

DODATEK I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tarceva 25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Tarceva 25 mg

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg erlotiniba (v obliki erlotinibijevega klorida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele do rumenkaste, okrogle, bikonveksne tablete z rjavo rumenim napisom "Tarceva 25" in logom na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nedrobnocelični rak pljuč:

Zdravilo Tarceva je indicirano za samostojno vzdrževalno zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč s stabilno boleznijo po 4 ciklih standardne kemoterapije na osnovi platine v prvi liniji zdravljenja.

Zdravilo Tarceva je indicirano tudi za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč po neuspehu vsaj ene predhodne kemoterapije.

Pri predpisovanju zdravila Tarceva je treba upoštevati dejavnike, povezane s podaljšanim preživetjem.

Koristnega vpliva na podaljšanje preživetja ali drugih klinično pomembnih učinkov zdravljenja niso dokazali pri bolnikih z EGFR-negativnimi tumorji (glejte poglavje 5.1).

Rak trebušne slinavke:

Zdravilo Tarceva je v kombinaciji z gemcitabinom indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim rakom trebušne slinavke.

Pri predpisovanju zdravila Tarceva je treba upoštevati dejavnike, povezane s podaljšanim preživetjem (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Koristnega vpliva na podaljšanje preživetja niso dokazali za bolnike z lokalno napredovalo boleznijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Tarceva mora nadzorovati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju raka.

Nedrobnocelični rak pljuč

Priporočeni dnevni odmerek zdravila Tarceva je 150 mg, ki ga vzamemo najmanj eno uro pred zaužitjem hrane ali dve uri po tem.

Rak trebušne slinavke

Priporočeni dnevni odmerek zdravila Tarceva je 100 mg, ki ga vzamemo najmanj eno uro pred zaužitjem hrane ali dve uri po tem, v kombinaciji z gemcitabinom (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za gemcitabin, indikacija rak trebušne slinavke).

Pri bolnikih, pri katerih se kožni izpuščaj v prvih 4 do 8 tednih zdravljenja ne pojavi, je treba ponovno pretehtati nadaljnje zdravljenje z zdravilom Tarceva (glejte poglavje 5.1).

Kadar je potrebno odmerek prilagoditi, ga zmanjšujemo v korakih po 50 mg (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Tarceva je na voljo v jakostih 25 mg, 100 mg in 150 mg.

Pri sočasnem jemanju substratov in modulatorjev CYP3A4 bo morda potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.5).

Jetrna okvara: erlotinib se izloča z jetrno presnovo in žolčem. Čeprav je bila izpostavljenost erlotinibu pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro (7–9 točk po Child-Pughovi lestvici) in bolnikih z ustreznim delovanjem jeter podobna, je pri dajanju zdravila Tarceva bolnikom z jetrno okvaro potrebna previdnost. Če se pojavijo hudi neželeni učinki pride v poštev zmanjšanje odmerka ali prekinitev zdravljenja z zdravilom Tarceva. Varnosti in učinkovitosti erlotiniba pri bolnikih s hudo jetrno disfunkcijo (AST/SGOT in ALT/SGPT > petkratna zgornja meja normalne vrednosti) niso proučevali. Uporaba zdravila Tarceva pri bolnikih s hudo jetrno disfunkcijo ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara: varnosti in učinkovitosti erlotiniba pri bolnikih z ledvično okvaro (koncentracija kreatinina v serumu > 1,5-kratna zgornji referenčni vrednosti) niso proučevali. Na osnovi farmakokinetičnih podatkov prilagajanje odmerkov pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Uporaba zdravila Tarceva pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ni priporočljiva.

Uporaba pri otrocih: varnosti in učinkovitosti erlotiniba pri bolnikih, mlajših od 18 let, niso proučevali. Uporaba zdravila Tarceva pri otrocih ni priporočljiva.

Kadilci: pokazalo se je, da kajenje cigaret zmanjša izpostavljenost erlotinibu za 50 do 60 %. Največji odmerek zdravila Tarceva, ki so ga bolniki z nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki so med zdravljenjem kadili, še prenašali, je bil 300 mg. Učinkovitost in dolgoročna varnost odmerkov, večjih od priporočenih začetnih odmerkov, pri bolnikih, ki nadaljujejo s kajenjem, ni dokazana (glejte poglavji 4.5 in 5.2). Zato je treba bolnikom kadilcem svetovati, naj prenehajo kaditi, saj so plazemske koncentracije erlotiniba pri kadilcih manjše kot pri nekadilcih.

4.3 Kontraindikacije

Huda preobčutljivost za erlotinib ali katero koli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Močni induktorji CYP3A4 lahko zmanjšajo učinkovitost erlotiniba, močni zaviralci CYP3A4 pa lahko povečajo toksičnost. Sočasnemu zdravljenju s temi zdravili se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5). Bolnikom, ki kadijo, je treba svetovati, naj prenehajo kaditi, saj so plazemske koncentracije erlotiniba pri kadilcih zmanjšane v primerjavi s plazemskimi koncentracijami pri nekadilcih. Verjetno je, da je velikost zmanjšanja klinično pomembna (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki so zdravilo Tarceva prejeli za zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč, raka trebušne slinavke ali drugih napredovalih solidnih tumorjev, so občasno poročali o dogodkih, podobnih intersticijski pljučni bolezni, vključno s smrtnimi primeri. V ključni študiji BR.21 pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč je bila incidenca intersticijske pljučne bolezni (0,8 %) enaka v skupini, ki je prejela placebo, in v skupini, ki je prejela zdravilo Tarceva. V študiji pri bolnikih z rakom trebušne slinavke, v kombinaciji z gemcitabinom, je bila incidenca dogodkov, podobnih intersticijski pljučni bolezni, 2,5 % v skupini, ki je prejela zdravilo Tarceva in gemcitabin, v primerjavi z 0,4 % v skupini, ki je prejela placebo in gemcitabin. Celokupna incidenca je bila pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Tarceva v vseh študijah (vključno z nekontroliranimi študijami in

študijami s sočasno kemoterapijo) približno 0,6-% v primerjavi z 0,2-% pri bolnikih, ki so jemali placebo. Diagnoze, o katerih so poročali pri bolnikih, pri katerih je obstajal sum na dogodke, povezane z intersticijsko pljučno boleznijo, so vključevale pneumonitis, radiacijski pneumonitis, preobčutljivostni pneumonitis, intersticijsko pljučnico, intersticijsko pljučno bolezen, obliterativni bronhiolitis, pljučno fibrozo, akutni respiratorni distresni sindrom (ARDS), alveolitis in infiltracijo pljuč. Simptomi so se pojavili od nekaj dni do več mesecev po začetku zdravljenja z zdravilom Tarceva. Pogosto so bili prisotni tudi dejavniki, ki lahko pripomorejo k nastanku teh bolezni, kot so sočasna ali predhodna kemoterapija, predhodna radioterapija, predhodno obstoječa parenhimska pljučna bolezen, metastatska pljučna bolezen ali pljučne okužbe.

Pri bolnikih, pri katerih se akutno pojavijo novi in/ali poslabšajo nepojasneni pljučni simptomi, kot so dispneja, kašelj in zvišana telesna temperatura, je zdravljenje z zdravilom Tarceva treba prekiniti, dokler ni znana diagnoza. Bolnike, ki se sočasno zdravijo z erlotinibom in gemcitabinom, je treba skrbno spremljati zaradi možnosti pojava toksičnosti, podobni intersticijski pljučni bolezni. Če je ugotovljena intersticijska pljučna bolezen, zdravilo Tarceva ukinemo in uvedemo ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Pri približno 50 % bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Tarceva, se je pojavila driska. Zmerno do hudo drisko zdravimo z npr. loperamidom. V nekaterih primerih bo morda potrebno zmanjšanje odmerka. V kliničnih študijah so odmerke zmanjševali v korakih po 50 mg. Zmanjševanja odmerkov po 25 mg niso proučili. V primeru hude ali dolgotrajne driske, navzeje, anoreksije ali bruhanja, povezanih z dehidracijo, je zdravljenje z zdravilom Tarceva treba prekiniti in dehidracijo ustrezno zdraviti (glejte poglavje 4.8). O hipokaliemiji in ledvični odpovedi (vključno s smrtnimi primeri) so poročali redko. V nekaterih primerih je bila vzrok huda dehidracija zaradi driske, bruhanja in/ali anoreksije, pri drugih pa je k nastanku pripomogla sočasno prejeta kemoterapija. Posebno pri bolnikih z dejavniki tveganja (sočasno jemanje drugih zdravil, simptomi, bolezni ali drugi dejavniki, vključno z visoko starostjo) moramo, če je driska huda ali dolgotrajna oziroma vodi v dehidracijo, zdravljenje z zdravilom Tarceva prekiniti in bolnikom zagotoviti intenzivno intravensko rehidracijo. Dodatno je treba pri bolnikih s prisotnim tveganjem za razvoj dehidracije spremljati ledvično delovanje in serumske elektrolite, vključno s kalijem.

Pri uporabi zdravila Tarceva so poročali o redkih primerih jetrne odpovedi (vključno s smrtnimi). K njenemu nastanku je lahko pripomogla predhodno obstoječa jetrna bolezen ali sočasno jemanje hepatotoksičnih zdravil. Pri teh bolnikih je treba zato premisliti o rednem spremljanju jetrnega delovanja. Dajanje zdravila Tarceva je treba prekiniti, če so spremembe jetrnega delovanja hude (glejte poglavje 4.8). Uporaba zdravila Tarceva pri bolnikih s hudo jetrno disfunkcijo ni priporočljiva.

