálne negatívny vplyv na dojča sa má matkám odporúčať, aby počas liečby Tarcevou nedojčili.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje; erlotinib sa však nespája so zhoršením mentálnej schopnosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Nemalobunkový karcinóm pľúc (Tarceva podávaná ako monoterapia):

V randomizovanej, dvojito zaslepanej štúdiu (BR.21; Tarceva sa podávala v druhej línii) najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek boli vyrážky (75 %) a hnačka (54%). Väčšina týchto reakcií mala stupeň závažnosti 1/2 a nevyžadovala lekársky zásah. U pacientov liečených Tarcevou sa vyskytli vyrážky 3/4 stupňa u 9 % a hnačka u 6 % pacientov a každá z týchto nežiaducich reakcií viedla k ukončeniu štúdie u 1 % pacientov. Zníženie dávky kvôli vyrážkam bolo treba u 6 % a kvôli hnačke u 1 % pacientov. V štúdiu BR.21 sa zistil medián časového obdobia do výskytu vyrážky 8 dní a medián časového obdobia do výskytu hnačky 12 dní.

Vo všeobecnosti sa kožné zmeny prejavujú ako mierna až stredne ťažká erymatózna alebo papulopustulárna vyrážka, ktorá sa môže objaviť alebo zhoršiť v oblastiach vystavených slnku. Pacientom, ktorí sú vystavení slnku, sa odporúča ochranné oblečenie a/alebo použitie krémov chrániacich pred slnkom (s obsahom minerálov).

Nežiaduce udalosti, ktoré sa v rámci štúdie BR.2 vyskytli častejšie ($\geq 3\%$) u pacientov liečených Tarcevou než v skupine s placebom a ktorých výskyt sa zaznamenal najmenej u 10% pacientov v skupine liečenej Tarcevou, sú podľa stupňa toxicity NCI-CTC („National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria“) zhrnuté v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Veľmi časté nežiaduce reakcie v štúdiu BR.21

Stupeň podľa NCI-CTC	Erlotinib n = 485			Placebo n = 242		
	Akýkoľvek stupeň	3	4	Akýkoľvek stupeň	3	4
Preferované pomenovanie podľa MedDRA	%	%	%	%	%	%
Celkový počet pacientov s akoukoľvek nežiaducou udalosťou	99	40	22	96	36	22
<i>Infekcie a nákazy</i>						
Infekcia*	24	4	0	15	2	0
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	52	8	1	38	5	<1

	Erlotinib n = 485			Placebo n = 242		
Stupeň podľa NCI-CTC	Akýkoľvek stupeň	3	4	Akýkoľvek stupeň	3	4
Preferované pomenovanie podľa MedDRA	%	%	%	%	%	%
Anorexia						
<i>Poruchy oka</i>						
Konjunktivitída	12	<1	0	2	<1	0
Keratokonjunktivitída	12	0	0	3	0	0
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>						
Dušnosť	41	17	11	35	15	11
Kašeľ	33	4	0	29	2	0
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>						
Hnačka**	54	6	<1	18	<1	0
Nauzea	33	3	0	24	2	0
Vracanie	23	2	<1	19	2	0
Stomatitída	17	<1	0	3	0	0
Abdominálna bolesť	11	2	<1	7	1	<1
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>						
Vyrážky***	75	8	<1	17	0	0
Pruritus	13	<1	0	5	0	0
Suchá koža	12	0	0	4	0	0
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>						
Únava	52	14	4	45	16	4

*Závažné infekcie (s neutropéniou alebo bez neutropénií) zahŕňali pneumóniu, sepsu a celulitídu

**Môže viesť k dehydratácii, hypokaliémii a zlyhaniu pečene.

***Vyrážka zahŕňa akneformnú dermatitídu.

V ďalšej dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií III. fázy BO18192 (SATURN); Tarceva sa podávala ako udržiavacia terapia po prvej línii chemoterapie. SATURN sa uskutočnil u 889 pacientov s pokročilým, rekurentným alebo metastatickým NSCLC po štandardnej chemoterapii s platinou v prvej línii, neboli zistené žiadne nové bezpečnostné signály.

Najčastejšie nežiaduce reakcie pozorované u pacientov liečených Tarcevou v štúdií BO18192 boli vyrážky (49 %) a hnačka (20 %) rôzneho stupňa závažnosti; väčšina týchto reakcií mala stupeň závažnosti 1/2 a bolo ich možné zvládnuť bez lekárskeho zásahu. Vyrážky 3. stupňa závažnosti sa vyskytli u 6 % pacientov a hnačka 3. stupňa závažnosti u 2 % pacientov. Nezaznamenal sa nijaký výskyt vyrážok alebo hnačky 4. stupňa závažnosti. Vznik vyrážok viedol k vysadeniu Tarcevy u 1 % pacientov, výskyt hnačky mal za následok vysadenie Tarcevy u < 1 % pacientov. Úprava dávkovania (prerušenie alebo zníženie) z dôvodu vyrážok bola potrebná u 8,3 % pacientov, z dôvodu hnačky u 3 % pacientov.

Karcinóm pankreasu (Tarceva podávaná súbežne s gemcitabínom):

Najčastejšie nežiaduce reakcie v pilotnej štúdií PA.3 u pacientov s karcinómom pankreasu, ktorí dostávali Tarcevu 100 mg plus gemcitabín, boli únava, vyrážky a hnačka. V ramene Tarceva plus gemcitabín boli u 5 % pacientov hlásené vyrážky 3/4 stupňa a hnačka. Medián času do výskytu vyrážok bol 10 dní a do výskytu hnačky bol 15 dní. Vyrážky a hnačka mali za následok zníženie dávky u 2 % pacientov a ukončenie štúdie do 1 % pacientov, ktorí dostávali Tarcevu plus gemcitabín.

Nežiaduce účinky, ktoré sa objavujú častejšie (≥ 3 %) u pacientov liečených s Tarcevou 100 mg plus gemcitabín než v skupine v pilotnej štúdií PA.3, ktorá dostávala placebo plus gemcitabín a u najmenej 10 % pacientov v skupine, ktorá dostávala Tarcevu 100 mg plus gemcitabín, sú zhrnuté podľa stupňa toxicity NCI-CTC („National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria“) v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Veľmi časté nežiaduce reakcie (NR) v štúdií PA.3 (100 mg skupina)

Stupeň podľa NCI-CTC	Erlotinib n = 259			Placebo n = 256		
	Žiaden stupeň	3	4	Žiaden stupeň	3	4
Preferované pomenovanie podľa MedDRA	%	%	%	%	%	%
Celkový počet pacientov s akoukoľvek nežiaducou udalosťou	99	48	22	97	48	16
<i>Infekcie a nákazy</i>						
Infekcia*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>						
Pokles hmotnosti	39	2	0	29	<1	0
<i>Psychické poruchy</i>						
Depresia	19	2	0	14	<1	0
<i>Poruchy nervového systému</i>						
Bolesť hlavy	15	<1	0	10	0	0
Neuropatia	13	1	<1	10	<1	0
<i>Poruchy dýchacej sústavy , hrudníka a mediastína</i>						
Kašeľ	16	0	0	11	0	0
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>						
Hnačka**	48	5	<1	36	2	0
Stomatitída	22	<1	0	12	0	0
Dyspepsia	17	<1	0	13	<1	0
Flatulencia	13	0	0	9	<1	0
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>						
Vyrážky***	69	5	0	30	1	0
Alopécia	14	0	0	11	0	0

	Erlotinib n = 259			Placebo n = 256		
Stupeň podľa NCI-CTC	Žiaden stupeň	3	4	Žiaden stupeň	3	4
Preferované pomenovanie podľa MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>						
Horúčka	36	3	0	30	4	0
Únava	73	14	2	70	13	2
Zimnica	12	0	0	9	0	0

*Závažné infekcie s alebo bez neutropénie zahŕňali pneumóniu, sepsu a celulitídu.

**Môže viesť k dehydratácii, hypokaliémii a zlyhaniu obličiek.

***Vyrážky zahŕňajú akneformnú dermatitídu.

Ďalšie pozorovania:

Vyhodnotenie bezpečnosti Tarcevy je založené na údajoch od viac než 1 200 pacientov liečených najmenej jednou 150 mg dávkou Tarcevy v monoterapii a od viac než 300 pacientov, ktorí dostávali Tarcevu 100 mg alebo 150 mg v kombinácii s gemcitabínom.

Nasledujúce termíny sa používajú na klasifikovanie výskytu nežiaducich účinkov: veľmi časté (>1/10); časté (>1/100, <1/10); menej časté (>1/1,000, <1/100); zriedkavé (>1/10,000, <1/1000); veľmi zriedkavé (<1/10,000) vrátane izolovaných hlásení.

Nasledujúce nežiaduce reakcie sa pozorovali u pacientov, ktorí dostávali Tarcevu podávanú ako jediný liek a u pacientov, ktorí dostávali Tarcevu súbežne s chemoterapiou.

Veľmi časté nežiaduce reakcie sú uvedené v tabuľkách 1 a 2, nežiaduce reakcie, ktorých častota výskytu je iná, sú uvedené nižšie.

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Časté: Krvácanie do gastrointestinálneho traktu. V klinických štúdiách boli prípady krvácania do gastrointestinálneho traktu, niekedy boli spojené so súčasným podávaním warfarínu (pozri časť 4.5) alebo so súčasným podávaním NSAID.

Menej časté: Gastrointestinálne perforácie.

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Časté: Alopécia.

Časté (u PA.3): Suchá koža.

Časté: Paronychia.

Menej časté: Hirsutizmus, zmeny obočia a lámavosť a strata nechťov.

Menej časté: Mierne kožné reakcie ako hyperpigmentácia.

Veľmi zriedkavé: Prípady pripomínajúce Stevensov-Johnsonov syndróm /toxickú epidermálnu nekrolýzu, ktorá bola v niektorých prípadoch fatálna.

Poruchy pečene a žlčových ciest:

Veľmi časté (u PA.3)

Časté(u BR.21): Abnormálne funkčné pečeňové testy (vrátane zvýšených hladín alanínaminotransferázy [ALT], aspartátaminotransferázy [AST] a bilirubínu). Tieto poruchy boli mierne až stredne závažné a vyskytovali sa prechodne alebo v súvislosti s metastázami do pečene.

Zriedkavé: Počas podávania Tarcevy boli zriedkavo hlásené prípady zlyhania obličiek (vrátane fatálneho). Priťažujúce faktory boli už existujúce ochorenie pečene alebo súbežná hepatotoxická liečba (pozri časť 4.4).

Poruchy oka:

Časté: Keratitída.

Časté: Konjunktivitída v štúdiu PA.3.

Menej časté: Zmeny mihalníc (vrátane zarastajúcich mihalníc, nadmerného rastu a hustnutia mihalníc).

Veľmi zriedkavé: Korneálne ulcerácie a perforácie.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Časté: Epistaxa.

Menej časté: Závažná intersticiálna choroba pľúc (ILD) vrátane smrteľných prípadov u pacientov užívajúcich Tarcevu na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc alebo iných pokročilých solídnych karcinómov (pozri časť 4.4).

4.9 Predávkovanie

Jednotlivé perorálne dávky Tarcevy do 1000 mg erlotinibu u zdravých jedincov a do 1600 mg u pacientov s rakovinou boli tolerované. Opakované dávky 200 mg dvakrát denne u zdravých jedincov boli zle tolerované už po niekoľkých dňoch podávania. Na základe údajov z týchto štúdií sa môžu pri vyššej dávke, ako je odporúčaná dávka, vyskytnúť závažné nežiaduce udalosti, napríklad hnačka, vyrážky a prípadne zvýšenie aktivity pečeneových aminotransferáz. Pri podozrení na predávkovanie sa má Tarceva prestať užívať a má sa začať symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastická látka, ATC kód: L01XE03

Erlotinib je inhibítor tyrozínkinázy receptora pre epidermálny rastový faktor/receptora pre ľudský epidermálny rastový faktor typu 1 (EGFR tiež známy ako HER1). Erlotinib silne inhibuje intracelulárnu fosforyláciu EGFR. EGFR je exprimovaný na povrchu normálnych i nádorových buniek. V neklínskych modeloch vedie inhibícia fosfotyrozínu EGFR k zastaveniu vývoja buniek a/alebo k usmrteniu buniek.

Nemalobunkový karcinóm pľúc (Tarceva podávaná v monoterapii):

Udržiavacia terapia prvej línie:

Účinnosť a bezpečnosť Tarcevy ako udržiavacej terapie po prvej línii chemoterapie pri NSCLC bola preukázaná v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdiu (BO18192, SATURN). Táto štúdia sa uskutočnila s účasťou 889 pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC, u ktorých sa nezaznamenala progresia po 4 cyklov dvojkombinácie chemoterapie s platinou. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 do skupiny, v ktorej sa perorálne podávala Tarceva v dávke 150 mg alebo placebo raz denne až do progresie ochorenia. Primárnymi koncovými ukazovateľmi štúdie bol čas prežívania bez progresie ochorenia (PFS) u všetkých pacientov a u pacientov s EGFR IHC pozitivitou. Medzi týmito dvoma liečebnými ramenami boli dobre vyvážené východiskové demografické ukazovatele a charakteristiky choroby. Do danej štúdie neboli zaradení pacienti s ECOG PS > 1, významnými pečeneovými alebo obličkovými komorbiditami.

-Výsledky v populácii „s úmyslom liečiť“ (ITT).

Primárna analýza PFS u všetkých pacientov (n=889) ukázala pomer rizika (HR) pre PFS 0,71 (0,62 do 0,82; p<0,0001) v skupine liečenej Tarcevou oproti skupine s placebom. Priemer PFS bol 22,4 týždňov v skupine liečenej Tarcevou v porovnaní so 16,0 týždňami v skupine s placebom. Výsledky

PFS boli potvrdené nezávislou kontrolou. Hodnotenie kvality života nepotvrdilo negatívny vplyv užívania erlotinibu v porovnaní s placebom.

HR pre PFS 0,69 (95 % CI, od 0,58 do 0,82; $p < 0,0001$) bol pozorovaný u primárnej populácii pacientov s EGFR IHC pozitívnymi nádormi ($n=621$). Priemer PFS bol 22,8 týždňa v skupine s Tarcevou (v rozsahu od 0,1 do 78,9 týždňa) v porovnaní so 16,2 týždňa v skupine s placebom (v rozsahu od 0,1 do 88,1 týždňov). Pomer prežívania bez progresie v 6 mesiaci bol 27 % v skupine s Tarcevou a 16 % v skupine s placebom.