Bolniki, ki prejemajo zdravilo Tarceva, imajo večje tveganje za razvoj perforacij v prebavilih, ki so jih opazili občasno. Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki zavirajo angiogenezo, kortikosteroide, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) in/ali kemoterapijo na osnovi taksanov, ali so v preteklosti imeli peptični ulkus ali divertikularna bolezen, je tveganje večje. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi perforacija v prebavilih, je treba zdravljenje z zdravilom Tarceva dokončno ukiniti (glejte poglavje 4.8).

Poročali so o primerih kožnih bolezni z mehurji in luščenjem kože, vključno z zelo redkimi primeri, ki so nakazovali na Stevens-Johnsonov sindrom/toksično epidermalno nekrolizo in so bili v nekaterih primerih smrtni (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje z zdravilom Tarceva je treba prekiniti ali ukiniti, če se pri bolniku pojavijo hude oblike mehurjev ali luščenja kože.

Med uporabo zdravila Tarceva so zelo redko poročali o primerih perforacije ali ulceracije roženice. Med zdravljenjem z zdravilom Tarceva so opazili druge očesne bolezni, vključno z nenormalno rastjo trepalnic, suhim keratokonjunktivitisom ali keratitisom, ki so prav tako dejavniki tveganja za perforacijo/ulceracijo roženice. Zdravljenje z zdravilom Tarceva je treba prekiniti ali ukiniti, če se pri bolnikih pojavijo akutne očesne bolezni, kot je bolečina v očeh, ali se le-te poslabšajo (glejte poglavje 4.8).

Tablete vsebujejo laktozo in jih ne smemo dajati bolnikom z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze.

Za erlotinib je značilno zmanjšanje topnosti pri pH nad 5. Zdravila, ki spremenijo pH v zgornjem delu prebavil, kot so zaviralci protonske črpalke, H₂ antagonisti in antacidi, lahko spremenijo topnost erlotiniba in posledično njegovo biološko uporabnost. Ni verjetno, da bi povečanje odmerka zdravila Tarceva ob sočasnem dajanju takih zdravil odtehtalo zmanjšano izpostavljenost. Kombinaciji erlotiniba in zaviralcev protonske črpalke se je treba izogibati. Učinki sočasnega dajanja erlotiniba in H₂ antagonistov ali antacidov niso znani, vendar je zmanjšana biološka uporabnost verjetna. Zato se je treba sočasnemu dajanju teh kombinacij izogibati (glejte poglavje 4.5). Če menimo, da je uporaba antacidov med zdravljenjem z zdravilom Tarceva potrebna, jih je treba jemati najmanj 4 ure pred ali 2 uri po dnevnem odmerku zdravila Tarceva.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Erlotinib je močan zaviralec CYP1A1, srednje močan zaviralec CYP3A4 in CYP2C8, kot tudi močan zaviralec glukuronidacije z UGT1A1 *in vitro*.

Fiziološki pomen močne inhibicije CYP1A1 ni znan, saj se v človeških tkivih CYP1A1 izraža v zelo majhni meri.

Ko so erlotinib dajali skupaj s ciprofloksacinom, srednje močnim zaviralcem CYP1A2, se je izpostavljenost erlotinibu [AUC] značilno povečala za 39 %, sprememba maksimalne koncentracije (C_{max}) pa ni bila statistično značilna. Podobno se je izpostavljenost aktivnemu presnovku [AUC] povečala za približno 60 %, C_{max} pa za 48 %. Klinični pomen tega povečanja ni znan. Pri kombinaciji ciprofloksacina ali močnega zaviralca CYP1A2 (npr. fluvoksamina) z erlotinibom je potrebna previdnost. V primeru pojava neželenih dogodkov, povezanih z erlotinibom, lahko odmerek erlotiniba zmanjšamo.

Predhodno ali sočasno zdravljenje z zdravilom Tarceva ni spremenilo očistka prototipov substratov CYP3A4, midazolama in eritromicina, vendar pa je do 24 % zmanjšalo peroralno biološko uporabnost midazolama. V drugi klinični študiji erlotinib ni vplival na farmakokinetiko paklitaksela, substrata CYP3A4/2C8, ki so ga jemali sočasno. Pomemben vpliv na očistek drugih substratov CYP3A4 zato ni verjeten.

Inhibicija glukuronidacije lahko povzroči interakcije z zdravili, ki so substrati UGT1A1 in se izločajo samo po tej poti. Bolniki z majhnim izražanjem UGT1A1 ali genetskimi motnjami glukuronidacije (npr. Gilbertova bolezen) imajo lahko povečane koncentracije bilirubina v serumu in jih je treba zdraviti pazljivo.

Erlotinib se pri ljudeh presnavlja v jetrih z jetrnimi citokromi, primarno s CYP3A4 in v manjši meri s CYP1A2. Presnova erlotiniba zunaj jeter poteka s CYP3A4 v črevesju, CYP1A1 v pljučih in CYP1B1 v tumorskih tkivih ter lahko prispeva k presnovnemu očistku erlotiniba. Z zdravilnimi učinkovinami, ki se presnavljajo s temi encimi, jih zavirajo ali pa so njihovi induktorji, lahko pride do interakcij.

Močni zaviralci aktivnosti CYP3A4 zmanjšajo presnovo erlotiniba in zvečajo koncentracije erlotiniba v plazmi. V klinični študiji je sočasna uporaba erlotiniba in močnega zaviralca CYP3A4, ketokonazol (200 mg peroralno dvakrat na dan 5 dni), povzročila povečano izpostavljenost erlotinibu (86 % AUC in 69 % C_{max}). Pri sočasnem jemanju erlotiniba in močnih zaviralcev CYP3A4, kot so azolni antimikotiki (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol), zaviralci proteaz, eritromicin ali klaritromicin, je zato potrebna previdnost. Če je treba, odmerek erlotiniba zmanjšamo, še posebno pri pojavu toksičnosti.

Močni spodbujevalci aktivnosti CYP3A4 zvečajo presnovo erlotiniba in pomembno zmanjšajo plazemske koncentracije erlotiniba. V klinični študiji je sočasna uporaba erlotiniba in močnega induktorja CYP3A4, rifampicina (600 mg peroralno enkrat na dan 7 dni), povzročila 69-% zmanjšanje

mediane AUC erlotiniba. Po sočasnem dajanju rifampicina z enim 450-mg odmerkom zdravila Tarceva je povprečna izpostavljenost erlotinibu (AUC) znašala 57,5 % njene vrednosti po enem 150-mg odmerku zdravila Tarceva brez sočasnega zdravljenja z rifampicinom. Sočasnemu dajanju zdravila Tarceva in induktorjev CYP3A4 se je zato treba izogibati. Pri bolnikih, ki potrebujejo sočasno zdravljenje z zdravilom Tarceva in močnim induktorjem CYP3A4, kot je rifampicin, je treba premisliti o povečanju odmerka do 300 mg ob skrbnem spremljanju njihove varnosti (vključno z ledvičnim in jetrnim delovanjem ter serumskimi elektroliti). Če bolnik ta odmerek dobro prenaša več kot 2 tedna, pride v poštev nadaljnje povečanje odmerka na 450 mg ob skrbnem spremljanju varnosti. Zmanjšana izpostavljenost se lahko pojavi tudi z drugimi induktorji, kot so fenitoin, karbamazepin, barbiturati ali šentjanževka (*Hypericum perforatum*). Če te zdravilne učinkovine kombiniramo z erlotinibom, je potrebna previdnost. Kadar je mogoče, je treba razmisliti tudi o drugih načinih zdravljenja, ki ne vključujejo močnega spodbujanja aktivnosti CYP3A4.

V kliničnih študijah so poročali tudi o povišanih internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) in krvavitvah, vključno z gastrointestinalnimi, kar je bilo v nekaterih primerih povezano s sočasnim jemanjem varfarina (glejte poglavje 4.8), v nekaterih pa s sočasnim jemanjem nesteroidnih protivnetnih zdravil. Bolnikom, ki jemljejo varfarin ali druge kumarinske antikoagulate, je treba redno kontrolirati protrombinski čas ali INR.

Izsledki študije o farmakokinetičnih interakcijah so pokazali, da so bili po aplikaciji zdravila Tarceva pri kadilcih v primerjavi z nekadilci pomembno zmanjšane AUC_{∞} (2,8-krat), C_{max} (1,5-krat) in plazemske koncentracije po 24 urah (9-krat) (glejte poglavje 5.2). Zato je treba bolnikom kadilcem svetovati, naj kajenje opustijo čim prej pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tarceva, saj bodo sicer plazemske koncentracije zmanjšane. Kliničnega pomena zmanjšane izpostavljenosti niso formalno preiskovali, verjetno pa je klinično pomembna.

Erlotinib je substrat P-glikoproteina, prenašalca zdravilnih učinkovin. Sočasna uporaba zaviralcev Pgp, kot sta ciklosporin in verapamil, lahko vodi v spremenjeno porazdelitev in/ali spremenjeno izločanje erlotiniba. Posledice tega medsebojnega delovanja na npr. toksičnost za CZS niso znane. V takih primerih je potrebna previdnost.

Za erlotinib je značilno zmanjšanje topnosti pri pH nad 5. Zdravila, ki spremenijo pH v zgornjem delu prebavil, lahko spremenijo topnost erlotiniba in posledično njegovo biološko uporabnost. Sočasno dajanje erlotiniba z omeprazolom, zaviralcem protonske črpalke, je zmanjšalo izpostavljenost erlotinibu [AUC] za 46 % in maksimalno koncentracijo [C_{max}] za 61 %. Spremembe t_{max} ali razpolovnega časa ni bilo. Sočasno dajanje zdravila Tarceva in 300 mg ranitidina, antagonist receptorjev H₂, je zmanjšalo izpostavljenost erlotinibu [AUC] za 33 % in maksimalno koncentracijo [C_{max}] za 54 %. Ni verjetno, da bi povečanje odmerka zdravila Tarceva ob sočasnem dajanju takih zdravil odtehtalo zmanjšano izpostavljenost. Ko pa so zdravilo Tarceva dajali ločeno, to je 2 uri pred ali 10 ur po 150 mg ranitidina (ki so ga bolniki jemali dvakrat na dan), se je izpostavljenost erlotinibu [AUC] zmanjšala samo za 15 %, maksimalna koncentracija [C_{max}] pa samo za 17 %. Učinka antacidov na absorpcijo erlotiniba niso proučevali, vendar je ta lahko zmanjšana, kar vodi v nižje plazemske koncentracije. Kombinaciji erlotiniba in zaviralca protonske črpalke se je treba izogibati. Če menimo, da je uporaba antacidov med zdravljenjem z zdravilom Tarceva potrebna, jih je treba jemati najmanj 4 ure pred ali 2 uri po dnevnem odmerku zdravila Tarceva. Če razmišljamo o uporabi ranitidina, moramo zdravilo jemati ločeno: zdravilo Tarceva je treba vzeti najmanj 2 uri pred ali 10 ur po odmerku ranitidina.