HR pre celkové prežívanie ako sekundárny cieľ bolo 0,81 (95 % CI, 0,70 to 0,95; $p=0,0088$). Medián celkového prežívania bol 12,0 mesiacov v skupine s Tarcevou oproti 11,0 mesiacom v skupine s placebom.

Pacienti s aktivovanou mutáciou EGFR mali najväčší prínos ($n=49$, PFS HR=0,10, 95 % CI, 0,04 do 0,25; $p<0,0001$). U pacientov s nádormi EGFR "wild type" ($n=388$), HR pre PFS bolo 0,78 (95 % CI, 0,63 do 0,96; $p=0,0185$) a HR pre celkové prežívanie bolo 0,77 (95 % CI, 0,61 do 0,97; $p=0,0243$).

-Pacienti so stabilizovaným ochorením po chemoterapii:

Pacienti so stabilizovaným ochorením (SD) ($n=487$) mali PFS HR 0,68 (95 % CI, 0,56 do 0,83, (medián 12,1 týždňov v skupine s Tarcevou a 11,3 týždňov v skupine s placebom) a HR pre celkové prežívanie bolo 0,72 (95 % CI, 0,59 do 0,89, $p=0,0019$, medián 11,9 mesiaca v skupine s Tarcevou a 9,6 mesiaca v skupine s placebom).

Predĺženie prežívania bolo skúmané u rôznych podskupín pacientov so stabilizovaným ochorením (SD), ktorí dostávali Tarcevu. Nezaznamenali sa významné kvalitatívne rozdiely medzi pacientami so skvamóznym karcinómom (HR = 0,67, 95 % CI, 0,48-0,92) a neskvamóznym karcinómom HR 0,76, 95 % CI 0,59-1,00) a medzi pacientami s aktiváciou EGFR mutácií (HR = 0,48, 95 % CI, 0,14-1,62) a pacientami bez aktivácie EGFR mutácií (HR 0,65, 95 % CI, 0,48-0,87).

Liečba po zlyhaní najmenej jedného režimu chemoterapie:

Účinnosť a bezpečnosť Tarcevy ako terapia v druhej/tretej línii liečby bola preukázaná v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdií (BR.21) u 731 pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc po zlyhaní aspoň jedného režimu chemoterapie. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 do skupiny, v ktorej sa perorálne podávala Tarceva v dávke 150 mg raz denne a do skupiny, v ktorej sa podávalo placebo. Koncové ukazovatele štúdie zahŕňali celkový čas prežitia, dobu prežitia bez progresie ochorenia, mieru odpovede, dĺžku trvania odpovede, čas do zhoršenia príznakov spojených s karcinómom pľúc (kašeľ, dušnosť a bolesť) a bezpečnosť. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo prežitie.

Demografické charakteristiky boli v oboch liečebných skupinách vyvážené. Asi dve tretiny pacientov boli muži a približne jedna tretina mala východiskový stav výkonnosti (PS) 2 podľa ECOG a 9% pacientov malo východiskový PS 3 podľa ECOG. 93 % zo všetkých pacientov v skupine s Tarcevou a 92 % zo všetkých pacientov v skupine s placebom dostali v predchádzajúcej liečbe režim s platínou; 36 % pacientov v skupine s Tarcevou a 37 % pacientov s placebom dostali predchádzajúcu liečbu taxánmi.

Dosiahnutý pomer rizika (HR) úmrtia v skupine liečenej Tarcevou v porovnaní so skupinou dostávajúcou placebo bol 0,73 (95 % IS, 0,60 až 0,87) ($p = 0,001$). Percentuálne zastúpenie pacientov s dobou prežitia 12 mesiacov, bolo 31,2 % v skupine liečenej Tarcevou a 21,5 % v skupine, ktorá dostávala placebo. Medián celkovej doby prežitia v skupine liečenej Tarcevou bol 6,7 mesiacov (95 % IS; 5,5 až 7,8 mesiacov) v porovnaní so 4,7 mesiacmi (95 % IS; 4,1 až 6,3 mesiacov) v skupine s placebom.

Účinok na celkové prežitie sa skúmal u rôznych podskupín pacientov. Účinok Tarcevy na celkové prežitie bol podobný u pacientov s východiskovým stavom výkonnosti (ECOG) 2-3 (HR = 0,77, IS 0,6-1,0) alebo 0-1 (HR = 0,73, IS 0,6-0,9), u mužov (HR = 0,76, IS 0,6-0,9) alebo žien (HR = 0,80, IS 0,6-1,1), pacientov mladších ako 65 rokov (HR = 0,75, IS 0,6-0,9) alebo starších pacientov (HR =

0,79, IS 0,6-1,0), pacientov s jedným predchádzajúcim režimom (HR = 0,76, IS 0,6-1,0) alebo s viac ako jedným predchádzajúcim režimom (HR = 0,75, IS 0,6-1,0), u pacientov kaukazského (HR = 0,79, IS 0,6-1,0) alebo ázijského etnika (HR = 0,61, IS 0,4-1,0), u pacientov s adenokarcinómom (HR = 0,71, IS 0,6-0,9) alebo skvamóznym bunkovým karcinómom (HR = 0,67, IS 0,5-0,9), ale nie u pacientov s inými histologickými typmi (HR = 1,04, IS 0,7-1,5), u pacientov s ochorením v štádiu IV pri diagnóze (HR = 0,92, IS 0,7-1,2) alebo s ochorením v štádiu < IV pri diagnóze (HR = 0,65, IS 0,5-0,8). Pacienti, ktorí nikdy nefajčili, mali oveľa väčší úžitok z erlotinibu (HR prežitia = 0,42, IS 0,28-0,64) v porovnaní so súčasnými alebo bývalými fajčiarmi (HR = 0,87, IS 0,71-1,05).

U 45% pacientov so známou expresiou EGFR boli hodnoty pomeru rizika 0,68 (IS 0,49-0,94) u pacientov s EGFR-pozitívnymi karcinómami a 0,93 (IS 0,63-1,36) u pacientov s EGFR-negatívnymi karcinómami (definované pomocou IHC použitím EGFR pharmDx kitu a definovaním EGFR-negativity menej ako 10% sfarbených nádorových buniek). U ostatných 55 % pacientov s neznámou expresiou EGFR bola hodnota pomeru rizika 0,77 (IS 0,61-0,98).

Medián doby prežitia bol 9,7 týždňov v skupine liečenej Tarcevou (95 % IS; 8,4 až 12,4 týždňov) v porovnaní s 8,0 týždňami v skupine, ktorej sa podávalo placebo (95 % IS; 7,9 až 8,1 týždňov).

Objektívna odpoveď podľa kritérií RECIST bola v skupine liečenej Tarcevou 8,9 % (95 % IS; 6,4 až 12,0). Prvých 330 pacientov bolo hodnotených centrálnou (liečebná odpoveď 6,2 %); 401 pacientov bolo hodnotených skúšajúcimi (liečebná odpoveď 11,2 %).

Medián doby trvania odpovede bol 34,3 týždňov, v rozsahu hodnôt od 9,7 až 57,6 a vyšších. Podiel pacientov, u ktorých sa prejavila úplná odpoveď na liečbu, čiastočná odpoveď na liečbu alebo sa ochorenie stabilizovalo, bol 44,0% v skupine liečenej Tarcevou oproti 27,5 % v skupine s placebom (p = 0,004).

Prínos Tarcevy vzhľadom na prežitie sa pozoroval aj u pacientov, ktorí nedosiahli objektívnu odpoveď karcinómu (na základe RECIST). Dosvedčuje to miera rizika úmrtia 0,82 (95 % IS, 0,68-0,99) u pacientov, ktorých najlepšou odpoveďou bola stabilizácia ochorenia alebo progresia ochorenia.

Podávanie Tarcevy viedlo k zlepšeniu príznakov v zmysle signifikantne predĺženej doby do zhoršenia kašľa, dušnosti a bolesti oproti placebu.

Karcinóm pankreasu (Tarceva podávaná súbežne s gemcitabínom v štúdiu PA.3):

Účinnosť a bezpečnosť Tarcevy v kombinácii s gemcitabínom v prvej línii liečby bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu u pacientov s lokálne pokročilým neresekovateľným alebo metastatickým karcinómom pankreasu. Pacienti boli randomizovaní na užívanie Tarcevy (100 mg alebo 150 mg) alebo placebo jedenkrát denne pri pokračovaní režimu s gemcitabínom i.v. (1000 mg/m², Cyklus 1 - dni 1, 8, 15, 22, 29, 36 a 43 pri 8 týždňovom cykle, Cyklus 2 a nasledujúce cykly – dni 1, 8 a 15 pri 4 týždňovom cykle [schválené dávkovanie a režim pre karcinóm pankreasu vid' v SPC gemcitabínu]). Tarceva alebo placebo sa užívali perorálne jedenkrát denne až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo celkové prežívanie.

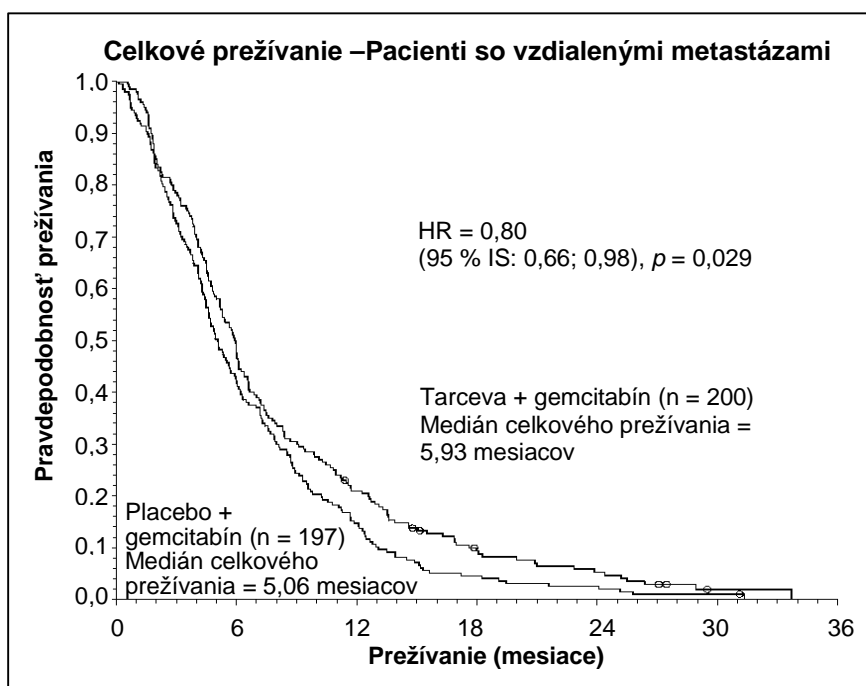
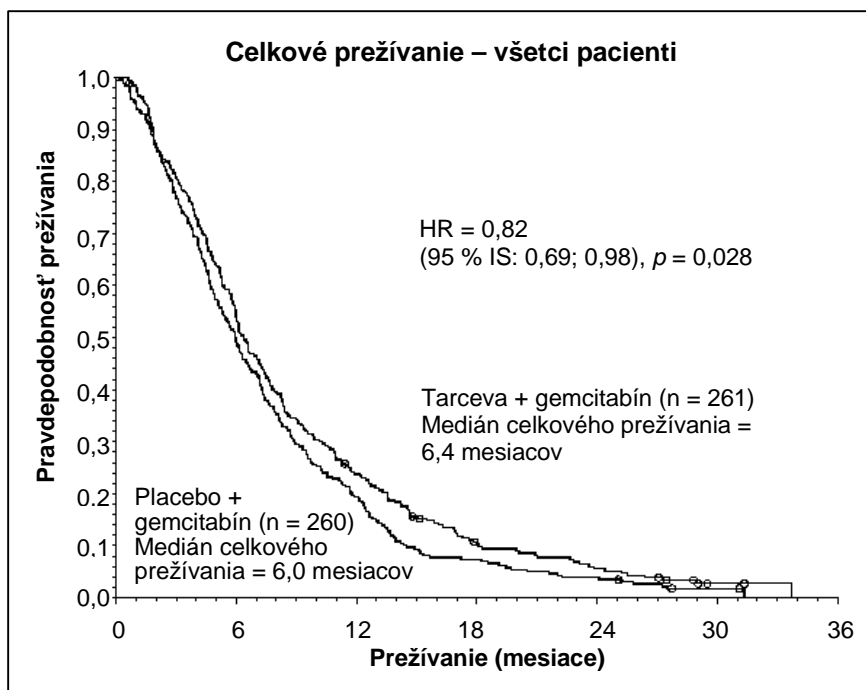
Vstupné demografické údaje a charakteristiky ochorenia pacientov boli podobné medzi obidvoma liečebnými skupinami, Tarceva 100 mg plus gemcitabín alebo placebo plus gemcitabín, okrem mierne väčšieho počtu žien v skupine s erlotinibom/gemcitabínom v porovnaní so skupinou s placebom/gemcitabínom:

Východiskové hodnoty	Tarceva	Placebo
Ženy	51%	44%
Východiskový ECOG výkonnostný stav (PS) = 0	31%	32%
Východiskový ECOG výkonnostný stav (PS) = 1	51%	51%

Východiskové hodnoty	Tarceva	Placebo
Východiskový ECOG výkonnostný stav (PS) = 2	17%	17%
Metastatická choroba na začiatku štúdie	77%	76%

Prežívanie v populácii pacientov “intent-to-treat“ bolo hodnotené na základe ďalších kontrolných údajov o prežívaní. Výsledky sú v tabuľke nižšie (výsledky pre skupinu pacientov metastázami a lokálne pokročilou chorobou sú odvodené z exploratórnej analýzy podskupín).

Výsledky	Tarceva (mesiace)	Placebo (mesiace)	Δ (mesiace)	IS - Δ	HR	IS - HR	P
Celková populácia							
Medián celkového prežívania	6,4	6,0	0,41	-0,54- 1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Priemer celkového prežívania	8,8	7,6	1,16	-0,05- 2,34			
Populácia pacientov s metastázami							
Medián celkového prežívania	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Priemer celkového prežívania	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Populácia pacientov s lokálne pokročilou chorobou							
Medián celkového prežívania	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Priemer celkového prežívania	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			



V “post-hoc“ analýze, pacienti s priaznivým klinickým stavom na začiatku štúdie (nízka intenzita bolesti, dobrá kvalita života a dobrý výkonnostný stav) môžu mať väčší úžitok z liečby Tarcevou. Úžitok je väčšinou ovplyvnený prítomnosťou nízkeho skóre bolesti.