V študiji faze Ib ni bilo pomembnih učinkov gemcitabina na farmakokinetiko erlotiniba, prav tako ni bilo pomembnih učinkov erlotiniba na farmakokinetiko gemcitabina.

Erlotinib poveča koncentracijo platine. V klinični študiji je sočasna uporaba erlotiniba s karboplatinom in paklitakselom povečala celokupno AUC_{0-48} platine za 10,6 %. Čeprav je razlika statistično značilna, je zaradi njene majhnosti ne štejemo za klinično pomembno. V klinični praksi lahko obstajajo drugi dejavniki, ki vodijo k večji izpostavljenosti karboplatinu, kot je npr. ledvična okvara. Pomembnih učinkov karboplatina ali paklitaksela na farmakokinetiko erlotiniba ni bilo.

Kapecitabin lahko poveča koncentracijo erlotiniba. Ko so erlotinib dajali v kombinaciji s kapecitabinom, je prišlo do statistično značilnega povečanja AUC in mejnega povečanja C_{max} erlotiniba v primerjavi z vrednostmi, ki so jih opazili v drugi študiji, kjer so erlotinib dajali samostojno. Pomembnih učinkov erlotiniba na farmakokinetiko kapecitabina ni bilo.

4.6 Nosečnost in dojenje

Ni podatkov o uporabi erlotiniba pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale določen vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj v času zdravljenja z zdravilom Tarceva ne zanosijo. Med zdravljenjem z zdravilom Tarceva in najmanj 2 tedna po zaključku zdravljenja je treba uporabljati zanesljive kontracepcijske metode. Pri nosečnicah se lahko zdravljenje nadaljuje le, če korist za mater upravičuje tveganje za plod.

Ni znano, ali se erlotinib izloča v materino mleko. Zaradi možnega škodljivega vpliva na otroka naj doječe matere med zdravljenjem z zdravilom Tarceva ne dojijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Erlotiniba ne povezujejo s poslabšanjem mentalnih sposobnosti.

4.8 Neželeni učinki

Nedrobnocelični rak pljuč (zdravilo Tarceva kot samostojno zdravljenje):

V randomizirani, dvojno slepi študiji (BR.21; zdravilo Tarceva v drugi liniji zdravljenja) sta bila najpogostejša neželena učinka, o katerih so poročali, kožni izpuščaj (75 %) in driska (54 %). Večina jih je bila glede na jakost stopnje 1/2 in je minila brez zdravljenja. Kožni izpuščaj stopnje 3/4 se je pojavil pri 9 % bolnikov, driska stopnje 3/4 pa pri 6 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Tarceva. Pri obeh primerih je bilo zdravljenje v študiji treba prekiniti pri 1 % bolnikov. Odmerek je bilo zaradi kožnega izpuščaja treba zmanjšati pri 6 % bolnikov, zaradi driske pa pri 1 % bolnikov. V študiji BR.21 je bila mediana časa do pojava kožnega izpuščaja 8 dni, do pojava driske pa 12 dni.

Na splošno se kožni izpuščaj kaže kot blag ali zmeren eritematozni in papulopustulozni izpuščaj, ki se lahko pojavi ali poslabša na delih, ki so izpostavljeni soncu. Za bolnike, ki so izpostavljeni soncu, je verjetno koristna uporaba zaščitnih oblačil in/ali zaščitne kreme (npr. na osnovi mineralov).

Neželeni dogodki, ki so se v ključni študiji BR.21 pojavili pogosteje (≥ 3 %) pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Tarceva, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in pri vsaj 10 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Tarceva, so povzeti po lestvici skupnih kriterijev toksičnosti Nacionalnega inštituta za raka (NCI-CTC) v preglednici 1.

Preglednica 1. Zelo pogosti neželeni učinki v študiji BR.21

	erlotinib n = 485			placebo n = 242		
	katera koli stopnja	3	4	katera koli stopnja	3	4
stopnja po lestvici NCI-CTC						
navedba po MedDRA	%	%	%	%	%	%
Skupno število bolnikov s katerim koli neželenim dogodkom	99	40	22	96	36	22
<i>Infekcijske in parazitske bolezni okužba*</i>	24	4	0	15	2	0

stopnja po lestvici NCI-CTC	erlotinib n = 485			placebo n = 242		
	katera koli stopnja	3	4	katera koli stopnja	3	4
navedba po MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>						
anoreksija	52	8	1	38	5	< 1
<i>Očesne bolezni</i>						
konjunktivitis	12	< 1	0	2	< 1	0
suhi keratokonjunktivitis	12	0	0	3	0	0
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>						
dispneja	41	17	11	35	15	11
kašelj	33	4	0	29	2	0
<i>Bolezni prebavil</i>						
driska**	54	6	< 1	18	< 1	0
navzeja	33	3	0	24	2	0
bruhanje	23	2	< 1	19	2	0
stomatitis	17	< 1	0	3	0	0
bolečina v trebuhu	11	2	< 1	7	1	< 1
<i>Bolezni kože in podkožja</i>						
kožni izpuščaj***	75	8	< 1	17	0	0
pruritus	13	< 1	0	5	0	0
suha koža	12	0	0	4	0	0
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>						
utrujenost	52	14	4	45	16	4

* Hude okužbe z nevtropenijo ali brez nje so vključevale pljučnico, sepso in celulitis.

** Lahko vodi v dehidracijo, hipokaliemijo in ledvično odpoved.

*** Kožni izpuščaj vključuje dermatitis podoben aknam.

V drugi dvojno slepi, randomizirani, s placebom primerjani študiji faze III, BO18192 (SATURN), so zdravilo Tarceva dajali kot vzdrževalno zdravljenje po kemoterapiji v prvi liniji. Študijo SATURN so izvedli pri 889 bolnikih z napredovalim, ponavljajočim se ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč po standardni kemoterapiji na osnovi platine v prvi liniji zdravljenja; novih varnostnih signalov niso ugotovili.

Najpogostejša neželena učinka, ki so ju opazili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tarceva v študiji BO18192, sta bila kožni izpuščaj (katerakoli stopnja 49 %) in driska (katerakoli stopnja 20 %). Večina neželenih učinkov je bila po resnosti stopnje 1/2 in jih ni bilo potrebno zdraviti. Kožni izpuščaj stopnje 3 se je pojavil pri 6 % bolnikov, driska stopnje 3 pa pri 2 % bolnikov. Kožnega izpuščaja in driske stopnje 4 niso opazili. Zdravljenje z zdravilom Tarceva so zaradi kožnega izpuščaja prekinili pri 1 % bolnikov, zaradi driske pa pri < 1 % bolnikov. Sprememba odmerka (prekinitvev ali zmanjšanje) je bila potrebna pri 8,3 % bolnikov zaradi kožnega izpuščaja in pri 3 % bolnikov zaradi driske.

Rak trebušne slinavke (zdravilo Tarceva v kombinaciji z gemcitabinom):

Najbolj pogosti neželeni učinki v ključni študiji PA.3 pri bolnikih z rakom trebušne slinavke, ki so prejeli zdravilo Tarceva 100 mg in gemcitabin, so bili utrujenost, kožni izpuščaj in driska. V skupini, ki je prejela zdravilo Tarceva in gemcitabin, so o kožnem izpuščaju in driski, obeh stopnje 3/4, poročali obkraj pri 5 % bolnikov. Mediana časa do pojava kožnega izpuščaja je bila 10 dni,

driske pa 15 dni. Zaradi kožnega izpuščaja in driske so odmerki zmanjšali pri 2 % bolnikov in zdravljenje prekinili pri manj kot 1 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Tarceva in gemcitabin.

Neželeni dogodki, ki so se v ključni študiji PA.3 pojavili pogosteje ($\geq 3\%$) pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tarceva 100 mg in gemcitabinom, kot v skupini, ki je prejela placebo in gemcitabin, in pri najmanj 10 % bolnikov v skupini, zdravljeni z zdravilom Tarceva 100 mg in gemcitabinom, so povzeti po lestvici skupnih kriterijev toksičnosti Nacionalnega inštituta za raka (NCI-CTC) v preglednici 2.

Preglednica 2. Zelo pogosti neželeni učinki v študiji PA.3 (100-mg kohorta)

stopnja po lestvici NCI-CTC	erlotinib n = 259			placebo n = 256		
	katera koli stopnja	3	4	katera koli stopnja	3	4
navedba po MedDRA	%	%	%	%	%	%
Skupno število bolnikov s katerim koli neželenim dogodkom	99	48	22	97	48	16
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i> okužba*	31	3	< 1	24	6	< 1
<i>Presnovne in prehranske motnje</i> zmanjšanje telesne mase	39	2	0	29	< 1	0
<i>Psihiatrične motnje</i> depresija	19	2	0	14	< 1	0
<i>Bolezni živčevja</i> glavobol	15	< 1	0	10	0	0
nevropatija	13	1	< 1	10	< 1	0
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i> kašelj	16	0	0	11	0	0
<i>Bolezni prebavil</i> driska**	48	5	< 1	36	2	0
stomatitis	22	< 1	0	12	0	0
dispepsija	17	< 1	0	13	< 1	0
flatulenca	13	0	0	9	< 1	0
<i>Bolezni kože in podkožja</i> kožni izpuščaj**	69	5	0	30	1	0
alopecija	14	0	0	11	0	0
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i> pireksija	36	3	0	30	4	0
utrujenost	73	14	2	70	13	2
okorelost	12	0	0	9	0	0

* Hude okužbe z nevtropenijo ali brez nje so vključevale pljučnico, sepsa in celulitis.