V “post-hoc“ analýze, pacientky ktoré užívali Tarcevu u ktorých sa vyvinul raš mali dlhšie celkové prežívanie v porovnaní s pacientmi, u ktorých sa raš nevyvinul (medián celkového prežívania 7,2 mesiaca oproti 5 mesiacom, HR: 0,61). U 90 % pacientov ktoré užívali Tarcevu sa raš vyvinul počas prvých 44 dní. Medián času do výskytu rašu bol 10 dní.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia: Maximálne hladiny erlotinibu v plazme sa dosiahnu približne za 4 hodiny po perorálnom podaní. V štúdiu uskutočnenej na zdravých dobrovoľníkoch sa získal odhad absolútnej biologickej dostupnosti 59 %. Expozícia po perorálnej dávke môže byť zvýšená jedlom.

Distribúcia: Erlotinib má priemerný zdanlivý distribučný objem 232 l a distribuuje sa do ľudského nádorového tkaniva. V jednej štúdiu 4 pacienti (3 s diagnózou nemalobunkového karcinómu pľúc [NSCLC] a 1 s karcinómom hrtnu) dostávali 150 mg Tarcevy denne v perorálnych dávkach, pričom vo vzorkách karcinómov získaných chirurgickým odstránením v 9.deň liečby sa zistili koncentrácie erlotinibu v karcinóme priemerne 1,185 ng/g tkaniva. To zodpovedá celkovému priemeru 63 % (rozsah 5-161 %) maximálnych pozorovaných plazmatických koncentrácií v rovnovážnom stave. Primárne aktívne metabolity boli v karcinóme prítomné v priemerných koncentráciách 160 ng/g tkaniva, čo zodpovedá celkovému priemeru 113 % (rozsah 88-130 %) maximálnych pozorovaných plazmatických koncentrácií v rovnovážnom stave. Väzba na plazmatické proteíny je približne 95 %. Erlotinib sa viaže na sérový albumín a alfa-1 kyslý glykoproteín (AAG).

Metabolizmus: Erlotinib sa u ľudí metabolizuje v pečeni pomocou pečňových cytochrómov, v prvom rade pomocou CYP3A4 a v menšej miere pomocou CYP1A2. K metabolickému klírens erlotinibu potenciálne prispieva mimopečňový metabolizmus prostredníctvom CYP3A4 v čreve, prostredníctvom CYP1A1 v pľúcach a prostredníctvom 1B1 v nádorovom tkanive.

Sú identifikované tri hlavné metabolické cesty: 1) O-demetylácia jedného alebo dvoch bočných reťazcov a následná oxidácia karboxylových kyselín; 2) oxidácia acetylénového podielu s následnou hydrolýzou aryl-karboxylovej kyseliny; a 3) aromatická hydroxylácia fenyln-acetylénového podielu. Primárne metabolity erlotinibu OSI-420 a OSI-413 vytvorené O-demetyláciou jedného z bočných reťazcov mali porovnateľnú účinnosť ako erlotinib v predklinických skúškach *in vitro* a v nádorových modeloch *in vivo*. Sú prítomné v plazme v hladinách <10 erlotinibu a vykazujú podobnú farmakokinetiku ako erlotinib.

Eliminácia: Erlotinib sa vylučuje prevažne vo forme metabolitov stolicou (>90 %), obličkami sa z perorálnej dávky vylučuje iba malé množstvo (približne 9 %). Menej ako 2 perorálne podanej dávky sa vylúči vo forme pôvodnej zlúčeniny. Populačná farmakokinetická analýza uskutočnená u 591 pacientov, ktorí dostávali len Tarcevu, dokázala priemerný zdanlivý klírens 4,47 l/hod s mediánom 36,2 hodín. Preto je možné očakávať dosiahnutie stabilnej koncentrácie v plazme po 7 až 8 dňoch.

Farmakokinetika u špeciálnych skupín pacientov:

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa nepozoroval klinicky významný vzťah medzi predpokladaným zdanlivým klírens a vekom, telesnou hmotnosťou, pohlavím a etnickou príslušnosťou pacienta. Faktory pacienta, ktoré korelujú s farmakokinetikou erlotinibu, sú sérový celkový bilirubín, AAG a fajčenie. Zvýšené sérové koncentrácie celkového bilirubínu a koncentrácie AAG boli spojené so zníženým klírens erlotinibu. Klinický význam týchto rozdielov nie je známy. Avšak fajčiari mali zvýšenú rýchlosť klírens erlotinibu. Dokázalo sa to vo farmakokinetickej štúdiu u nefajčiarov a súčasných zdravých fajčiarov, ktorí dostávali jednu perorálnu dávku erlotinibu 150 mg. Geometrický priemer C_{max} bol 1 056 ng/ml u nefajčiarov a 689 ng/ml u fajčiarov s priemerným pomerom pre fajčiarov ku nefajčiarom 65,2 % (95 % IS: 44,4 ku 95,9; $p=0,031$). Geometrický priemer AUC_{0-inf} bol 18 726 ng.h/ml u nefajčiarov a 6 718 ng.h/ml u fajčiarov s priemerným pomerom 35,9 % (95 % IS: 23,7 ku 54,3; $p<0,0001$). Geometrický priemer C_{24} bol 288 ng/ml u nefajčiarov a 34,8 ng/ml u fajčiarov s priemerným pomerom 12,1 % (95 % IS: 4,82 ku 30,2; $p=0,0001$).

V pivotnej NSCLC štúdiu fázy III u súčasných fajčiarov dosiahol erlotinib rovnovážny stav hladiny v plazme pri koncentrácii 0,65 $\mu\text{g/ml}$ ($n=16$), ktorá bola približne 2-krát nižšia ako u nefajčiarov alebo u pacientov, ktorí nikdy nefajčili (1,28 $\mu\text{g/ml}$, $n=108$). Tento účinok bol sprevádzaný 24% zvýšením plazmatického klírens erlotinibu. V štúdiu fázy I, kde sa zvyšovala dávka u pacientov, súčasných nefajčiarov, s NSCLC, farmakokinetické analýzy v rovnovážnom stave ukazovali na dávke úmerné zvýšenie expozičie erlotinibu, keď sa dávka Tarcevy zvýšila z 150 mg na maximálne

tolerovanú dávku 300 mg. Rovnovážny stav koncentrácie v plazme pri dávke 300 mg u fajčiarov bol v tejto štúdií 1,22 µg/ml (n=17).

Na základe farmakologických štúdií sa má súčasným fajčiarom odporúčať prestať fajčiť počas užívania Tarcevy, inak môžu byť znížené plazmatické koncentrácie.

Podľa populačnej farmakokinetickej analýzy sa zdá, že prítomnosť opiátov zvyšuje expozíciu erlotinibu približne o 11 %.

Druhá populačná farmakokinetická analýza zahŕňala údaje o erlotinibe od 204 pacientov s karcinómom pankreasu, ktorí dostávali erlotinib plus gemcitabín. Táto analýza ukázala, že kovarianty ovplyvňujúce klírens erlotinibu u pacientov zo štúdie pankreasu, boli veľmi podobné predchádzajúcej farmakokinetickej analýze s jedným liekom. Nezistili sa žiadne nové kovariantné účinky. Súbežné podanie gemcitabínu nemalo žiadny účinok na klírens erlotinibu v plazme.

U pediatrických alebo starších pacientov sa neuskutočnili žiadne špecifické štúdie.

Poškodenie funkcie pečene: Erlotinib sa eliminuje najmä pečeňou. U pacientov so solídnymi nádormi a s miernym poškodením funkcie pečene (skóre Child-Pugh 7-9) je geometrický priemer erlotinibu AUC_{0-t} 27 000 ng•h/ml a C_{max} 805 ng/ml v porovnaní s AUC_{0-t} 29 300 ng•h/ml a C_{max} 1 090 ng/ml u pacientov s primeranou funkciou pečene, vrátane pacientov s primárnym nádorom pečene alebo metastázami do pečene. I keď C_{max} bola štatisticky vyššia u pacientov s miernym poškodením funkcie pečene, tento rozdiel sa nepovažuje za klinicky významný. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve závažnej dysfunkcie pečene na farmakokinetiku erlotinibu. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy boli zvýšené sérové koncentrácie celkového bilirubínu spojené s nižšou rýchlosťou klírens erlotinibu.

Poškodenie funkcie obličiek: Erlotinib a jeho metabolity sa nevyučujú vo veľkej miere obličkami, do moču sa vylúči menej ako 9% jednotlivej dávky. V populačnej farmakokinetickej analýze sa nezistil žiadny štatisticky významný vzťah medzi klírens erlotinibu a klírens kreatinínu, ale nie sú k dispozícii údaje pre pacientov s klírens kreatinínu < 15 ml/min.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky dlhodobého podávania lieku sa pozorovali u najmenej jedného živočíšneho druhu alebo v jednej štúdií zahŕňali postihnutie rohovky (atrofia, vredy), kože (folikulárna degenerácia a zápal, začervenanie a alopecia), vaječníkov (atrofia), pečene (nekróza pečene), obličiek (renálna papilárna nekróza a tubulárna dilatácia) a gastrointestinálneho traktu (spomalené vyprázdňovanie žalúdka a hnačka). Parametre červených krviniek boli znížené a počet bielych krviniek, predovšetkým neutrofilov, sa zvýšil. V súvislosti s liečbou sa pozorovalo zvýšenie ALT, AST a bilirubínu. Tieto výsledky boli zistené pri nižších než klinicky významných expozíciách.

Vzhľadom na mechanizmus účinku má erlotinib teratogénny potenciál. Údaje získané v reprodukčných toxikologických testoch robených na potkanoch a králikoch pri podávaní dávok blížiacich sa maximu tolerovaných dávok a /alebo dávke toxickej pre matku preukázali reprodukčnú (embryotoxicita u potkanov, rezorbcia embrya a toxicita pre plod u králikov) a vývinovú (obmedzenie rastu potomstva a prežívanie u potkanov) toxicitu, avšak bez teratogénnych účinkov a bez vplyvu na plodnosť. Tieto zistenia sa pozorovali pri klinicky významných expozíciách.

V konvenčných štúdiách genotoxicity sa erlotinib vyhodnotil ako negatívny. Štúdie karcinogenity neboli vykonané.

U potkanov sa po pôsobení UV žiarenia pozorovala mierna fototoxická kožná reakcia.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Monohydrát laktózy
Mikrokryštalická celulóza (E460)
Glykolát sodného škrobu typu A
Nátriumlaurysulfát
Magnéziumstearát (E470b)

Obal tablety:

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

Šedý atrament na potlač:

Šelak (E904)
Žltý oxid železitý (E172)
Čierny oxid železitý (E172)
Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC blister uzavretý hliníkovou fóliou, obsahujúci 30 tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/05/311/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

19. septembra 2005

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

1. NÁZOV LIEKU

Tarceva 150 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tarceva 150 mg

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 150 mg erlotinibu (vo forme hydrochloridu erlotinibu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Biele až žltkasté, okrúhle, bikonvexné tablety s označením 'Tarceva 150' a logom, vytlačenými hnedožltým písmom na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC):

Tarceva je indikovaná v monoterapii na udržiavaciu liečbu u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc so stabilizovaným ochorením po 4 cykloch štandardnej prvej línie chemoterapie na báze platiny.

Tarceva je indikovaná tiež na liečbu pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc po zlyhaní najmenej jedného predchádzajúceho režimu chemoterapie.

Pri predpisovaní Tarcevy sa majú vziať do úvahy faktory spájané s predĺženým prežívaním.

U pacientov s EGFR negatívnymi karcinómami sa neprejavil žiadny prínos na prežitie ani iný klinicky významný účinok liečby (pozri časť 5.1).

Karcinóm pankreasu:

Tarceva v kombinácii s gemcitabínom je indikovaná na liečbu pacientov s metastatickým karcinómom pankreasu.

Pri predpisovaní Tarcevy sa majú vziať do úvahy faktory spájané s predĺženým prežívaním (pozri časť 4.2 a 5.1).

U pacientov s lokálne pokročilou chorobou sa nemusia preukázať žiadne výhody vzhľadom na prežívanie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Tarcevou má byť pod dohľadom lekára so skúsenosťami s používaním protinádorovej liečby.

Nemalobunkový karcinóm pľúc:

Odporúčaná denná dávka Tarcevy je 150 mg, najmenej jednu hodinu pred jedlom alebo dve hodiny po jedle.

Karcinóm pankreasu:

Odporúčaná denná dávka Tarcevy je 100 mg najmenej jednu hodinu pred jedlom alebo dve hodiny po jedle v kombinácii s gemcitabínom (pozri indikáciu karcinómu pankreasu v súhrne charakteristických vlastností gemcitabínu).

U pacientov, u ktorých sa nevyvinie raš v priebehu prvých 4-8 týždňov liečby, sa má ďalšia liečba Tarcevou prehodnotiť (Pozri časť 5.1).

Ak je nevyhnutné upraviť dávkovanie, dávku znižujte po 50 mg (pozri časť 4.4).

Tarceva je dostupná v silách 25 mg, 100 mg a 150 mg.

Súbežné užívanie substrátov a modulátorov CYP3A4 môže vyžadovať úpravu dávky (pozri časť 4.5).

Poškodenie funkcie pečene: Erlotinib sa eliminuje pečeňovým metabolizmom a biliárnou exkréciou. Hoci expozícia erlotinibu bola u pacientov s miernym poškodením funkcie pečene (skóre Child-Pugh 7-9) podobná ako u pacientov s primeranou funkciou pečene, je pri podávaní Tarcevy pacientom s poškodením funkcie pečene potrebná zvýšená opatnosť. Pri výskyte závažných nežiaducich reakcií sa má zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby Tarcevou. Bezpečnosť a účinnosť erlotinibu sa neskúmala u pacientov so závažnou dysfunkciou pečene (AST/SGOT a ALT/SGPT > 5 x ULN). Neodporúča sa používať Tarcevu u pacientov so závažnou dysfunkciou pečene (pozri časť 5.2).

Poškodenie funkcie obličiek: Bezpečnosť a účinnosť erlotinibu sa neskúmala u pacientov s poškodenou funkciou obličiek (sérová koncentrácia kreatinínu >1,5-násobok hornej hranice normy). Z farmakokinetických údajov vyplýva, že u pacientov s mierne alebo stredne poškodenou funkciou obličiek nie je potrebné upraviť dávkovanie (pozri časť 5.2). Použitie Tarcevy u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek sa neodporúča.

Použitie u detí: Bezpečnosť a účinnosť erlotinibu sa neskúmala u pacientov do 18 rokov. Pediatrickým pacientom sa neodporúča podávať Tarcevu.

Fajčiari: Dokázalo sa, že fajčenie cigariet znižuje expozíciu erlotinibu o 50-60 %. Maximálne tolerovaná dávka Tarcevy u pacientov s NSCLC, ktorí v súčasnej dobe fajčia cigarety bola 300 mg. Účinnosť a dlhotrvajúca bezpečnosť dávky vyššej ako je odporúčaná úvodná dávka sa nesledovali u pacientov, ktorí pokračovali vo fajčení cigariet (pozri časti 4.5 a 5.2). Preto fajčiarom, ktorí v súčasnej dobe fajčia, sa má odporučiť, aby prestali fajčiť, pretože plazmatické koncentrácie erlotinibu u fajčiarov sú znížené oproti nefajčiarom.

4.3 Kontraindikácie

Závažná precitlivosť na erlotinib alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Silné induktory CYP3A4 môžu znižovať účinnosť erlotinibu, zatiaľ čo silné inhibítory CYP3A4 môžu navodiť jeho zvýšenú toxicitu. Súbežnej liečbe týmito druhmi liekov sa treba vyhnúť (pozri časť 4.5). Súčasným fajčiarom sa má odporučiť, aby prestali fajčiť, pretože plazmatické koncentrácie erlotinibu u fajčiarov sú v porovnaní s nefajčiarimi znížené. Stupeň zníženia je pravdepodobne klinický významný (pozri časť 4.5).

U pacientov, ktorí dostávali Tarcevu na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC), karcinómu pankreasu alebo iných pokročilých solídnych karcinómov boli hlásené prípady podobné intersticiálnej chorobe pľúc (ILD) vrátane smrteľných prípadov. V pilotnej štúdií BR.21 u NSCLC bol výskyt prípadov podobných ILD (0,8 %) rovnaký v skupine, ktorá dostávala placebo ako v skupine, ktorá dostávala Tarcevu. V štúdií karcinómu pankreasu pri kombinácii s gemcitabínom bola incidencia prípadov podobných ILD 2,5 % u skupiny liečenej s Tarcevou plus gemcitabín oproti 0,4 % v skupine s placebom plus gemcitabín. Celkový výskyt u pacientov liečených Tarcevou vo všetkých štúdiách (vrátane nekontrolovaných štúdií a štúdií so súčasným podávaním chemoterapie) je približne 0,6% v porovnaní s 0,2 u pacientov, ktorí dostávali placebo. Hlásené diagnózy u pacientov, u ktorých bolo podozrenie na prípady podobné ILD, zahŕňali pneumonitídu, radiačnú pneumonitídu, hypersenzitívnu pneumonitídu, intersticiálnu pneumóniu, intersticiálnu pľúcnu chorobu, obliteračnú bronchiolitídu,

pľúcnu fibrózu, syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) a pľúčne infiltráty. Symptómy sa objavili o niekoľko dní až niekoľko mesiacov po začatí liečby Tarcevou. Časté boli mätúce alebo prispievajúce faktory ako napríklad súčasná alebo predchádzajúca chemoterapia, predchádzajúca rádioterapia, predchádzajúce ochorenie parenchýmu pľúc, metastatické ochorenie pľúc alebo pľúčne infekcie.

U pacientov, u ktorých sa objavili akútne nové symptómy a/alebo progresívne nevysvetliteľné pľúčne symptómy, napríklad dyspnoe, kašeľ a horúčka, liečba Tarcevou sa má prerušiť až do vyhodnotenia diagnózy. Pacienti liečení súbežne s erlotinibom a gemcitabínom sa majú pozorne sledovať pre možnosť vzniku toxicity podobnej ILD. Pacienti liečení súbežne s erlotinibom a gemcitabínom sa majú pozorne sledovať pre možnosť vzniku toxicity podobnej ILD. Ak je diagnostikovaná ILD, liečba Tarcevou sa má prerušiť a má sa začať vhodná liečba, ak je to potrebné (pozri časť 4.8).

Približne u 50% pacientov, ktorí dostávali Tarcevu, sa vyskytla hnačka. Stredne silná alebo silná hnačka sa má liečiť napr. loperamidom. V niektorých prípadoch môže byť nevyhnutné znížiť dávkovanie. V klinických štúdiách sa dávky znižovali postupne po 50 mg. Postupné znižovanie dávok po 25 mg sa neskúmalo. V prípade závažnej alebo pretrvávajúcej hnačky, nevoľnosti, anorexie alebo vracania spojeného s dehydratáciou sa má liečba Tarcevou prerušiť a majú sa urobiť príslušné opatrenia na liečbu dehydratácie (pozri časť 4.8). Zriedkavo boli hlásené prípady hypokaliémie a renálneho zlyhania (vrátane fatálnych). Niektoré prípady boli následkom ťažkej dehydratácie spôsobenej hnačkou, vracaním a/alebo anorexiou, kým v iných prípadoch bola prítiažujúca súbežná chemoterapia. V závažných alebo pretrvávajúcich prípadoch hnačky alebo v prípadoch vedúcich k dehydratácii, zvlášť u pacientov s prítiažujúcimi rizikovými faktormi (súbežná liečba, symptómy alebo ochorenia alebo iné predispozície, vrátane pokročilého veku) sa má liečba Tarcevou prerušiť a majú sa urobiť vhodné opatrenia na intenzívnu intravenóznú rehydratáciu pacientov. Okrem toho sa má u pacientov s rizikom dehydratácie monitorovať funkcia obličiek a hladiny elektrolytov v sére, vrátane draslíka.

Počas užívania Tarcevy boli zriedkavo hlásené prípady zlyhania pečene (vrátane fatálneho). Prítiažujúce faktory boli už predtým existujúce ochorenie pečene alebo súbežná hepatotoxická liečba. Preto sa u takýchto pacientov má zväziť pravidelné vyšetrowanie pečeňových testov. Pri závažných zmenách pečeňových funkcií sa má podávanie Tarcevy prerušiť (pozri časť 4.8). Neodporúča sa podávať Tarcevu pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene.

Pacienti užívajúci Tarcevu majú zvýšené riziko vzniku gastrointestinálnej perforácie, ktorá sa pozorovala len menej často. Vo zvýšenom riziku sú pacienti, ktorí súbežne s Tarcevou užívajú antiangiogénne liečivá, kortikosteroidy, NSAIDs a/alebo chemoterapiu na báze taxánov, alebo tí, ktorí mali v minulosti peptické vtedy alebo divertikulózu. U pacientov, u ktorých vznikla gastrointestinálna perforácia, sa má podávanie Tarcevy natrvalo ukončiť (pozri časť 4.8).

Zaznamenané boli kožné ochorenia s tvorbou pľuzgierov a exfoliáciami, vrátane veľmi zriedkavých prípadov pripomínajúcich Stevensov-Johnsonov syndróm/toxickú epidermálnu nekrolýzu, ktorá v niektorých prípadoch bola fatálna (pozri časť 4.8). Ak sa u pacienta objaví vážne pľuzgierovité alebo exfoliatívne postihnutie kože, liečba Tarcevou sa má prerušiť alebo ukončiť.

Počas užívania Tarcevy boli zaznamenané veľmi zriedkavé prípady perforácie alebo ulcerácie rohovky. Pri liečbe Tarcevou boli pozorované aj iné ochorenia oka, vrátane abnormálneho rastu mihalníc, suchej keratokonjunktivitídy alebo keratitídy, ktoré môžu byť rizikové faktory pre perforáciu/ulcerácie rohovky. Liečba Tarcevou sa má prerušiť alebo ukončiť, ak má pacient akútne/zhoršené postihnutie oka, ako napríklad bolesť oka (pozri časť 4.8).

Tablety obsahujú laktózu a nemajú sa podávať pacientom so zriedkavou dedičnou poruchou tolerancie galaktózy, s deficienciou Lapp-laktázy alebo s malabsorpciou glukózy-galaktózy.

Erlotinib má zníženú rozpustnosť pri pH vyššom ako 5. Lieky, ktoré menia pH v hornej časti gastrointestinálneho traktu, ako napríklad inhibítory protónovej pumpy, antagonisti H₂ a antacidá, môžu meniť rozpustnosť erlotinibu a tak jeho biologickú dostupnosť. Zvyšovanie dávky Tarcevy pri súbežnom podávaní s takýmito látkami pravdepodobne nevykompenzuje toto zníženie expozície.

Erlotinib sa nemá podávať v kombinácii s inhibítormi protónovej pumpy. Účinky súbežného podávania erlotinibu s antagonistami H₂ a antacidami nie sú známe; pravdepodobne je však zníženie biologickej dostupnosti. Preto sa nemajú používať tieto kombinácie (pozri časť 4.5). Ak je potrebná liečba antacidami počas liečby Tarcevou, majú sa podať najmenej 4 hodiny pred alebo 2 hodiny po dennej dávke Tarcevy.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Erlotinib je silný inhibítor CYP1A1, stredne silný inhibítor CYP3A4 a CYP2C8, ako aj silný inhibítor glukuronidácie pôsobením UGT1A1 *in vitro*.

Fyziologický význam silnej inhibície CYP1A1 vzhľadom na veľmi obmedzenú expresiu CYP1A1 v ľudských tkanivách nie je známy.

Ak sa podával erlotinib súbežne s ciprofloxacínom, miernym inhibítorom CYP1A2, zvýšila sa expozícia erlotinibu [AUC] o 39 %, hoci v C_{max} sa nezistila štatisticky významná zmena. Podobne, expozícia aktívnym metabolitom zvýšila AUC asi o 60 % a C_{max} asi o 48 %. Klinický význam tohto zistenia nebol stanovený. Keď sa kombinuje erlotinib s ciprofloxacínom alebo so silnými inhibítormi CYP1A2 (napr. s fluvoxamínom) je potrebná opatrnosť. Dávka erlotinibu sa môže znížiť, ak sa pozorujú nežiaduce účinky v spojitosti s erlotinibom.

Predchádzajúce alebo súčasné podávanie Tarcevy nevedlo k zmenám klírens prototypických substrátov CYP3A4 midazolamu a erytromycínu, ale viedlo k zníženiu perorálnej dostupnosti midazolamu najviac o 24 %. V inej klinickej štúdii sa preukázalo, že pri súbežnom podávaní erlotinib neovplyvňuje farmakokinetiku paklitaxelu, ktorý je substrátom CYP3A4/2C8. Významné interakcie s klírens ďalších CYP3A4 substrátov sú preto nepravdepodobné.

Inhibícia glukuronidácie môže vyvolať interakcie s liekmi, ktoré sú substrátmi UGT1A1 a sú metabolizované výhradne touto cestou. U pacientov s nízkou expresiou UGT1A1 alebo s geneticky podmienenými poruchami glukuronidácie (napr. Gilbertova choroba) môže dôjsť k zvýšeniu koncentrácie bilirubínu v sére a musia byť liečení so zvýšenou opatrnosťou.

U ľudí je erlotinib metabolizovaný v pečeni pečeňovými cytochrómami, hlavne CYP3A4 a v menšej miere CYP1A2. K metabolickému klírens erlotinibu teoreticky tiež prispieva mimopečeňový metabolizmus pomocou CYP3A4 v čreve, CYP1A1 v pľúcach a CYP1B1 v nádorovom tkanive. Potenciálne interakcie sa môžu vyskytnúť s aktívnymi látkami, ktoré sú metabolizované týmito enzýmami alebo sú ich inhibítormi alebo induktormi.

Silné inhibítory aktivity CYP3A4 znižujú metabolizáciu erlotinibu a zvyšujú koncentrácie erlotinibu v plazme. V klinickej štúdii súbežné užívanie erlotinibu s ketokonazolom (200 mg perorálne dvakrát denne počas 5 dní), silným inhibítorom CYP3A4, viedlo k zvýšenej expozícii erlotinibu (86% AUC a 69% C_{max}). Preto je potrebná opatrnosť, keď sa kombinuje erlotinib so silnými inhibítormi CYP3A4, napr. s azolovými fungicídmi (t.j. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol), s inhibítormi proteáz, s erytromycínom alebo klaritromycínom. Ak je potrebné, dávka erlotinibu sa má znížiť, zvlášť ak sa pozoruje toxicita.

Silné induktory aktivity CYP3A4 zvyšujú metabolizáciu erlotinibu a významne znižujú koncentrácie erlotinibu v plazme. V klinickej štúdii súbežné užívanie erlotinibu s rifampicínom (600 mg perorálne jedenkrát denne počas 7 dní), silným induktorom CYP3A4, viedlo k 69% poklesu mediánu AUC erlotinibu. Pri súbežnom podaní rifampicínu a jednorazovej 450 mg dávky Tarcevy bola priemerná expozícia (AUC) erlotinibu 57,5 % hodnoty nameranej po jednorazovom podaní 150 mg Tarcevy bez súbežného podania rifampicínu. Tarceva sa preto nemá podávať súbežne s induktormi CYP3A4. U pacientov, ktorí potrebujú súbežnú liečbu Tarcevou a silným induktorom CYP3A4, ako je napríklad rifampicín, sa má zvážiť zvýšenie dávky na 300 mg, pokiaľ sa pozorne monitoruje bezpečnosť (vrátane sledovania renálnych a pečeňových funkcií a hladín elektrolytov v sére). Ak je dávka dobre tolerovaná viac ako 2 týždne, môže sa uvažovať o ďalšom zvýšení dávky na 450 mg pri dôkladnom

monitorovaní bezpečnosti. Znížená expozícia sa môže vyskytnúť aj v prípade ďalších induktorov, napr. fenytoínu, karbamazepínu, barbiturátov alebo v prípade ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*). Keď sa tieto lieky kombinujú s erlotinibom, treba postupovať so zvýšenou opatrnosťou. Ak je možné, má sa zvážiť alternatívna liečba bez použitia silného induktora aktivity CYP3A4.

V klinických štúdiách boli pozorované zvýšené hodnoty INR (medzinárodný normalizačný index) a krvácavé stavy vrátane krvácania do gastrointestinálneho traktu, ktoré bolo v niektorých prípadoch spojené so súčasným podávaním warfarínu (pozri časť 4.8) a s podávaním nesteroidových antireumatík (NSAID). U pacientov, ktorí užívajú warfarín alebo iné kumarínové deriváty, sa majú pravidelne sledovať zmeny protrombínového času alebo INR.