** Lahko vodi v dehidracijo, hipokaliemijo in ledvično odpoved.

*** Kožni izpuščaj vključuje dermatitis podoben aknam.

Drugi neželeni učinki:

Varnost zdravila Tarceva so vrednotili na osnovi podatkov pri več kot 1.200 bolnikih, ki so prejeli najmanj en 150-mg odmerek zdravila Tarceva kot samostojno zdravilo, in pri več kot 300 bolnikih, ki so prejeli zdravilo Tarceva 100 mg ali 150 mg v kombinaciji z gemcitabinom.

Neželeni učinki so navedeni po pogostnosti na naslednji način: zelo pogosti (> 1/10), pogosti (> 1/100, < 1/10), občasni (> 1/1.000, < 1/100), redki (> 1/10.000, < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000), vključno s posameznimi primeri.

Naslednje neželene učinke so opazili pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Tarceva kot samostojno zdravilo, in bolnikih, ki so prejeli zdravilo Tarceva skupaj s kemoterapijo.

Zelo pogosti neželeni učinki so navedeni v preglednicah 1 in 2, neželeni učinki drugih pogostnosti pa so povzeti spodaj.

Bolezni prebavil:

Pogosti: gastrointestinalne krvavitve. V kliničnih študijah so bile v nekaterih primerih povezane s sočasnim jemanjem varfarina (glejte poglavje 4.5), v nekaterih primerih pa s sočasnim jemanjem nesteroidnih protivnetnih zdravil.

Občasni: perforacije v prebavilih.

Bolezni kože in podkožja:

Pogosti: alopecija.

Pogosti (v PA.3): suha koža.

Pogosti: zanohtnica.

Občasni: poraščenost moškega tipa pri ženskah, spremembe obrvi, krhki nohti in odstopanje nohtov od kože.

Občasni: blage reakcije na koži, kot je hiperpigmentacija.

Zelo redki: primeri, ki so nakazovali na Stevens-Johnsonov sindrom/toksično epidermalno nekrolizo in so bili v nekaterih primerih smrtni.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

*Zelo pogosti (v PA.3),
pogosti (v BR.21):* nenormalnosti testov jetrne funkcije (vključno z zvišano alanin-aminotransferazo [ALT], aspartat-aminotransferazo [AST], bilirubinom). Večinoma so bile nepravilnosti blage do zmerne, prehodne narave ali povezane z jetrnimi metastazami.

Redki: Pri uporabi zdravila Tarceva so poročali o redkih primerih jetrne odpovedi (vključno s smrtnimi). K njenemu nastanku je lahko pripomogla predhodno obstoječa jetrna bolezen ali sočasno jemanje hepatotoksičnih zdravil (glejte poglavje 4.4).

Očesne bolezni:

Pogosti: keratitis.

Pogosti: konjunktivitis v študiji PA.3.

Občasni: spremembe trepalnic (vključno z vraščenimi trepalnicami, povečano rastjo in odebelitvijo trepalnic).

Zelo redki: ulceracije in perforacije roženice.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Pogosti: krvavitev iz nosu.

Občasni: resna intersticijska pljučna bolezen, vključno s smrtnimi primeri pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Tarceva za zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč ali drugih napredovalih solidnih tumorjev (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Zdrave osebe so dobro prenašale enkratne peroralne odmerke erlotiniba do 1.000 mg, bolniki z rakom pa do 1.600 mg. Zdrave osebe so ponavljajoče dajanje odmreka 200 mg dvakrat na dan slabo prenašale že po nekaj dneh jemanja. Na osnovi podatkov teh študij se lahko pri odmerkih, ki so večji od priporočenega, pojavijo resni neželeni dogodki, kot so driska, kožni izpuščaj in morebiti povečanje aktivnosti jetrnih aminotransferaz. V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba zdravilo Tarceva ukiniti in začeti s simptomatskim zdravljenjem.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, oznaka ATC: L01XE03.

Erlotinib je zaviralec tirozinske kinaze receptorja za epidermalni rastni dejavnik/humanega receptorja za epidermalni rastni dejavnik tipa 1 (EGFR, prav tako poznan kot HER1). Erlotinib močno zavira znotrajcelično fosforilacijo EGFR. EGFR se izraža na celični površini normalnih in rakavih celic. V nekliničnih modelih zaviranje fosfotirozina EGFR povzroči zastoj in/ali smrt celice.

Nedrobnocelični rak pljuč (zdravilo Tarceva kot samostojno zdravljenje):

Vzdrževalno zdravljenje po kemoterapiji v prvi liniji:

Učinkovitost in varnost zdravila Tarceva v vzdrževalnem zdravljenju po kemoterapiji v prvi liniji pri nedrobnoceličnem raku pljuč sta bili dokazani v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom primerjanem preskušanju (BO18192, SATURN). V študijo je bilo vključenih 889 bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč, pri katerih bolezen po 4 ciklih kemoterapije s kombinacijo dveh kemoterapevtikov na osnovi platine ni napredovala. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1 : 1 v skupino, ki je prejela 150 mg zdravila Tarceva, in v skupino, ki je prejela placebo, peroralno enkrat na dan, do napredovanja bolezni. Primarni cilj preskušanja je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS, progression-free survival) pri vseh bolnikih ter pri bolnikih z EGFR-pozitivnimi tumorji, določenimi po imunohistokemijski metodi. Izhodiščne demografske značilnosti bolnikov in značilnosti njihove bolezni so bile v obeh zdravljenih skupinah podobne. Bolniki, ki so imeli stanje zmogljivosti po ECOG višje od 1, ter tisti s hudimi ledvičnimi ali jetrnimi obolenji niso bili vključeni v študijo.

- Rezultati pri populaciji, ki so jo nameravali zdraviti (ITT, intent to treat):

V primarni analizi PFS pri vseh bolnikih (n = 889) je bilo razmerje ogroženosti (HR, hazard ratio) v skupini z zdravilom Tarceva v primerjavi s skupino s placebom 0,71 (95-% interval zaupanja; 0,62 do 0,82; p < 0,0001). Povprečno PFS je znašalo 22,4 tedna v skupini z zdravilom Tarceva v primerjavi s 16,0 tedna v skupini s placebom. Rezultate PFS je potrdil neodvisen pregled diagnostičnih posnetkov. Erlotinib v primerjavi s placebom ni kazal škodljivega vpliva na kakovost življenja.

V sočasno izvedeni primarni analizi PFS pri bolnikih z EGFR-pozitivnimi tumorji, določenimi po imunohistokemijski metodi (n = 621), je razmerje ogroženosti znašalo 0,69 (95-% interval zaupanja; 0,58 do 0,82; p < 0,0001). Povprečno PFS je znašalo 22,8 tedna v skupini z zdravilom Tarceva (od 0,1 do 78,9 tedna) v primerjavi s 16,2 tedna v skupini s placebom (od 0,1 do 88,1 tedna). Odstotek bolnikov brez napredovanja bolezni pri 6 mesecih je znašal 27 % v skupini z zdravilom Tarceva ter 16 % v skupini s placebom.

Pri sekundarnemu cilju, celokupnemu preživetju, je razmerje ogroženosti znašalo 0,81 (95-% interval zaupanja; 0,70 do 0,95; p = 0,0088). Mediana celokupnega preživetja je znašala 12,0 meseca v skupini z zdravilom Tarceva ter 11,0 meseca v skupini s placebom.

Največjo korist so opazili pri bolnikih z EGFR-aktivirajočimi mutacijami (n = 49; PFS HR = 0,10; 95-% interval zaupanja; 0,04 do 0,25; p < 0,0001). Pri bolnikih s tumorji z nemutiranim EGFR

(n = 388) je pri analizi PFS razmerje ogroženosti znašalo 0,78 (95-% interval zaupanja; 0,63 do 0,96; p = 0,0185), pri analizi celokupnega preživetja pa 0,77 (95-% interval zaupanja; 0,61 do 0,97; p = 0,0243).

- Bolniki s stabilno boleznijo po kemoterapiji:

Pri bolnikih s stabilno boleznijo (n = 487) je bilo pri analizi PFS razmerje ogroženosti 0,68 (95-% interval zaupanja; 0,56 do 0,83; p < 0,0001) (mediana 12,1 tedna v skupini z zdravilom Tarceva ter 11,3 tedna v skupini s placebom), pri analizi celokupnega preživetja pa je razmerje ogroženosti znašalo 0,72 (95-% interval zaupanja; 0,59 do 0,89; p = 0,0019) (mediana 11,9 meseca v skupini z zdravilom Tarceva ter 9,6 meseca v skupini s placebom).

Vpliv na celokupno preživetje so preiskovali v različnih podskupinah bolnikov s stabilno boleznijo, ki so prejeli zdravilo Tarceva. Med bolniki s skvamoznim karcinomom (HR = 0,67; 95-% interval zaupanja; 0,48 - 0,92) ter neskvamoznim karcinomom (HR = 0,76; 95-% interval zaupanja; 0,59 - 1,00) in med bolniki z EGFR-aktivirajočimi mutacijami (HR = 0,48; 95-% interval zaupanja; 0,14 - 1,62) ter tistih brez EGFR-aktivirajočih mutacij (HR = 0,65; 95-% interval zaupanja; 0,48 - 0,87) niso opazili večjih kvalitativnih razlik.