Výsledky farmakokinetickej interakčnej štúdie ukazujú významné zníženie AUC_{inf} o 2,8-krát, C_{max} o 1,5-krát a plazmatickej koncentrácie o 9-krát za 24 hodín po podaní Tarcevy fajčiarom v porovnaní s nefajčiarimi (pozri časť 5.2). Preto sa má pacientom, ktorí stále fajčia, odporúčať, aby prestali fajčiť už pred začiatkom liečby s Tarcevou, pretože inak môžu byť plazmatické koncentrácie znížené. Klinický účinok zníženej expozície sa oficiálne nestanovoval, ale je pravdepodobne klinicky významný.

Erlotinib je substrátom pre transportér aktívnej látky P-glykoproteínu. Súbežné podávanie inhibítorov P-glykoproteínu, napr. cyklosporínu a verapamilu, môže viesť k pozmenenej distribúcii a/alebo pozmenenej eliminácii erlotinibu. Následky tejto interakcie napr. na CNS toxicitu neboli doteraz preukázané. V takýchto situáciách treba postupovať so zvýšenou opatrnosťou.

Erlotinib má zníženú rozpustnosť pri pH vyššom ako 5. Lieky, ktoré menia pH v hornej časti gastrointestinálneho traktu môžu meniť rozpustnosť erlotinibu a tak jeho biologickú dostupnosť. Súbežné podanie erlotinibu s omeprazolom, inhibítorom protónovej pumpy (IPP) znížilo expozíciu erlotinibu [AUC] o 46 % a maximálnu koncentráciu [C_{max}] o 61 %. Nebola žiadna zmena v T_{max} alebo v polčase. Súbežné podanie Tarcevy s 300 mg ranitidínu, antagonistu H₂-receptora, znížilo expozíciu erlotinibu [AUC] o 33 % a maximálnu koncentráciu [C_{max}] o 54 %. Zvyšovanie dávky Tarcevy pri súbežnom podávaní s takýmito látkami pravdepodobne nevykompenzuje toto zníženie expozície. Ale, keď bola Tarceva dávkovaná 2 hodiny pred alebo 10 hodín po ranitidíne 150 mg dvakrát denne, znížila sa expozícia erlotinibu [AUC] iba o 15 % a maximálna koncentrácia [C_{max}] iba o 17 %. Účinok antacid na absorpciu erlotinibu sa neskúmal, ale absorpcia môže byť porušená a môže viesť k nižším plazmatickým hladinám. Súhrnne, erlotinib sa nemá podávať v kombinácii s inhibítormi protónovej pumpy. Ak je potrebná liečba antacidami počas liečby Tarcevou, majú sa podať najmenej 4 hodiny pred alebo 2 hodiny po dennej dávke Tarcevy. Ak sa uvažuje o použití ranitidínu, má sa užívanie časovo prispôbiť; t.j. Tarceva sa musí užiť najmenej 2 hodiny pred alebo 10 hodín po dávke ranitidínu.

V štúdií fázy Ib neboli žiadne významné účinky gemcitabínu na farmakokinetiku erlotinibu ani významné účinky erlotinibu na farmakokinetiku gemcitabínu.

Erlotinib zvyšuje koncentráciu platiny. V klinickej štúdií viedlo súbežné podávanie erlotinibu, karboplatiny a paklitaxelu ku zvýšeniu celkového AUC_{0-48} platiny o 10,6 %. I keď je rozdiel štatisticky významný, jeho veľkosť sa nepovažuje za klinicky významnú. V klinickej praxi sa však môžu vyskytovať ďalšie faktory, ktoré by mohli viesť k zvýšenej expozícii karboplatiny, ako je napríklad poškodenie obličiek. Významné účinky karboplatiny a paklitaxelu na farmakokinetiku erlotinibu sa nepozorovali.

Kapecitabín môže zvýšiť koncentráciu erlotinibu. Ak sa erlotinib podával súbežne s kapecitabínom, došlo ku štatisticky významnému zvýšeniu AUC erlotinibu a hraničnému zvýšeniu C_{max} pri porovnaní s hodnotami zistenými v inej štúdií pri podávaní samotného erlotinibu. Neboli zaznamenané významné účinky erlotinibu na farmakokinetiku kapecitabínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne štúdie uskutočnené u gravidných žien užívajúcich erlotinib. Štúdie na zvieratách preukázali určitú reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko

u ľudí. Ženy v plodnom veku sa majú upozorniť, že pri užívaní Tarcevy by nemali otehotnieť. Počas liečby a najmenej 2 týždne po jej ukončení treba používať vhodné antikoncepčné metódy. V liečbe gravidných žien sa má pokračovať len vtedy, ak možný prínos liečby pre matku preváži riziko pre plod.

Nie je známe, či sa erlotinib vylučuje do materského mlieka. Pre potenciálne negatívny vplyv na dojča sa má matkám odporúčať, aby počas liečby Tarcevou nedojčili.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje; erlotinib sa však nespája so zhoršením mentálnej schopnosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Nemalobunkový karcinóm pľúc (Tarceva podávaná ako monoterapia):

V randomizovanej, dvojito zaslepanej štúdii (BR.21; Tarceva sa podávala v druhej línii liečby) najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek boli vyrážky (75 %) a hnačka (54 %). Väčšina týchto reakcií mala stupeň závažnosti 1/2 a nevyžadovala si lekársky zásah. U pacientov liečených Tarcevou sa vyskytli vyrážky stupňa 3/4 u 9 % a hnačka u 6 % pacientov a každá z týchto nežiaducich reakcií viedla k ukončeniu štúdie u 1 % pacientov. Zníženie dávky kvôli vyrážkam bolo treba u 6 % a kvôli hnačke u 1% pacientov. V štúdii BR.21 bol zistený medián časového obdobia do výskytu vyrážky 8 dní a medián časového obdobia do výskytu hnačky 12 dní.

Vo všeobecnosti sa kožné zmeny prejavujú ako mierna až stredne ťažká erymatózna alebo papulopustulárna vyrážka, ktorá sa môže objaviť alebo zhoršiť v oblastiach vystavených slnku. Pacientom, ktorí sú vystavení slnku, sa odporúča ochranné oblečenie a/alebo použitie krémov chrániacich pred slnkom (s obsahom minerálov).

Nežiaduce udalosti, ktoré sa v rámci štúdie BR.21 vyskytli častejšie (≥ 3 %) u pacientov liečených Tarcevou než v skupine s placebom a ktorých výskyt sa zaznamenal najmenej u 10 % pacientov v skupine liečenej Tarcevou, sú podľa stupňa toxicity NCI-CTC („National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria“) zhrnuté v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Veľmi časté nežiaduce reakcie v štúdii BR.21

Stupeň podľa NCI-CTC	Erlotinib n = 485			Placebo n = 242		
	Akýkoľvek stupeň	3	4	Akýkoľvek stupeň	3	4
Preferované pomenovanie podľa MedDRA	%	%	%	%	%	%
Celkový počet pacientov s akoukoľvek nežiaducou udalosťou	99	40	22	96	36	22
<i>Infekcie a nákazy</i>						
Infekcia*	24	4	0	15	2	0
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>						
Anorexia	52	8	1	38	5	<1
<i>Poruchy oka</i>						
Konjunktivitída	12	<1	0	2	<1	0
Keratokonjunktivitída	12	0	0	3	0	0

Stupeň podľa NCI-CTC	Erlotinib n = 485			Placebo n = 242		
	Akýkoľvek stupeň	3	4	Akýkoľvek stupeň	3	4
Preferované pomenovanie podľa MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>						
Dušnosť	41	17	11	35	15	11
Kašeľ	33	4	0	29	2	0
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu Hnačka**</i>	54	6	<1	18	<1	0
Nauzea	33	3	0	24	2	0
Vracanie	23	2	<1	19	2	0
Stomatitída	17	<1	0	3	0	0
Abdominálna bolesť	11	2	<1	7	1	<1
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>						
Vyrážky***	75	8	<1	17	0	0
Pruritus	13	<1	0	5	0	0
Suchá koža	12	0	0	4	0	0
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>						
Únava	52	14	4	45	16	4

*Závažné infekcie (s neutropéniou alebo bez neutropénie) zahŕňali pneumóniu, sepsu a celulitídu.

**Môže viesť k dehydratácii, hypokaliémii a zlyhaniu pečene.

***Vyrážka zahŕňa akneformnú dermatitídu.

V ďalšej dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií III. fázy BO18192 (SATURN); Tarceva sa podávala ako udržiavacia terapia po prvej línii chemoterapie. SATURN sa uskutočnil u 889 pacientov s pokročilým, rekurentným alebo metastatickým NSCLC po štandardnej chemoterapii s platínou v prvej línii, neboli zistené žiadne nové bezpečnostné signály.

Najčastejšie nežiaduce reakcie pozorované u pacientov liečených Tarcevou v štúdií BO18192 boli vyrážky (49 %) a hnačka (20 %) rôzneho stupňa závažnosti; väčšina týchto reakcií mala stupeň závažnosti 1/2 a bolo ich možné zvládnuť bez lekárskeho zásahu. Vyrážky 3. stupňa závažnosti sa vyskytli u 6 % pacientov a hnačka 3. stupňa závažnosti u 2 % pacientov. Nezaznamenal sa nijaký výskyt vyrážok alebo hnačky 4. stupňa závažnosti. Vznik vyrážok viedol k vysadeniu Tarcevy u 1 % pacientov, výskyt hnačky mal za následok vysadenie Tarcevy u < 1 % pacientov. Úprava dávkovania (prerušenie alebo zníženie) z dôvodu vyrážok bola potrebná u 8,3 % pacientov, z dôvodu hnačky u 3 % pacientov.

Karcinóm pankreasu (Tarceva podávaná súbežne s gemcitabínom):

Najčastejšie nežiaduce reakcie v pilotnej štúdií PA.3 u pacientov s karcinómom pankreasu, ktorí dostávali Tarcevu 100 mg plus gemcitabín, boli únava, vyrážky a hnačka. V ramene Tarceva plus gemcitabín boli u 5 % pacientov hlásené vyrážky 3/4 stupňa a hnačka. Medián času do výskytu vyrážok bol 10 dní a do výskytu hnačky bol 15 dní. Vyrážky a hnačka mali za následok zníženie dávky u 2 % pacientov a ukončenie štúdie do 1 % pacientov, ktorí dostávali Tarcevu plus gemcitabín.

Nežiaduce účinky, ktoré sa objavujú častejšie (≥ 3 %) u pacientov liečených s Tarcevou 100 mg plus gemcitabín než v skupine v pilotnej štúdii PA.3, ktorá dostávala placebo plus gemcitabín a u najmenej 10 % pacientov v skupine, ktorá dostávala Tarcevu 100 mg plus gemcitabín, sú zhrnuté podľa stupňa toxicity NCI-CTC („National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria“) v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Veľmi časté nežiaduce reakcie (NR) v štúdii PA.3 (100 mg skupina)

Stupeň podľa NCI-CTC	Erlotinib n = 259			Placebo n = 256		
	Žiaden stupeň	3	4	Žiaden stupeň	3	4
Preferované pomenovanie podľa MedDRA	%	%	%	%	%	%
Celkový počet pacientov s akoukoľvek nežiaducou udalosťou	99	48	22	97	48	16
<i>Infekcie a nákazy</i>						
Infekcia*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>						
Pokles hmotnosti	39	2	0	29	<1	0
<i>Psychické poruchy</i>						
Depresia	19	2	0	14	<1	0
<i>Poruchy nervového systému</i>						
Bolesť hlavy	15	<1	0	10	0	0
Neuropatia	13	1	<1	10	<1	0
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>						
Kašeľ	16	0	0	11	0	0
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>						
Hnačka**	48	5	<1	36	2	0
Stomatitída	22	<1	0	12	0	0
Dyspepsia	17	<1	0	13	<1	0
Flatulencia	13	0	0	9	<1	0
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>						
Vyrážky***	14	0	0	11	0	0
Alopécia	69	5	0	30	1	0
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>						
Horúčka	36	3	0	30	4	0
Únava	73	14	2	70	13	2
Zimnica	12	0	0	9	0	0

*Závažné infekcie s alebo bez neutropénie zahŕňali pneumóniu, sepsu a celulitídu.

**Môže viesť k dehydratácii, hypokaliémii a zlyhaniu obličiek.

***Vyrážky zahŕňa akneformnú dermatitídu.

Ďalšie pozorovania:

Vyhodnotenie bezpečnosti Tarcevy je založené na údajoch od viac než 1 200 pacientov liečených najmenej jednou 150 mg dávkou Tarcevy v monoterapii a od viac než 300 pacientov, ktorí dostávali Tarcevu 100 mg alebo 150 mg v kombinácii s gemcitabínom.

Nasledujúce termíny sa používajú na klasifikovanie výskytu nežiaducich účinkov: veľmi časté (>1/10); časté (>1/100, <1/10); menej časté (>1/1,000, <1/100); zriedkavé (>1/10,000, <1/1000); veľmi zriedkavé (<1/10,000) vrátane izolovaných hlásení.

Nasledujúce nežiaduce reakcie sa pozorovali u pacientov, ktorí dostávali Tarcevu podávanú ako jediný liek a u pacientov, ktorí dostávali Tarcevu súběžne s chemoterapiou.

Veľmi časté nežiaduce reakcie sú uvedené v tabuľkách 1 a 2, nežiaduce reakcie, ktorých častot' výskytu je iná, sú uvedené nižšie.

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Časté: Krvácanie do gastrointestinálneho traktu. V klinických štúdiách boli prípady krvácania do gastrointestinálneho traktu, niekedy boli spojené so súčasným podávaním warfarínu (pozri časť 4.5) alebo so súčasným podávaním NSAID.

Menej časté: Gastrointestinálne perforácie.

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Časté: Alopécia.

Časté (u PA.3): Suchá koža.

Časté: Paronychia.

Menej časté: Hirsutizmus, zmeny obočia a lámavosť a strata nechťov.

Menej časté: Mierne kožné reakcie ako hyperpigmentácia.

Veľmi zriedkavé: Prípady pripomínajúce Stevensov-Johnsonov syndróm /toxickú epidermálnu nekrolýzu, ktorá bola v niektorých prípadoch fatálna.

Poruchy pečene a žľových ciest:

Veľmi časté (u PA.3)

Časté(u BR.21): Abnormálne funkčné pečeňové testy (vrátane zvýšených hladín alanínaminotransferázy [ALT], aspartátaminotransferázy [AST] a bilirubínu). Tieto poruchy boli mierne až stredne závažné a vyskytovali sa prechodne alebo v súvislosti s metastázami do pečene.