Zdravljenje po neuspehu vsaj ene predhodne kemoterapije:

Učinkovitost in varnost zdravila Tarceva v drugi/tretji liniji zdravljenja sta bili dokazani v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom primerjanem preskušanju (BR.21), ki je vključevalo 731 bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč po neuspehu vsaj ene predhodne kemoterapije. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 2 : 1 v skupino, ki je prejela 150 mg zdravila Tarceva, in v skupino, ki je prejela placebo peroralno enkrat na dan. Cilji preskušanja so bili celokupno preživetje (OS, overall survival), preživetje brez napredovanja bolezni (PFS, progression-free survival), odgovor na zdravljenje, trajanje odgovora, čas do poslabšanja simptomov, povezanih z rakom pljuč (kašelj, dispneja in bolečina) in varnost. Primarni cilj preskušanja je bilo preživetje.

Demografske značilnosti so bile med obema zdravljenima skupinama dobro uravnotežene. Približno dve tretjini bolnikov sta bili moškega spola, ena tretjina je imela pred začetkom zdravljenja splošno stanje zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 2, 9 % pa jih je imelo splošno stanje zmogljivosti po ECOG 3. Terapijo, ki je vključevala platino, je predhodno prejelo 93 % vseh bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo Tarceva, in 92 % vseh bolnikov, ki so prejeli placebo. Terapijo, ki je vključevala taksane, je predhodno prejelo 36 % bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo Tarceva, in 37 % vseh bolnikov v skupini, ki je prejela placebo.

Prilagojeno razmerje ogroženosti (HR, hazard ratio) za smrt v skupini, ki je jemala zdravilo Tarceva, je v primerjavi s placebo skupino znašalo 0,73 (95-% interval zaupanja; 0,60 do 0,87) (p = 0,001). Odstotek preživelih bolnikov je pri 12 mesecih v skupini, ki je jemala zdravilo Tarceva, znašal 31,2 %, v placebo skupini pa 21,5 %. Mediana celokupnega preživetja je bila v skupini, ki je jemala zdravilo Tarceva, 6,7 meseca (95-% interval zaupanja; 5,5 do 7,8 meseca), v primerjavi s 4,7 meseca v placebo skupini (95-% interval zaupanja; 4,1 do 6,3 meseca).

Učinek na celokupno preživetje so preiskovali v različnih podskupinah bolnikov. Učinek zdravila Tarceva na celokupno preživetje je bil podoben pri bolnikih z izhodišnim stanjem zmogljivosti (ECOG) 2–3 (HR = 0,77, interval zaupanja 0,6–1,0) ali 0–1 (HR = 0,73, interval zaupanja 0,6–0,9), bolnikih moškega spola (HR = 0,76, interval zaupanja 0,6–0,9) ali bolnicah (HR = 0,80, interval zaupanja 0,6–1,1), bolnikih, mlajših od 65 let (HR = 0,75, interval zaupanja 0,6–0,9) ali starejših bolnikih (HR = 0,79, interval zaupanja 0,6–1,0), bolnikih z enim predhodnim zdravljenjem (HR = 0,76, interval zaupanja 0,6–1,0) ali več kot enim predhodnim zdravljenjem (HR = 0,75, interval zaupanja 0,6–1,0), belcih (HR = 0,79, interval zaupanja 0,6–1,0) ali Azijcih (HR = 0,61, interval zaupanja 0,4–1,0), bolnikih z adenokarcinomom (HR = 0,71, interval zaupanja 0,6–0,9) ali skvamoznim karcinomom (HR = 0,67, interval zaupanja 0,5–0,9), toda ne pri bolnikih z drugimi histologijami (HR 1,04, interval zaupanja 0,7–1,5), bolnikih s stadijem bolezni ob diagnozi IV (HR = 0,92, interval zaupanja 0,7–1,2) ali stadijem bolezni ob diagnozi < IV (HR = 0,65, 0,5–0,8).

Bolnikom, ki niso nikoli kadili, je erlotinib veliko bolj koristil (HR preživetja = 0,42, interval zaupanja 0,28–0,64) kakor bolnikom, ki še kadijo ali so kadili (HR = 0,87, interval zaupanja 0,71–1,05).

Pri 45 % bolnikov z znanim statusom ekspresije EGFR, je bilo za bolnike z EGFR-pozitivnimi tumorji razmerje ogroženosti 0,68 (interval zaupanja 0,49–0,94), za bolnike z EGFR-negativnimi tumorji pa 0,93 (interval zaupanja 0,63–1,36); status ekspresije EGFR so določili z imunohistokemijo, z uporabo EGFR pharmDx kita. Kot EGFR-negativni so bili definirani tisti, pri katerih je bilo obarvanih manj kot 10 % tumorskih celic. Pri preostalih 55 % bolnikov z neznanim statusom ekspresije EGFR je bilo razmerje ogroženosti 0,77 (interval zaupanja 0,61–0,98).

Mediana preživetja brez napredovanja bolezni je bila v skupini, ki je jemala zdravilo Tarceva, 9,7 tedna (95-% interval zaupanja; 8,4 do 12,4 tedna), v primerjavi z 8 tedni v placebo skupini (95-% interval zaupanja; 7,9 do 8,1 tedna).

Objektivni odgovor na zdravljenje po kriterijih RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) je v skupini, ki je jemala zdravilo Tarceva, znašal 8,9 % (95-% interval zaupanja; 6,4 do 12,0). Prvih 330 bolnikov so ocenili centralno (odziv na zdravljenje 6,2 %); 401 bolnika pa so ocenili raziskovalci (odziv na zdravljenje 11,2 %).

Mediana trajanja odgovora je bila 34,3 tedna v razponu od 9,7 do 57,6+ tedna. Delež bolnikov, ki so dosegli popolni odgovor, delni odgovor ali stabilno bolezen, je znašal 44,0 % v skupini, ki je jemala zdravilo Tarceva in 27,5 % v skupini, ki je jemala placebo (p = 0,004).

Koristen vpliv zdravila Tarceva na podaljšanje preživetja so opazili tudi pri bolnikih, ki niso dosegli objektivnega odgovora na zdravljenje (po kriterijih RECIST). To je bilo dokazano z razmerjem ogroženosti za smrt 0,82 (95-% interval zaupanja; 0,68 do 0,99) pri bolnikih, pri katerih je bil najboljši odgovor stabilna bolezen ali napredovanje bolezni.

V primerjavi s placebom je zdravilo Tarceva signifikantno podaljšalo čas do poslabšanja simptomov kašlja, dispneje in bolečine.

Rak trebušne slinavke (zdravilo Tarceva v kombinaciji z gemcitabinom v študiji PA.3):

Učinkovitost in varnost zdravila Tarceva v kombinaciji z gemcitabinom za zdravljenje v prvi liniji so ocenjevali v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom primerjanem preskušanju pri bolnikih z lokalno napredovalim, neoperabilnim ali metastatskim rakom trebušne slinavke. Bolniki so bili randomizirani v skupino, ki je prejela zdravilo Tarceva, in v skupino, ki je prejela placebo enkrat na dan neprekinjeno ter gemcitabin intravensko (1.000 mg/m², cikel 1: na 1., 8., 15., 22., 29., 36. in 43. dan 8-tedenskega cikla; cikel 2 in nadaljnji cikli: 1., 8. in 15. dan 4-tedenskega cikla [odobreni odmerek in shema za rak trebušne slinavke, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za gemcitabin]). Zdravilo Tarceva ali placebo so bolniki jemali peroralno enkrat na dan do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Primarni cilj študije je bilo celokupno preživetje.

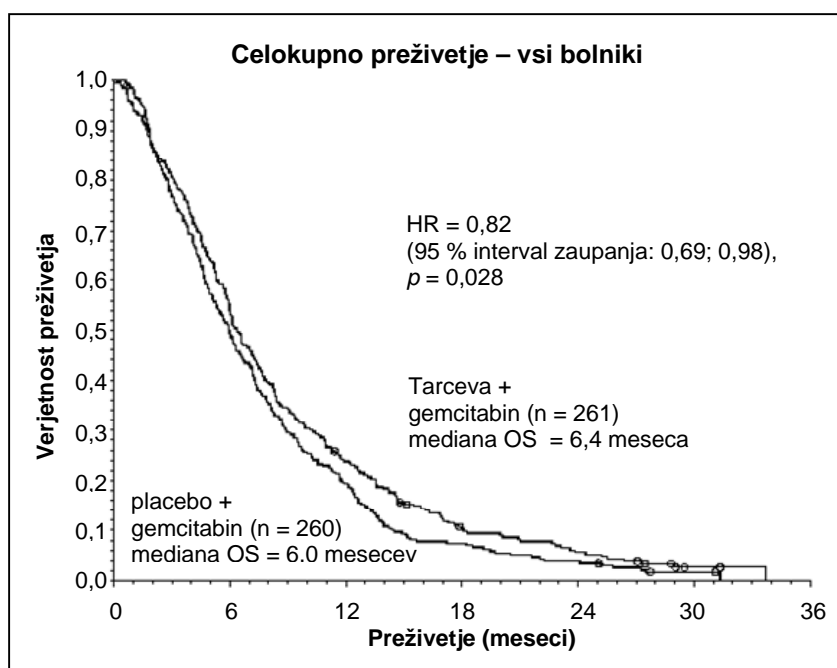
Izhodiščne demografske značilnosti bolnikov in značilnosti njihove bolezni so bile podobne v obeh zdravljenih skupinah, v skupini, ki je prejela zdravilo Tarceva 100 mg in gemcitabin, in skupini, ki je prejela placebo in gemcitabin, razen nekoliko višjega deleža žensk v skupini, ki je prejela erlotinib in gemcitabin, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo in gemcitabin:

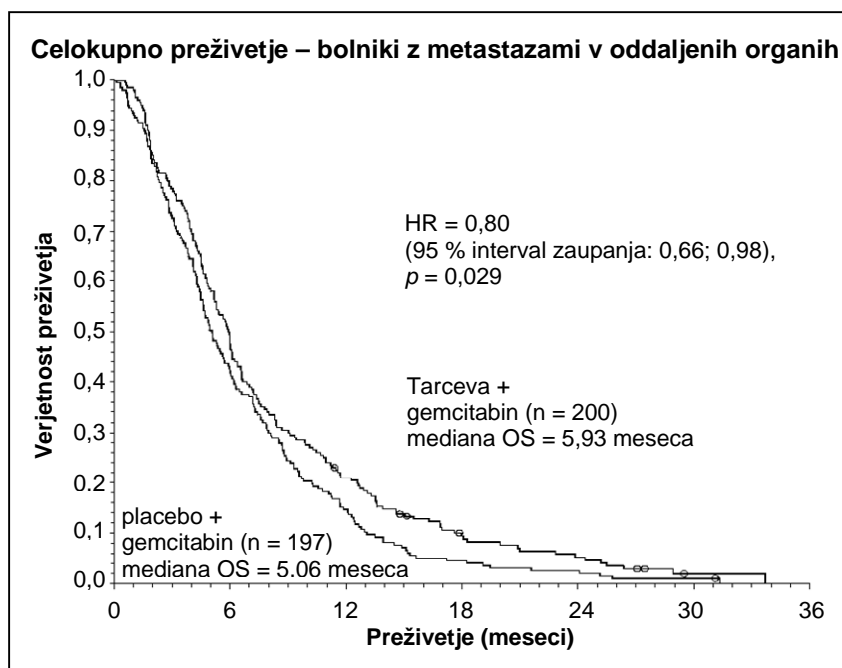
Pred začetkom zdravljenja	Tarceva	placebo
ženski spol	51 %	44 %
stanje zmogljivosti po ECOG 0 pred začetkom zdravljenja	31 %	32 %
stanje zmogljivosti po ECOG 1 pred začetkom zdravljenja	51 %	51 %
stanje zmogljivosti po ECOG 2 pred začetkom zdravljenja	17 %	17 %
metastatska bolezen pred začetkom zdravljenja	77 %	76 %

Preživetje so vrednotili v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti (ITT, intent to treat), na osnovi podatkov o preživetju, ki so jih dobili iz sledenja. Izsledki so prikazani v spodnji preglednici (izsledki

za skupini bolnikov z metastatsko in lokalno napredovalo boleznijo so iz eksploracijske analize podskupin).

Izid	Tarceva (meseči)	Placebo (meseči)	razlika (Δ) (meseči)	interval zaupanja Δ	HR	interval zaupanja HR	p-vrednost
celotna populacija							
mediana celokupnega preživetja	6,4	6,0	0,41	-0,54–1,64	0,82	0,69–0,98	0,028
povprečno celokupno preživetje	8,8	7,6	1,16	-0,05–2,34			
populacija z metastatsko boleznijo							
mediana celokupnega preživetja	5,9	5,1	0,87	-0,26–1,56	0,80	0,66–0,98	0,029
povprečno celokupno preživetje	8,1	6,7	1,43	0,17–2,66			
populacija z lokalno napredovalo boleznijo							
mediana celokupnega preživetja	8,5	8,2	0,36	-2,43–2,96	0,93	0,65–1,35	0,713
povprečno celokupno preživetje	10,7	10,5	0,19	-2,43–2,69			





V *post-hoc* analizi so ugotovili, da imajo lahko bolniki z ugodnim kliničnim stanjem pred začetkom zdravljenja (nizka jakost bolečine, dobra kakovost življenja in dobro stanje zmogljivosti) večjo korist od zdravljenja z zdravilom Tarceva. Največji vpliv na korist ima nizka vrednost jakosti bolečine.

V *post-hoc* analizi so bolniki, ki so se zdravili z zdravilom Tarceva in pri katerih se je pojavil kožni izpuščaj, imeli daljše celokupno preživetje v primerjavi z bolniki, pri katerih se izpuščaj ni pojavil (mediana celokupnega preživetja 7,2 meseca v primerjavi s 5 meseci, razmerje ogroženosti 0,61). Pri 90 % bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Tarceva, se je kožni izpuščaj pojavil v prvih 44 dneh. Mediana časa do pojava izpuščaja je bila 10 dni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija: po peroralnem zaužitju so maksimalne koncentracije erlotiniba v plazmi dosežene v približno 4 urah. Študija pri zdravih prostovoljcih je pokazala oceno absolutne biološke uporabnosti 59 %. Hrana lahko poveča izpostavljenost po peroralnem odmerku.

Porazdelitev: erlotinib ima srednji navidezni volumen porazdelitve 232 l in se porazdeljuje v tumorska tkiva pri ljudeh. V študiji štirih bolnikov (trije so imeli nedrobnocelični rak pljuč, eden pa rak grla), ki so prejeli zdravilo Tarceva v odmerku 150 mg enkrat na dan peroralno, so po kirurškem izrezu v vzorcih tumorjev na deveti dan zdravljenja koncentracije erlotiniba znašale v povprečju 1.185 ng/g tkiva. To je ustrezalo 63 % (razpon 5 - 161 %) celokupnega povprečja največjih plazemskih koncentracij, ki so jih opazili v stanju dinamičnega ravnovesja. Primarni aktivni presnovki so bili v tumorjih prisotni v koncentracijah, ki so v povprečju znašale 160 ng/g tkiva. To je ustrezalo 113 % (razpon 88 - 130 %) celokupnega povprečja največjih plazemskih koncentracij, ki so jih opazili v stanju dinamičnega ravnovesja. Vezava na plazemske proteine znaša približno 95 %. Erlotinib se veže na serumske albumin in alfa-1 kisli glikoprotein.

Presnova: erlotinib se pri ljudeh presnavlja v jetrih z jetrnimi citokromi, v glavnem s CYP3A4, v manjši meri pa tudi s CYP1A2. Presnova zunaj jeter poteka s CYP3A4 v črevesju, CYP1A1 v pljučih, CYP1B1 v tumorskem tkivu ter tako lahko prispeva k presnovnemu očistku erlotiniba.

Znane so tri glavne poti presnove: 1) O-demetiliranje ene stranske verige ali obeh, ki mu sledi oksidacija v karboksilno kislino; 2) oksidacija acetilenske skupine, ki ji sledi hidroliza v arilkarboksilno kislino in 3) aromatska hidroksilacija fenilacetilenske skupine. Primarna presnovka erlotiniba OSI-420 in OSI-413, ki nastaneta z O-demetiliranjem katere koli stranske verige, imata primerljivo učinkovitost z erlotinibom v nekliničnih *in vitro* metodah in *in vivo* tumorskih modelih.

V plazmi sta prisotna v koncentracijah, manjših od 10 % koncentracije erlotiniba, in kažeta podobno farmakokinetiko kakor erlotinib.

Izločanje: erlotinib se po peroralnem dajanju v glavnem izloča v obliki presnovkov z blatom (> 90 %), v manjšem obsegu pa tudi prek ledvic (približno 9 %). Manj kot 2 % peroralno zaužitega odmerka se izloča v nespremenjeni obliki. Populacijska farmakokinetična analiza je pri 591 bolnikih, ki so prejeli le zdravilo Tarceva, pokazala srednji navidezni očistek 4,47 l/uro z mediano razpolovnega časa 36,2 ure. Čas do dosega plazemskih koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja bi bil po tej oceni približno 7 do 8 dni.

Farmakokinetika pri posebnih populacijah

Na osnovi populacijske farmakokinetične analize niso opazili klinično pomembnih povezav med predvidenim navideznim očistkom in bolnikovo starostjo, telesno maso, spolom ali etničnim poreklom. Dejavniki, ki so bili pri bolniku povezani s farmakokinetiko erlotiniba, so bili serumski celokupni bilirubin, koncentracije alfa-1 kislega glikoproteina in trenutno kajenje. Zvišane serumske koncentracije celokupnega bilirubina in koncentracije alfa-1 kislega glikoproteina so bile povezane z zmanjšanjem očistka erlotiniba. Klinični pomen teh razlik ni znan. Pri kadilcih je bila hitrost izločanja erlotiniba večja. To so dokazali v farmakokinetični študiji pri zdravih osebah, nekadilcih in kadilcih, ki so prejeli enkratno peroralni odmerek 150 mg erlotiniba. Geometrijska sredina C_{max} je bila 1.056 ng/ml pri nekadilcih in 689 ng/ml pri kadilcih s povprečnim razmerjem za kadilce glede na nekadilce 65,2 % (95-% interval zaupanja: 44,3 do 95,9; $p = 0,031$). Geometrijska sredina $AUC_{0-\infty}$ je bila 18.726 ng•h/ml pri nekadilcih in 6.718 ng•h/ml pri kadilcih s povprečnim razmerjem 35,9 % (95-% interval zaupanja: 23,7 do 54,3; $p < 0,0001$). Geometrijska sredina C_{24h} je bila 288 ng/ml pri nekadilcih in 34,8 ng/ml pri kadilcih s povprečnim razmerjem 12,1 % (95-% interval zaupanja: 4,82 do 30,2; $p = 0,0001$).

V ključni študiji faze III pri nedrobnoceličnem raku pljuč je bila najmanjša koncentracija erlotiniba v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih, ki so med zdravljenjem kadili, 0,65 $\mu\text{g/ml}$ ($n = 16$), kar je bilo približno 2-krat manj, kot pri nekdanjih kadilcih ali bolnikih, ki niso nikoli kadili (1,28 $\mu\text{g/ml}$, $n = 108$). Temu učinku se je pridružilo tudi zmanjšanje navideznega plazemskega očistka erlotiniba za 24 %. V študiji faze I s povečevanjem odmerka pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč so farmakokinetične analize v stanju dinamičnega ravnotežja pri bolnikih, ki so kadili, pokazale od odmerka odvisno povečanje izpostavljenosti erlotinibu, ko se je odmerek zdravila Tarceva povečeval iz 150 mg do največjega odmerka, ki so ga še prenašali, 300 mg. Najmanjša plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja pri 300-mg odmerku pri kadilcih je bila v tej študiji 1,22 $\mu\text{g/ml}$ ($n = 17$).

Na osnovi rezultatov farmakokinetičnih študij, je treba kadilcem svetovati, naj prekinajo kajenje, medtem ko se zdravijo z zdravilom Tarceva, ker so sicer lahko plazemske koncentracije zmanjšane.

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da lahko prisotnost opioida poveča izpostavljenost za približno 11 %.

Izvedli so še drugo populacijsko farmakokinetično analizo na osnovi podatkov o erlotinibu, pridobljenih pri 204 bolnikih z rakom trebušne slinavke, ki so prejeli erlotinib in gemcitabin. Ta analiza je pokazala, da so sospremenljivke, ki vplivajo na očistek erlotiniba pri bolnikih iz študije pri raku trebušne slinavke, zelo podobne opaženim v prejšnji farmakokinetični analizi z enim zdravilom. Novih učinkov sospremenljivk niso opazili. Sočasno dajanje gemcitabina ni imelo vpliva na plazemski očistek erlotiniba.

Specifičnih študij pri otrocih ali starejših bolnikih niso izvedli.

Jetrna okvara: erlotinib se v glavnem izloča prek jeter. Pri bolnikih s solidnimi tumorji in zmerno jetrno okvaro (7–9 točk po Child-Pughovi lestvici) je bila geometrijska sredina AUC_{0-t} erlotiniba 27.000 ng•h/ml in C_{max} erlotiniba 805 ng/ml, v primerjavi z AUC_{0-t} 29.300 ng•h/ml in C_{max} 1.090 ng/ml pri bolnikih z ustreznim delovanjem jeter, vključno z bolniki s primarnim rakom jeter ali

zasevki v jetrih. Čeprav je bila C_{\max} pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro statistično značilno manjša, te razlike ne smatramo za klinično pomembno. Podatkov glede vpliva hude jetrne disfunkcije na farmakokinetiko erlotiniba ni. V populacijski farmakokinetični analizi so bile zvečane serumske koncentracije celokupnega bilirubina povezane z manjšo hitrostjo izločanja erlotiniba.

Ledvična okvara: erlotinib in njegovi presnovki se ne izločajo v velikem obsegu prek ledvic, saj se jih po enkratnem odmerku v urin izloči manj kot 9 %. V populacijski farmakokinetični analizi niso opazili klinično pomembne povezave med očistkom erlotiniba in očistkom kreatinina, vendar za bolnike s kreatininskim očistkom < 15 ml/min podatkov ni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Učinki večkratnega odmerjanja, ki so jih opazili pri vsaj eni živalski vrsti ali v študiji, so bili učinki na roženico (atrofija, ulceracija), kožo (folikularna degeneracija in vnetje, rdečina in alopecija), jajčnike (atrofija), jetra (nekroza jeter), ledvice (renalna papilarna nekroza in tubularna dilatacija) in gastrointestinalni trakt (zakasnelo praznjenje želodca in driska). Parametri rdečih krvnih celic so bili znižani, parametri belih krvnih celic, v glavnem nevtrofilcev, pa so bili zvišani. Opazili so z zdravljenjem povezana zvišanja ALT, AST in bilirubina. Te učinke so opazili pri izpostavljenosti, ki je bila močno pod primerljivo stopnjo klinične izpostavljenosti.

Glede na mehanizem delovanja obstaja možnost, da bi erlotinib lahko imel teratogeno delovanje. Podatki iz reproduktivnih toksikoloških testov pri podganah in kuncih pri odmerkih blizu maksimalnemu prenosljivemu odmerku in/ali toksičnemu odmerku za samice, kažejo vpliv na sposobnost razmnoževanja (embriotoksičnost pri podganah, resorpcija zarodka in fetotoksičnost pri kuncih) in razvoj (zmanjšana rast mladičev in preživetje pri podganah). Niso pa našli dokazov za teratogenost in vpliv na plodnost. Te učinke so opazili pri izpostavljenosti primerljivi s klinično.

Erlotinib se v običajnih študijah genotoksičnosti ni izkazal kot genotoksičen. Študije kancerogenosti niso izvedli.

Pri podganah so po obsevanju z UV-žarki opazili blago fototoksično kožno reakcijo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
natrijev lavrilsulfat
magnezijev stearat (E470b)

Obloga tablete:

hidroksipropilceluloza (E463)
titanov dioksid (E171)
makrogol
hipromeloza (E464)

Rumeno barvilo za tisk:

šelak (E904)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC pretisni omot, zavarjen z aluminijevo folijo, ki vsebuje 30 tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/05/311/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

19. september 2005

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1. IME ZDRAVILA

Tarceva 100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Tarceva 100 mg

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg erlotiniba (v obliki erlotinibijevega klorida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele do rumenkaste, okrogle, bikonveksne tablete s sivim napisom "Tarceva 100" in logom na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nedrobnocelični rak pljuč:

Zdravilo Tarceva je indicirano za samostojno vzdrževalno zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč s stabilno boleznijo po 4 ciklih standardne kemoterapije na osnovi platine v prvi liniji zdravljenja.

Zdravilo Tarceva je indicirano tudi za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč po neuspehu vsaj ene predhodne kemoterapije.

Pri predpisovanju zdravila Tarceva je treba upoštevati dejavnike, povezane s podaljšanim preživetjem.

Koristnega vpliva na podaljšanje preživetja ali drugih klinično pomembnih učinkov zdravljenja niso dokazali pri bolnikih z EGFR-negativnimi tumorji (glejte poglavje 5.1).

Rak trebušne slinavke:

Zdravilo Tarceva je v kombinaciji z gemcitabinom indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim rakom trebušne slinavke.

Pri predpisovanju zdravila Tarceva je treba upoštevati dejavnike, povezane s podaljšanim preživetjem (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Koristnega vpliva na podaljšanje preživetja niso dokazali za bolnike z lokalno napredovalo boleznijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Tarceva mora nadzorovati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju raka.

Nedrobnocelični rak pljuč

Priporočeni dnevni odmerek zdravila Tarceva je 150 mg, ki ga vzamemo najmanj eno uro pred zaužitjem hrane ali dve uri po tem.

Rak trebušne slinavke

Priporočeni dnevni odmerek zdravila Tarceva je 100 mg, ki ga vzamemo najmanj eno uro pred zaužitjem hrane ali dve uri po tem, v kombinaciji z gemcitabinom (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za gemcitabin, indikacija rak trebušne slinavke).

Pri bolnikih, pri katerih se kožni izpuščaj v prvih 4 do 8 tednih zdravljenja ne pojavi, je treba ponovno pretehtati nadaljnje zdravljenje z zdravilom Tarceva (glejte poglavje 5.1).

Kadar je potrebno odmerik prilagoditi, ga zmanjšujemo v korakih po 50 mg (glejte poglavje 4.4). Zdravilo Tarceva je na voljo v jakostih 25 mg, 100 mg in 150 mg.

Pri sočasnem jemanju substratov in modulatorjev CYP3A4 bo morda potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.5).

Jetrna okvara: erlotinib se izloča z jetrno presnovo in žolčem. Čeprav je bila izpostavljenost erlotinibu pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro (7–9 točk po Child-Pughovi lestvici) in bolnikih z ustreznim delovanjem jeter podobna, je pri dajanju zdravila Tarceva bolnikom z jetrno okvaro potrebna previdnost. Če se pojavijo hudi neželeni učinki pride v poštev zmanjšanje odmerka ali prekinitev zdravljenja z zdravilom Tarceva. Varnosti in učinkovitosti erlotiniba pri bolnikih s hudo jetrno disfunkcijo (AST/SGOT in ALT/SGPT > petkratna zgornja meja normalne vrednosti) niso proučevali. Uporaba zdravila Tarceva pri bolnikih s hudo jetrno disfunkcijo ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara: varnosti in učinkovitosti erlotiniba pri bolnikih z ledvično okvaro (koncentracija kreatinina v serumu > 1,5-kratna zgornji referenčni vrednosti) niso proučevali. Na osnovi farmakokinetičnih podatkov prilagajanje odmerkov pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Uporaba zdravila Tarceva pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ni priporočljiva.

Uporaba pri otrocih: varnosti in učinkovitosti erlotiniba pri bolnikih, mlajših od 18 let, niso proučevali. Uporaba zdravila Tarceva pri otrocih ni priporočljiva.

Kadilci: pokazalo se je, da kajenje cigaret zmanjša izpostavljenost erlotinibu za 50 do 60 %. Največji odmerik zdravila Tarceva, ki so ga bolniki z nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki so med zdravljenjem kadili, še prenašali, je bil 300 mg. Učinkovitost in dolgoročna varnost odmerkov, večjih od priporočenih začetnih odmerkov, pri bolnikih, ki nadaljujejo s kajenjem, ni dokazana (glejte poglavji 4.5 in 5.2). Zato je treba bolnikom kadilcem svetovati, naj prenehajo kaditi, saj so plazemske koncentracije erlotiniba pri kadilcih manjše kot pri nekadilcih.