Zriedkavé: Počas podávania Tarcevy boli zriedkavo hlásené prípady zlyhania obličiek (vrátane fatálneho). Príťažujúce faktory boli už existujúce ochorenie pečene alebo súběžná hepatotoxická liečba (pozri časť 4.4).

Poruchy oka:

Časté: Keratitída.

Časté: Konjunktivitída v štúdiu PA.3.

Menej časté: Zmeny mihalníc (vrátane zarastajúcich mihalníc, nadmerného rastu a hustnutia mihalníc).

Veľmi zriedkavé: Korneálne ulcerácie a perforácie.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Časté: Epistaxa.

Menej časté: Závažná intersticiálna choroba pľúc (ILD) vrátane smrteľných prípadov u pacientov užívajúcich Tarcevu na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc alebo iných pokročilých solídnych karcinómov (pozri časť 4.4).

4.9 Predávkovanie

Jednotlivé perorálne dávky Tarcevy do 1000 mg erlotinibu u zdravých jedincov a do 1600 mg u pacientov s rakovinou boli tolerované. Opakované dávky 200 mg dvakrát denne u zdravých jedincov boli zle tolerované už po niekoľkých dňoch podávania. Na základe údajov z týchto štúdií sa môžu pri vyššej dávke, ako je odporúčaná dávka, vyskytnúť závažné nežiaduce udalosti, napríklad hnačka, vyrážky a prípadne zvýšenie aktivity pečenejých aminotransferáz. Pri podozrení na predávkovanie, sa má Tarceva prestať užívať a má sa začať symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastická látka, ATC kód: L01XE03

Erlotinib je inhibítor tyrozínkinázy receptora pre epidermálny rastový faktor/receptora pre ľudský epidermálny rastový faktor typu 1 (EGFR tiež známy ako HER1). Erlotinib silne inhibuje intracelulárnu fosforyláciu EGFR. EGFR je exprimovaný na povrchu normálnych i nádorových buniek. V predklinických modeloch vedie inhibícia fosfotyrozínu EGFR k zastaveniu vývoja buniek a/alebo k usmrteniu buniek.

Nemalobunkový karcinóm pľúc (Tarceva podávaná v monoterapii):

Udržiavacia terapia prvej línie:

Účinnosť a bezpečnosť Tarcevy ako udržiavacej terapie po prvej línii chemoterapie pri NSCLC bola preukázaná v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdií (BO18192, SATURN). Táto štúdia sa uskutočnila s účasťou 889 pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC, u ktorých sa nezaznamenala progresia po 4 cyklov dvojkombinácie chemoterapie s platinou. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 do skupiny, v ktorej sa perorálne podávala Tarceva v dávke 150 mg alebo placebo raz denne až do progresie ochorenia. Primárnymi koncovými ukazovateľmi štúdie bol čas prežívania bez progresie ochorenia (PFS) u všetkých pacientov a u pacientov s EGFR IHC pozitívnosťou. Medzi týmito dvoma liečebnými ramenami boli dobre vyvážené východiskové demografické ukazovatele a charakteristiky choroby. Do danej štúdie neboli zaradení pacienti s ECOG PS > 1, významnými pečenejými alebo obličkovými komorbiditami.

-Výsledky v populácii „s úmyslom liečiť“ (ITT).

Primárna analýza PFS u všetkých pacientov (n=889) ukázala pomer rizika (HR) pre PFS 0,71 (95 % CI, 0,62 do 0,82; p<0,0001) v skupine liečenej Tarcevou oproti skupine s placebom. Priemer PFS bol 22,4 týždňov v skupine liečenej Tarcevou v porovnaní so 16,0 týždňami v skupine s placebom. Výsledky PFS boli potvrdené nezávislou kontrolou. Hodnotenie kvality života nepotvrdilo negatívny vplyv užívania erlotinibu v porovnaní s placebom.

HR pre PFS 0,69 (95 % CI, 0,58 do 0,82; p < 0,0001) bol pozorovaný u primárnej populácii pacientov s EGFR IHC pozitívnymi nádormi (n=621). Priemer PFS bol 22,8 týždňa v skupine s Tarcevou (v rozsahu od 0,1 do 78,9 týždňa) v porovnaní so 16,2 týždňa v skupine s placebom (v rozsahu od 0,1 do 88,1 týždňov). Pomer prežívania bez progresie v 6 mesiaci bol 27 % v skupine s Tarcevou a 16 % v skupine s placebom.

HR pre celkové prežívanie ako sekundárny cieľ bolo 0,81 (95 % CI, 0,70 to 0,95; p=0,0088). Medián celkového prežívania bol 12,0 mesiacov v skupine s Tarcevou oproti 11,0 mesiacom v skupine s placebom.

Pacienti s aktivovanou mutáciou EGFR mali najväčší prínos (n= 49, PFS HR=0,10, 95 % CI, 0,04 do 0,25; p<0,0001). U pacientov s nádormi EGFR “wild type” (n=388), HR pre PFS bolo 0,78 (95 % CI, 0,63 do 0,96; p=0,0185) a HR pre celkové prežívanie bolo 0,77 (95 % CI, 0,61 do 0,97; p=0,0243).

-Pacienti so stabilizovaným ochorením po chemoterapii:

Pacienti so stabilizovaným ochorením (SD) (n=487) mali PFS HR 0,68 (95 % CI, 0,56 do 0,83, (medián 12,1 týždňov v skupine s Tarcevou a 11,3 týždňov v skupine s placebom) a HR pre celkové prežívanie bolo 0,72 (95 % CI, 0,59 do 0,89, p= 0,0019), medián 11,9 mesiaca v skupine s Tarcevou a 9,6 mesiaca v skupine s placebom).

Predĺženie prežívania bolo skúmané u rôznych podskupín pacientov so stabilizovaným ochorením (SD), ktorí dostávali Tarcevu. Nezaznamenali sa významné kvalitatívne rozdiely medzi pacientami so skvamóznym karcinómom (HR = 0,67, 95 % CI, 0,48-0,92) a neskvamóznym karcinómom HR 0,76, 95 % CI 0,59-1,00) a medzi pacientami s aktiváciou EGFR mutácií (HR = 0,48, 95 % CI, 0,14-1,62) a pacientami bez aktivácie EGFR mutácií (HR 0,65, 95 % CI, 0,48-0,87).

Liečba po zlyhaní najmenej jedného režimu chemoterapie:

Účinnosť a bezpečnosť Tarcevy v terapii druhej/tretej línie liečby bola preukázaná v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií (BR.21) u 731 pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc po zlyhaní aspoň jedného režimu chemoterapie. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 do skupiny, v ktorej sa perorálne podávala Tarceva v dávke 150 mg raz denne a do skupiny, v ktorej sa podávalo placebo. Koncové ukazovatele štúdie zahŕňali celkový čas prežitia, dobu prežitia bez progresie ochorenia, mieru odpovede, dĺžku trvania odpovede, čas do zhoršenia príznakov spojených s karcinómom pľúc (kašeľ, dušnosť a bolesť) a bezpečnosť. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo prežitie.

Demografické charakteristiky boli v oboch liečebných skupinách vyvážené. Asi dve tretiny pacientov boli muži a približne jedna tretina mala východiskový stav výkonnosti (PS) 2 podľa ECOG a 9 % pacientov malo východiskový PS 3 podľa ECOG. 93 % zo všetkých pacientov v skupine s Tarcevou a 92 % zo všetkých pacientov v skupine s placebom dostali v predchádzajúcej liečbe režim s platinou; 36 % pacientov v skupine s Tarcevou a 37 % pacientov s placebom dostali predchádzajúcu liečbu taxánmi.

Dosiahnutý pomer rizika (HR) úmrtia v skupine liečenej Tarcevou v porovnaní so skupinou dostávajúcou placebo bol 0,73 (95 % IS, 0,60 až 0,87) (p = 0,001). Percentuálne zastúpenie pacientov s dobou prežitia 12 mesiacov, bolo 31,2 % v skupine liečenej Tarcevou a 21,5 % v skupine, ktorá dostávala placebo. Medián celkovej doby prežitia v skupine liečenej Tarcevou bol 6,7 mesiacov (95 % IS; 5,5 až 7,8 mesiacov) v porovnaní so 4,7 mesiacmi (95 % IS; 4,1 až 6,3 mesiacov) v skupine s placebom.

Účinok na celkové prežitie sa skúmal u rôznych podskupín pacientov. Účinok Tarcevy na celkové prežitie bol podobný u pacientov s východiskovým stavom výkonnosti (ECOG) 2-3 (HR = 0,77, IS 0,6-1,0) alebo 0-1 (HR = 0,73, IS 0,6-0,9), u mužov (HR = 0,76, IS 0,6-0,9) alebo žien (HR = 0,80, IS 0,6-1,1), pacientov mladších ako 65 rokov (HR = 0,75, IS 0,6-0,9) alebo starších pacientov (HR = 0,79, IS 0,6-1,0), pacientov s jedným predchádzajúcim režimom (HR = 0,76, IS 0,6-1,0) alebo s viac ako jedným predchádzajúcim režimom (HR = 0,75, IS 0,6-1,0), u pacientov kaukazského (HR = 0,79, IS 0,6-1,0) alebo ázijského etnika (HR = 0,61, IS 0,4-1,0), u pacientov s adenokarcinómom (HR = 0,71, IS 0,6-0,9) alebo skvamóznym bunkovým karcinómom (HR = 0,67, IS 0,5-0,9), ale nie u pacientov s inými histologickými typmi (HR = 1,04, IS 0,7-1,5), u pacientov s ochorením v štádiu IV pri diagnóze (HR = 0,92, IS 0,7-1,2) alebo s ochorením v štádiu < IV pri diagnóze (HR = 0,65, IS 0,5-0,8). Pacienti, ktorí nikdy nefajčili, mali oveľa väčší úžitok z erlotinibu (HR prežitia = 0,42, IS 0,28-0,64) v porovnaní so súčasnými alebo bývalými fajčiarmi (HR = 0,87, IS 0,71-1,05).

U 45% pacientov so známou expresiou EGFR boli hodnoty pomeru rizika 0,68 (IS 0,49-0,94) u pacientov s EGFR-pozitívnymi karcinómami a 0,93 (IS 0,63-1,36) u pacientov s EGFR-negatívnymi karcinómami (definované pomocou IHC použitím EGFR pharmDx kitu a definovaním EGFR-negativity menej ako 10 % sfarbených nádorových buniek). U ostatných 55 % pacientov s neznámou expresiou EGFR bola hodnota pomeru rizika 0,77 (IS 0,61-0,98).

Medián doby prežitia bol 9,7 týždňov v skupine liečenej Tarcevou (95 % IS; 8,4 až 12,4 týždňov) v porovnaní s 8,0 týždňami v skupine, ktorej sa podávalo placebo (95 % IS; 7,9 až 8,1 týždňov).

Objektívna odpoveď podľa kritérií RECIST bola v skupine liečenej Tarcevou 8,9 % (95 % IS; 6,4 až 12,0 %). Prvých 330 pacientov bolo hodnotených centrálne (liečebná odpoveď 6,2 %); 401 pacientov bolo hodnotených skúšajúcimi (liečebná odpoveď 11,2 %).

Medián doby trvania odpovede bol 34,3 týždňov, v rozsahu hodnôt od 9,7 až 57,6 a vyšších. Podiel pacientov, u ktorých sa prejavila úplná odpoveď na liečbu, čiastočná odpoveď na liečbu alebo sa stabilizoval stav ochorenia, bol 44,0 % v skupine liečenej Tarcevou oproti 27,5 % v skupine liečenej placebom ($p = 0,004$).

Prínos Tarcevy vzhľadom na prežitie sa pozoroval aj u pacientov, ktorí nedosiahli objektívnu odpoveď na karcinóm (na základe RECIST). Dosvedčuje to miera rizika úmrtia 0,82 (95 % IS, 0,68-0,99) u pacientov, ktorých najlepšou odpoveďou bola stabilizácia ochorenia alebo progresia ochorenia.

Podávanie Tarcevy viedlo k zlepšeniu príznakov v zmysle signifikantne predĺženej doby do zhoršenia kašľa, dušnosti a bolesti oproti placebu.

Karcinóm pankreasu (Tarceva podávaná súbežne s gemcitabínom v štúdiu PA.3):

Účinnosť a bezpečnosť Tarcevy v kombinácii s gemcitabínom v prvej línii liečby bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu u pacientov s lokálne pokročilým neresekovateľným alebo metastatickým karcinómom pankreasu. Pacienti boli randomizovaní na užívanie Tarcevy (100 mg alebo 150 mg) alebo placebo jedenkrát denne pri pokračovaní režimu s gemcitabínom i.v. (1000 mg/m², Cyklus 1 - dni 1, 8, 15, 22, 29, 36 a 43 pri 8 týždňovom cykle, Cyklus 2 a nasledujúce cykly – dni 1, 8 a 15 pri 4 týždňovom cykle [schválené dávkovanie a režim pre karcinóm pankreasu vid' v SPC gemcitabínu]). Tarceva alebo placebo sa užívali perorálne jedenkrát denne až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo celkové prežívanie.

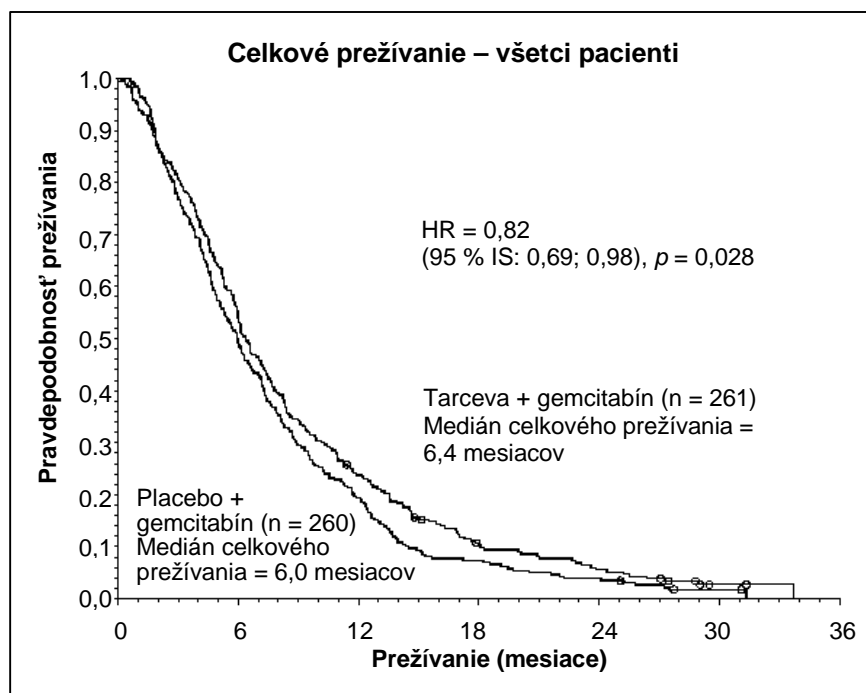
Vstupné demografické údaje a charakteristiky ochorenia pacientov boli podobné medzi obidvoma liečebnými skupinami, Tarceva 100 mg plus gemcitabín alebo placebo plus gemcitabín, okrem mierne väčšieho počtu žien v skupine s erlotinibom/gemcitabínom v porovnaní so skupinou s placebom/gemcitabínom:

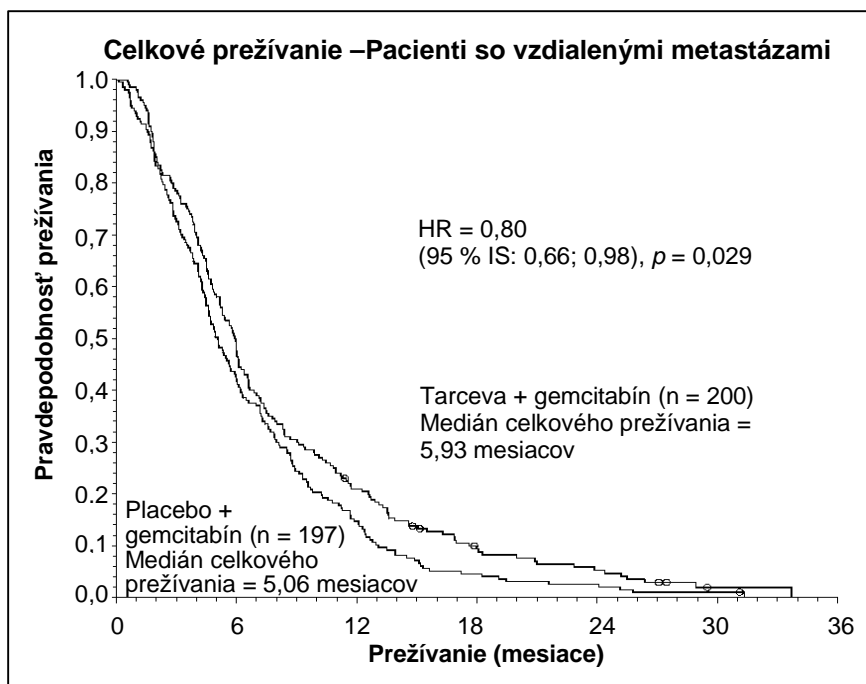
Východiskové hodnoty	Tarceva	Placebo
Ženy	51%	44%
Východiskový ECOG výkonnostný stav (PS) = 0	31%	32%
Východiskový ECOG výkonnostný stav (PS) = 1	51%	51%
Východiskový ECOG výkonnostný stav (PS) = 2	17%	17%
Metastatická choroba na začiatku štúdie	77%	76%

Prežívanie v populácii pacientov “intent-to-treat“ bolo hodnotené na základe ďalších kontrolných údajov o prežívaní. Výsledky sú v tabuľke nižšie (výsledky pre skupinu pacientok s metastázami a lokálne pokročilou chorobou sú odvodené z exploratórnej analýzy podskupín).

Výsledky	Tarceva (mesiace)	Placebo (mesiace)	Δ (mesiace)	IS - Δ	HR	IS - HR	P
Celková populácia							
Medián celkového prežívania	6,4	6,0	0,41	-0,54- 1,64	0,82	0,69-0,98	0,028

Výsledky	Tarceva (mesiace)	Placebo (mesiace)	Δ (mesiace)	IS - Δ	HR	IS - HR	P
Priemer celkového prežívania	8,8	7,6	1,16	-0,05- 2,34			
Populácia pacientov s metastázami							
Medián celkového prežívania	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Priemer celkového prežívania	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Populácia pacientov s lokálne pokročilou chorobou							
Medián celkového prežívania	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Priemer celkového prežívania	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			





V “post-hoc“ analýze, pacienti s priaznivým klinickým stavom na začiatku štúdie (nízka intenzita bolesti, dobrá kvalita života a dobrý výkonnostný stav) môžu mať väčší úžitok z liečby Tarcevou. Úžitok je väčšinou ovplyvnený prítomnosťou nízkeho skóre bolesti.

V “post-hoc“ analýze, pacienti ktoré užívali Tarcevu, u ktorých sa vyvinul raš, mali dlhšie celkové prežívanie v porovnaní s pacientmi, u ktorých sa raš nevyvinul (medián celkového prežitia 7,2 mesiaca oproti 5 mesiacom, HR: 0,61).

U 90 % pacientov, ktoré užívali Tarcevu, sa raš vyvinul počas prvých 44 dní. Medián času do výskytu rašu bol 10 dní.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia: Maximálne hladiny erlotinibu v plazme po perorálnom podaní sa dosiahnu približne 4 hodiny po perorálnom podaní. V štúdiu uskutočnenej na zdravých dobrovoľníkoch sa získal odhad absolútnej biologickej dostupnosti 59 %. Expozícia po perorálnej dávke môže byť zvýšená jedlom.

Distribúcia: Erlotinib má priemerný zdánlivý distribučný objem 232 l a distribuuje sa do ľudského nádorového tkaniva. V jednej štúdiu 4 pacienti (3 s diagnózou nemalobunkového karcinómu pľúc [NSCLC] a 1 s karcinómom hrtanu) dostávali 150 mg Tarcevy denne v perorálnych dávkach, pričom vo vzorkách karcinómu získaných chirurgickým odstránením v 9. deň liečby sa zistili koncentrácie erlotinibu v karcinóme priemerne 1,185 ng/g tkaniva. To zodpovedá celkovému priemeru 63% (rozsah 5-161 %) maximálnych pozorovaných plazmatických koncentrácií v rovnovážnom stave. Primárne aktívne metabolity boli v karcinóme prítomné v priemerných koncentráciách 160 ng/g tkaniva, čo zodpovedá celkovému priemeru 113 % (rozsah 88-130 %) maximálnych pozorovaných plazmatických koncentrácií v rovnovážnom stave. Väzba na plazmatické proteíny je približne 95 %. Erlotinib sa viaže na sérový albumín a alfa-1 kyslý glykoproteín (AAG).

Metabolizmus: Erlotinib sa u ľudí metabolizuje v pečeni pomocou pečňových cytochrómov, v prvom rade pomocou CYP3A4 a v menšej miere pomocou CYP1A2. K metabolickému klírens erlotinibu potenciálne prispieva mimopečňový metabolizmus prostredníctvom CYP3A4 v čreve, prostredníctvom CYP1A1 v pľúcach a prostredníctvom 1B1 v nádorovom tkanive.

Sú identifikované tri hlavné metabolické cesty: 1) O-demetylácia jedného alebo dvoch bočných reťazcov a následná oxidácia karboxylových kyselín; 2) oxidácia acetylénového podielu s následnou hydrolyzou aryl-karboxylovej kyseliny; a 3) aromatická hydroxylácia fenyl-acetylénového podielu.

Primárne metabolity erlotinibu OSI-420 a OSI-413 vytvorené O-demetyláciou jedného z bočných reťazcov mali porovnateľnú potenciú ako erlotinib v predklinických skúškach *in vitro* a v nádorových modeloch *in vivo*. Sú prítomné v plazme v hladinách <10% erlotinibu a vykazujú podobnú farmakokinetiku ako erlotinib.

Eliminácia: Erlotinib sa vylučuje vo forme metabolitov v stolici (>90 %), pričom obličkami sa z perorálnej dávky vylučuje iba malé množstvo (približne 9 %). Menej ako 2 % perorálne podanej dávky sa vylúči vo forme materskej zlučeniny. Analýza farmakokinetiky populácií uskutočnenej u 591 pacientov, ktorí dostávali len Tarcevu, dokázala priemerný zdanlivý klírens 4,47 l/hod s mediánom 36,2 hodín. Preto je možné očakávať dosiahnutie stabilnej koncentrácie v plazme po 7 až 8 dňoch.

Farmakokinetika u špeciálnych skupín pacientov:

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa nepozoroval klinicky významný vzťah medzi predpokladaným zdanlivým klírens a vekom, telesnou hmotnosťou, pohlavím a etnickou príslušnosťou pacienta. Faktory pacienta, ktoré korelujú s farmakokinetikou erlotinibu, sú sérový celkový bilirubín, AAG a fajčenie. Zvýšené sérové koncentrácie celkového bilirubínu a koncentrácie AAG boli spojené so zredukovaným klírens erlotinibu. Klinický význam týchto rozdielov nie je známy. Avšak fajčiari mali zvýšenú rýchlosť klírens erlotinibu. Dokázalo sa to vo farmakokinetickej štúdiu u nefajčiarov a súčasných zdravých fajčiarov, ktorí dostávali jednu perorálnu dávku erlotinibu 150 mg. Geometrický priemer C_{max} bol 1 056 ng/ml u nefajčiarov a 689 ng/ml u fajčiarov s priemerným pomerom pre fajčiarov ku nefajčiarom 65,2 % (95 % IS: 44,4 ku 95,9; $p=0,031$). Geometrický priemer AUC_{0-inf} bol 18 726 ng.h/ml u nefajčiarov a 6 718 ng.h/ml u fajčiarov s priemerným pomerom 35,9 % (95 % IS: 23,7 ku 54,3; $p<0,0001$). Geometrický priemer C_{24} bol 288 ng/ml u nefajčiarov a 34,8 ng/ml u fajčiarov s priemerným pomerom 12,1 % (95 % IS: 4,82 ku 30,2; $p=0,0001$)

V pivotnej NSCLC štúdiu fázy III u súčasných fajčiarov dosiahol erlotinib rovnovážny stav hladiny v plazme pri koncentrácii 0,65 $\mu\text{g/ml}$ ($n=16$), ktorá bola približne 2-krát nižšia ako u nefajčiarov alebo u pacientov, ktorí nikdy nefajčili (1,28 $\mu\text{g/ml}$, $n=108$). Tento účinok bol sprevádzaný 24% zvýšením plazmatického klírens erlotinibu. V štúdiu fázy I, kde sa zvyšovala dávka u pacientov, súčasných nefajčiarov, s NSCLC, farmakokinetické analýzy v rovnovážnom stave ukazovali na dávke úmerné zvýšenie expozície erlotinibu, keď sa dávka Tarcevy zvýšila z 150 mg na maximálne tolerovanú dávku 300 mg. Rovnovážny stav koncentrácie v plazme pri dávke 300 mg u fajčiarov bol v tejto štúdiu 1,22 $\mu\text{g/ml}$ ($n=17$).

Na základe výsledkov farmakologických štúdií sa má odporúčať fajčiarom prestať fajčiť počas liečby Tarcevou, však môžu byť znížené plazmatické koncentrácie.

Podľa populačnej farmakokinetickej analýzy sa zdá, že prítomnosť opiátov zvyšuje expozíciu erlotinibu približne o 11 %.

Druhá populačná farmakokinetická analýza zahŕňala údaje o erlotinibe od 204 pacientov s karcinómom pankreasu, ktorí dostávali erlotinib plus gemcitabín. Táto analýza ukázala, že kovarianty ovplyvňujúce klírens erlotinibu u pacientov zo štúdie pankreasu, boli veľmi podobné predchádzajúcej farmakokinetickej analýze s jedným liekom. Nezistili sa žiadne nové kovariantné účinky. Súbežné podanie gemcitabínu nemalo žiadny účinok na klírens erlotinibu v plazme.

U pediatrických alebo starších pacientov sa neuskutočnili žiadne špecifické štúdie.

Poškodenie funkcie pečene: Erlotinib sa v prvom rade eliminuje najmä pečeňou. U pacientov so solídnyimi nádormi a s miernym poškodením funkcie pečene (skóre Child-Pugh 7-9) je geometrický priemer erlotinibu AUC_{0-t} 27 000 ng•h/ml a C_{max} 805 ng/ml v porovnaní s AUC_{0-t} 29 300 ng•h/ml a C_{max} 1 090 ng/ml u pacientov s primeranou funkciou pečene, vrátane pacientov s primárnym nádorom pečene alebo metastázami do pečene. I keď C_{max} bola štatisticky vyššia u pacientov s miernym poškodením funkcie pečene, tento rozdiel sa nepovažuje za klinicky významný. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve závažnej dysfunkcie na farmakokinetiku erlotinibu. Na základe farmakokinetiky

populácií boli zvýšené sérové koncentrácie celkového bilirubínu spojené s nižšou rýchlosťou klírens erlotinibu.

Poškodenie funkcie obličiek: Erlotinib a jeho metabolity sa nevyučujú vo veľkej miere obličkami, do moču sa vylúči menej ako 9 % jednotlivej dávky. V populačnej analýze farmakokinetiky sa nezistil žiadny štatisticky významný vzťah medzi klírens erlotinibu a klírens kreatinínu, ale nie sú k dispozícii údaje pre pacientov s klírens kreatinínu < 15 ml/min.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky dlhodobého podávania lieku sa pozorovali u najmenej jedného živočíšneho druhu alebo v jednej štúdií zahŕňali postihnutie rohovky (atrofia, vredy), kože (folikulárna degenerácia a zápal, začervenanie a alopecia), vaječníkov (atrofia), pečene (nekróza pečene), obličiek (renálna papilárna nekróza a tubulárna dilatácia) a gastrointestinálneho traktu (spomalené vyprázdňovanie žalúdka a hnačka). Parametre červených krviniek boli znížené a počet bielych krviniek, predovšetkým neutrofilov, sa zvýšil. V súvislosti s liečbou sa pozorovalo zvýšenie ALT, AST a bilirubínu. Tieto výsledky boli zistené pri nižších než klinicky významných expozíciách.

Vzhľadom na mechanizmus účinku má erlotinib teratogénny potenciál. Údaje získané v reprodukčných toxikologických testoch robených na potkanoch a králikoch pri podávaní dávok blížiacich sa maximu tolerovaných dávok a /alebo dávke toxickej pre matku preukázali reprodukčnú (embryotoxicita u potkanov, rezorbcia embrya a toxicita pre plod u králikov) a vývinovú (obmedzenie rastu potomstva a prežívanie u potkanov) toxicitu, avšak bez teratogénnych účinkov a bez vplyvu na plodnosť. Tieto výsledky sa pozorovali pri klinicky významných expozíciách.

V konvenčných štúdiách genotoxicity sa erlotinib vyhodnotil ako negatívny. Štúdie karcinogenity neboli vykonané.

U potkanov sa po pôsobení UV žiarenia pozorovala mierna fototoxická kožná reakcia.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Monohydrát laktózy
Mikrokryštalická celulóza (E460)
Glykolát sodného škrobu typu A
Nátriumlaurylsulfát
Magnéziumstearát (E470b)

Obal tablety:

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

Hnedý atrament na potlač:

Šelak (E904)
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC blister uzavretý hliníkovou fóliou, obsahujúci 30 tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/05/311/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

19. septembra 2005

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

PRÍLOHA II

- A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Liek na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, 4.2)

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHLADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

Neaplikovateľné.

- **ĎALŠIE PODMIENKY**

Plán riadenia rizík

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh sa zaväzuje uskutočňovať štúdie a dodatočné aktivity v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v pláne dohľadu nad liekmi tak, ako boli dohodnuté vo verzii 1.1 plánu riadenia rizík (RMP) predloženého v rámci modulu 1.8.2. žiadosti o vydanie povolenia na uvedenie lieku na trh a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík odsúhlaseného výborom CHMP.

Pokiaľ ide o usmernenie výboru CHMP k systémom riadenia rizika pre lieky na humánne použitie, aktualizovaný plán riadenia rizík sa má predložiť v rovnakom čase ako ďalšia správa o periodickom rozbere bezpečnosti lieku (PSUR).

Navyše, aktualizovaný plán riadenia rizík sa má predložiť

- Ak sa získa nová informácia, ktorá môže mať vplyv na aktuálne špecifikácie bezpečnosti, plán dohľadu nad liekmi alebo na činnosti zamerané na minimalizáciu rizika
- Ak sa v rámci 60 dní dosiahne dôležitý medzník (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika)
- Na žiadosť EMEA

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Tarceva 25 mg filmom obalené tablety
Erlotinib

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 25 mg erlotinibu (vo forme hydrochloridu erlotinibu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy. Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/05/311/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

tarceva 25 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

1. NÁZOV LIEKU

Tarceva 25 mg filmom obalené tablety
Erlotinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Roche Registration Ltd.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Tarceva 100 mg filmom obalené tablety
Erlotinib

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 100 mg erlotinibu (vo forme hydrochloridu erlotinibu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy. Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/05/311/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

tarceva 100 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

1. NÁZOV LIEKU

Tarceva 100 mg filmom obalené tablety
Erlotinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Roche Registration Ltd.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Tarceva 150 mg filmom obalené tablety
Erlotinib

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 150 mg erlotinibu (vo forme hydrochloridu erlotinibu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy. Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/05/311/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

tarceva 150 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

1. NÁZOV LIEKU

Tarceva 150 mg filmom obalené tablety
Erlotinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Roche Registration Ltd.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Tarceva 25 mg filmom obalené tablety
Tarceva 100 mg filmom obalené tablety
Tarceva 150 mg filmom obalené tablety
Erlotinib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný iba Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Tarceva a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete Tarcevu
3. Ako užívať Tarcevu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tarcevu
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE TARCEVA A NA ČO SA POUŽÍVA

Tarceva je liek, ktorý sa používa na liečbu rakoviny. Bráni účinku proteínu, ktorý sa nazýva receptor epidermálneho rastového faktora. Tento proteín sa podieľa na raste a šírení rakovinových buniek.

Tento liek Vám môže predpísať lekár, ak máte pokročilé štádium nemalobunkového karcinómu pľúc. Môže ho predpísať, ak Vaše ochorenie po úvodnej chemoterapii zostalo do značnej miery nezmenené alebo ak sa ochorenie nepodarilo zastaviť pomocou predchádzajúcej chemoterapie.

Tento liek Vám môže predpísať lekár tiež v kombinácii s iným liekom nazývaným gemcitabín, ak máte metastatické štádium karcinómu pankreasu.

2. SKÔR AKO UŽIJETE TARCEVU

Neužívajte Tarcevu:

- ak ste alergický (precitlivený) na erlotinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Tarcevy.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Tarcevy:

- ak užívate iné lieky, ktoré môžu zvyšovať alebo znižovať množstvo erlotinibu v krvi (napríklad fungicídne látky ako ketokonazol, inhibítory proteáz, erytromycín, klaritromycín, fenytoín, karbamazepín, barbituráty, rifampicín, ciprofloxacín, omeprazol, ranitidín alebo ľubovník bodkovaný). V niektorých prípadoch môžu tieto lieky znižovať účinnosť alebo zvyšovať nežiaduce účinky Tarcevy a Váš lekár možno bude musieť upraviť Vašu liečbu. Počas liečby Tarcevou, sa má Váš lekár vyhnúť uvedeným liekom.
- ak užívate lieky na riedenie krvi (napríklad warfarín alebo iné deriváty kumarínu), pretože Tarceva môže zvyšovať riziko krvácania a Váš lekár Vám bude musieť pravidelne kontrolovať krvné testy.

Pozri tiež nižšie „Užívanie iných liekov“.

Informujte svojho lekára:

- ak máte náhly problém s dýchaním spojený s kašľom alebo horúčkou. Váš lekár Vám môže predpísať inú liečbu a liečbu Tarcevou ukončiť;
- ak máte hnačku, môže byť potrebná liečba hnačky (napríklad loperamid);
- ihneď, ak máte vážnu alebo pretrvávajúcu hnačku, nevoľnosti, stratu chuti do jedla alebo vraciate, pretože lekár môže liečbu Tarcevou prerušiť a môže byť potrebná liečba v nemocnici.
- ak máte silnú bolesť v bruchu, rozsiahlu tvorbu pľuzgierov alebo odlupovanie kože alebo akútne alebo zhoršené problémy s očami (napríklad bolesť oka). Váš lekár môže liečbu prerušiť alebo ukončiť.

Pozri tiež časť 4 „Možné vedľajšie účinky“.

Nie je známe, či má Tarceva iný účinok, ak Vaša pečeň alebo obličky nepracujú správne. Pri závažných ochoreniach pečene alebo obličiek sa liečba týmto liekom neodporúča.

Ak trpíte poruchou glukuronidácie, ako je napríklad Gilbertov syndróm, musí Váš lekár pri liečbe postupovať so zvýšenou opatrnosťou.

Ak ste liečený Tarcevou a ak fajčíte, mali by ste prestať fajčiť, pretože v dôsledku fajčenia môže dôjsť k zníženiu množstva lieku v krvi.

Užívanie iných liekov:

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Užívanie Tarcevy s jedlom a nápojmi:

Neužívajte Tarcevu s jedlom.

Deti a dospelí

U pacientov mladších ako 18 rokov sa neskúmali účinky Tarcevy. Tento liek sa neodporúča podávať deťom a dospelým.

Tehotenstvo a dojčenie

Počas liečby Tarcevou sa snažte vyhnúť otehotneniu. Ak ste žena v plodnom veku, užívajte účinnú antikoncepciu počas liečby a aspoň 2 týždne po užití poslednej tablety.

Ak počas liečby Tarcevou otehotniete, ihneď informujte svojho lekára, ktorý rozhodne, či sa v liečbe má pokračovať.

Pred užívaním akéhokoľvek lieku sa poraďte so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Pri liečbe Tarcevou nedojčíte.

Vedenie vozidla a obsluha strojov:

U Tarcevy sa neskúmal účinok na schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje, ale ovplyvnenie týchto schopností je veľmi nepravdepodobné.

Dôležitá informácia o niektorých zložkách Tarcevy:

Tarceva obsahuje cukor, ktorý sa nazýva monohydrát laktózy. Ak Vám lekár povedal, že trpíte neznášanlivosťou na niektoré cukry, skôr ako užijete Tarcevu, kontaktujte Vášho lekára.

3. AKO UŽÍVAŤ TARCEVU

Vždy užívajte Tarcevu presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Tablety sa majú užívať najmenej jednu hodinu pred jedlom alebo dve hodiny po jedle.

Zvyčajná dávka je jedna tableta Tarcevy 150 mg každý deň, ak máte nemalobunkový karcinóm pľúc. Zvyčajná dávka je jedna tableta Tarcevy 100 mg každý deň, ak máte metastatický karcinóm pankreasu. Tarceva sa užíva v kombinácii s liečbou s gemcitabínom.

Lekár Vám môže upravovať dávku postupne po 50 mg. Pre rôzne dávkovacie režimy sa Tarceva dodáva v silách 25 mg, 100 mg alebo 150 mg.

Ak ste užili viac Tarcevy ako ste mali:

Ihneď sa spojte so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Môžu sa u vás prejaviť silnejšie vedľajšie účinky a Váš lekár môže liečbu prerušiť.

Ak ste zabudli užiť Tarcevu:

Ak ste zabudli užiť jednu alebo viac dávok Tarcevy, čo najskôr sa spojte so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Neužívajte dvojitú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Tarcevu:

Je dôležité užívať Tarcevu každý deň tak dlho ako Vám predpísal lekár. Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEĎAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj Tarceva môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Veľmi častými vedľajšími účinkami (výskyt u viac ako 1 z 10 pacientov) sú vyrážka a hnačka, tiež svrbenie, suchá koža, vypadávanie vlasov, podráždenie oka následkom konjunktivitídy/keratokonjunktivitídy, strata chuti, úbytok hmotnosti, nevoľnosť, vracanie, podráždenie úst, bolesť žalúdka, tráviace ťažkosti, plynatosť, únava, horúčka, zimnica, ťažkosti pri dýchaní, kašeľ, infekcia, bolesť hlavy, zmena citlivosti pokožky alebo znížená citlivosť v končatinách, depresia a abnormálne hodnoty krvných testov pre funkciu pečene. V zriedkavých prípadoch (menej ako u jedného pacienta z 1 000) sa pozorovalo zlyhanie pečene. Ak krvné testy preukážu závažné zmeny pečenejších funkcií, Váš lekár môže liečbu prerušiť. Pretrvávajúca alebo závažná hnačka môže viesť k zníženiu hladiny draslíka v krvi a k poškodeniu funkcie obličiek, zvlášť ak dostávate v tom istom čase ďalšiu chemoterapeutickú liečbu. Ak máte závažnejšiu alebo pretrvávajúcu hnačku ihneď sa spojte so svojím lekárom, pretože môžete potrebovať liečbu v nemocnici.

Vyrážka sa môže objaviť alebo zhoršiť v oblastiach, ktoré sú vystavené slnku. Ak ste vystavený slnku, odporúča sa ochranné oblečenie a/alebo použitie krémov chrániacich pred slnkom (s obsahom minerálov).

K častým vedľajším účinkom (výskyt u menej ako 1 z 10 pacientov) patrí krvácanie do žalúdka alebo čriev a krvácanie z nosa, a podráždenie oka následkom keratitídy.

Ak sa u Vás objaví ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, spojte sa čo najskôr s Vaším lekárom. V niektorých prípadoch Vám lekár môže znížiť dávku Tarcevy alebo prerušiť liečbu.

K menej častým závažným vedľajším účinkom (výskyt u menej ako 1 zo 100 pacientov) patrí zriedkavá forma podráždenia pľúc, ktorá sa nazýva intersticiálna pľúcna choroba. Toto ochorenie môže tiež súvisieť so zhoršovaním vášho vlastného zdravotného stavu a v niektorých prípadoch môže mať fatálne následky. Ak sa u Vás objavia príznaky ako **náhle** ťažkosti pri dýchaní spojené s kašľom alebo horúčkou, **ihneď vyhľadajte lekára**, pretože by sa mohlo jednáť o toto ochorenie. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby Tarcevou.

Pozorovali sa zmeny vlasov a nechťov. Tieto prípady väčšinou neboli závažné. Zahŕňali zápalové reakcie okolo nechťov na rukách (často), nadmerné ochľpenie tela a tváre mužského typu rozloženia (menej často), zmeny mihalníc a obočia (menej často), a lámavosť a strata nechťov (menej často).

Menej často (výskyt u menej ako 1 zo 100 pacientov) boli zaznamenané gastrointestinálne perforácie. Povedzte Vašmu lekárovi, ak máte silnú bolesť v bruchu. Tiež povedzte, ak ste mali v minulosti žalúdočné vredy alebo divertikulózu ((črevné vydutiny), pretože to môže zvýšiť toto riziko.

Nasledujúce vedľajšie účinky sa pozorovali veľmi zriedkavo (u menej ako 1 z 10 000 pacientov):
prípady zvrdenia alebo prederavenia rohovky, tvorba pľuzgierov alebo odlupovanie kože (prípomínajúce Stevenson-Johnsonov syndróm).

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ TARCEVU

Uchovávajúte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Tarcevu po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a na škatuli po expirácii (EXP). Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Tarceva obsahuje

- **Liečivo** Tarcevy je erlotinib. Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg, 100 mg alebo 150 mg erlotinibu (vo forme hydrochloridu erlotinibu) podľa sily lieku.
- **Ďalšie zložky** sú:
Jadro tablety: monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, glykolát sodného škrobu typu A, natriumlaurylsulfát, magnéziumstearát.
Obal tablety: hypromelóza, hydroxypropylcelulóza, oxid titaničitý, makrogol.
Tlačiarenská farba:
Tarceva 25 mg: šelak, žltý oxid železitý
Tarceva 100 mg: šelak, žltý oxid železitý, čierny oxid železitý, oxid titaničitý
Tarceva 150 mg: šelak, červený oxid železitý

Ako vyzerá Tarceva a obsah balenia

Tarceva 25 mg sa dodáva vo forme bielej až žltkastej, okrúhlej, filmom obalenej tablety s vytlačeným nápisom „Tarceva 25“ a logom hnedožltej farby na jednej strane a dodáva sa v baleniach obsahujúcich 30 tabliet.

Tarceva 100 mg sa dodáva vo forme bielej až žltkastej, okrúhlej, filmom obalenej tablety s vytlačeným nápisom „Tarceva 100“ a logom šedej farby na jednej strane a dodáva sa v baleniach obsahujúcich 30 tabliet.

Tarceva 150 mg sa dodáva vo forme bielej až žltkastej, okrúhlej, filmom obalenej tablety s vytlačeným nápisom „Tarceva 150“ a logom hnedej farby na jednej strane a dodáva sa v baleniach obsahujúcich 30 tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte prosím miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 7 039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Táto písomná informácia pre používateľ'ov bola naposledy schválená v{MM/RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.