4.3 Kontraindikacije

Huda preobčutljivost za erlotinib ali katero koli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Močni induktorji CYP3A4 lahko zmanjšajo učinkovitost erlotiniba, močni zaviralci CYP3A4 pa lahko povečajo toksičnost. Sočasnemu zdravljenju s temi zdravili se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5). Bolnikom, ki kadijo, je treba svetovati, naj prenehajo kaditi, saj so plazemske koncentracije erlotiniba pri kadilcih zmanjšane v primerjavi s plazemskimi koncentracijami pri nekadilcih. Verjetno je, da je velikost zmanjšanja klinično pomembna (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki so zdravilo Tarceva prejeli za zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč, raka trebušne slinavke ali drugih napredovalih solidnih tumorjev, so občasno poročali o dogodkih, podobnih intersticijski pljučni bolezni, vključno s smrtnimi primeri. V ključni študiji BR.21 pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč je bila incidenca intersticijske pljučne bolezni (0,8 %) enaka v skupini, ki je prejela placebo, in v skupini, ki je prejela zdravilo Tarceva. V študiji pri bolnikih z rakom trebušne slinavke, v kombinaciji z gemcitabinom, je bila incidenca dogodkov, podobnih intersticijski pljučni bolezni, 2,5 % v skupini, ki je prejela zdravilo Tarceva in gemcitabin, v primerjavi z 0,4 % v skupini, ki je prejela placebo in gemcitabin. Celokupna incidenca je bila pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Tarceva v vseh študijah (vključno z nekontroliranimi študijami in študijami s sočasno kemoterapijo) približno 0,6-% v primerjavi z 0,2-% pri bolnikih, ki so jemali placebo. Diagnoze, o katerih so poročali pri bolnikih, pri katerih je obstajal sum na dogodke, povezane z intersticijsko pljučno boleznijo, so vključevale pneumonitis, radiacijski pneumonitis, preobčutljivostni pneumonitis, intersticijsko pljučnico, intersticijsko pljučno bolezen, obliterativni

bronhiolitis, pljučno fibrozo, akutni respiratorni distresni sindrom (ARDS), alveolitis in infiltracijo pljuč. Simptomi so se pojavili od nekaj dni do več mesecev po začetku zdravljenja z zdravilom Tarceva. Pogosto so bili prisotni tudi dejavniki, ki lahko pripomorejo k nastanku teh bolezni, kot so sočasna ali predhodna kemoterapija, predhodna radioterapija, predhodno obstoječa parenhimska pljučna bolezen, metastatska pljučna bolezen ali pljučne okužbe.

Pri bolnikih, pri katerih se akutno pojavijo novi in/ali poslabšajo nepojasneni pljučni simptomi, kot so dispneja, kašelj in zvišana telesna temperatura, je zdravljenje z zdravilom Tarceva treba prekiniti, dokler ni znana diagnoza. Bolnike, ki se sočasno zdravijo z erlotinibom in gemcitabinom, je treba skrbno spremljati zaradi možnosti pojava toksičnosti, podobni intersticijski pljučni bolezni. Če je ugotovljena intersticijska pljučna bolezen, zdravilo Tarceva ukinemo in uvedemo ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Pri približno 50 % bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Tarceva, se je pojavila driska. Zmerno do hudo drisko zdravimo z npr. loperamidom. V nekaterih primerih bo morda potrebno zmanjšanje odmerka. V kliničnih študijah so odmerke zmanjševali v korakih po 50 mg. Zmanjševanja odmerkov po 25 mg niso proučili. V primeru hude ali dolgotrajne driske, navzeje, anoreksije ali bruhanja, povezanih z dehidracijo, je zdravljenje z zdravilom Tarceva treba prekiniti in dehidracijo ustrezno zdraviti (glejte poglavje 4.8). O hipokaliemiji in ledvični odpovedi (vključno s smrtnimi primeri) so poročali redko. V nekaterih primerih je bila vzrok huda dehidracija zaradi driske, bruhanja in/ali anoreksije, pri drugih pa je k nastanku pripomogla sočasno prejeta kemoterapija. Posebno pri bolnikih z dejavniki tveganja (sočasno jemanje drugih zdravil, simptomi, bolezni ali drugi dejavniki, vključno z visoko starostjo) moramo, če je driska huda ali dolgotrajna oziroma vodi v dehidracijo, zdravljenje z zdravilom Tarceva prekiniti in bolnikom zagotoviti intenzivno intravensko rehidracijo. Dodatno je treba pri bolnikih s prisotnim tveganjem za razvoj dehidracije spremljati ledvično delovanje in serumske elektrolite, vključno s kalijem.

Pri uporabi zdravila Tarceva so poročali o redkih primerih jetrne odpovedi (vključno s smrtnimi). K njenemu nastanku je lahko pripomogla predhodno obstoječa jetrna bolezen ali sočasno jemanje hepatotoksičnih zdravil. Pri teh bolnikih je treba zato premisliti o rednem spremljanju jetrnega delovanja. Dajanje zdravila Tarceva je treba prekiniti, če so spremembe jetrnega delovanja hude (glejte poglavje 4.8). Uporaba zdravila Tarceva pri bolnikih s hudo jetrno disfunkcijo ni priporočljiva.

Bolniki, ki prejemajo zdravilo Tarceva, imajo večje tveganje za razvoj perforacij v prebavilih, ki so jih opazili občasno. Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki zavirajo angiogenezo, kortikosteroide, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) in/ali kemoterapijo na osnovi taksanov, ali so v preteklosti imeli peptični ulkus ali divertikularna bolezen, je tveganje večje. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi perforacija v prebavilih, je treba zdravljenje z zdravilom Tarceva dokončno ukiniti (glejte poglavje 4.8).

Poročali so o primerih kožnih bolezni z mehurji in luščenjem kože, vključno z zelo redkimi primeri, ki so nakazovali na Stevens-Johnsonov sindrom/toksično epidermalno nekrolizo in so bili v nekaterih primerih smrtni (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje z zdravilom Tarceva je treba prekiniti ali ukiniti, če se pri bolniku pojavijo hude oblike mehurjev ali luščenja kože.

Med uporabo zdravila Tarceva so zelo redko poročali o primerih perforacije ali ulceracije roženice. Med zdravljenjem z zdravilom Tarceva so opazili druge očesne bolezni, vključno z nenormalno rastjo trepalnic, suhim keratokonjunktivitisom ali keratitisom, ki so prav tako dejavniki tveganja za perforacijo/ulceracijo roženice. Zdravljenje z zdravilom Tarceva je treba prekiniti ali ukiniti, če se pri bolnikih pojavijo akutne očesne bolezni, kot je bolečina v očeh, ali se le-te poslabšajo (glejte poglavje 4.8).

Tablete vsebujejo laktozo in jih ne smemo dajati bolnikom z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze.

Za erlotinib je značilno zmanjšanje topnosti pri pH nad 5. Zdravila, ki spremenijo pH v zgornjem delu prebavil, kot so zaviralci protonske črpalke, H₂ antagonisti in antacidi, lahko spremenijo topnost

erlotiniba in posledično njegovo biološko uporabnost. Ni verjetno, da bi povečanje odmerka zdravila Tarceva ob sočasnem dajanju takih zdravil odtehtalo zmanjšano izpostavljenost. Kombinaciji erlotiniba in zaviralcev protonske črpalke se je treba izogibati. Učinki sočasnega dajanja erlotiniba in H₂ antagonistov ali antacidov niso znani, vendar je zmanjšana biološka uporabnost verjetna. Zato se je treba sočasnemu dajanju teh kombinacij izogibati (glejte poglavje 4.5). Če menimo, da je uporaba antacidov med zdravljenjem z zdravilom Tarceva potrebna, jih je treba jemati najmanj 4 ure pred ali 2 uri po dnevnem odmerku zdravila Tarceva.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Erlotinib je močan zaviralec CYP1A1, srednje močan zaviralec CYP3A4 in CYP2C8, kot tudi močan zaviralec glukuronidacije z UGT1A1 *in vitro*.

Fiziološki pomen močne inhibicije CYP1A1 ni znan, saj se v človeških tkivih CYP1A1 izraža v zelo majhni meri.

Ko so erlotinib dajali skupaj s ciprofloksacinom, srednje močnim zaviralcem CYP1A2, se je izpostavljenost erlotinibu [AUC] značilno povečala za 39 %, sprememba maksimalne koncentracije (C_{max}) pa ni bila statistično značilna. Podobno se je izpostavljenost aktivnemu presnovku [AUC] povečala za približno 60 %, C_{max} pa za 48 %. Klinični pomen tega povečanja ni znan. Pri kombinaciji ciprofloksacina ali močnega zaviralca CYP1A2 (npr. fluvoksamina) z erlotinibom je potrebna previdnost. V primeru pojava neželenih dogodkov, povezanih z erlotinibom, lahko odmerek erlotiniba zmanjšamo.

Predhodno ali sočasno zdravljenje z zdravilom Tarceva ni spremenilo očistka prototipov substratov CYP3A4, midazolama in eritromicina, vendar pa je do 24 % zmanjšalo peroralno biološko uporabnost midazolama. V drugi klinični študiji erlotinib ni vplival na farmakokinetiko paklitaksela, substrata CYP3A4/2C8, ki so ga jemali sočasno. Pomemben vpliv na očistek drugih substratov CYP3A4 zato ni verjeten.

Inhibicija glukuronidacije lahko povzroči interakcije z zdravili, ki so substrati UGT1A1 in se izločajo samo po tej poti. Bolniki z majhnim izražanjem UGT1A1 ali genetskimi motnjami glukuronidacije (npr. Gilbertova bolezen) imajo lahko povečane koncentracije bilirubina v serumu in jih je treba zdraviti pazljivo.

Erlotinib se pri ljudeh presnavlja v jetrih z jetrnimi citokromi, primarno s CYP3A4 in v manjši meri s CYP1A2. Presnova erlotiniba zunaj jeter poteka s CYP3A4 v črevesju, CYP1A1 v pljučih in CYP1B1 v tumorskih tkivih ter lahko prispeva k presnovnemu očistku erlotiniba. Z zdravilnimi učinkovinami, ki se presnavljajo s temi encimi, jih zavirajo ali pa so njihovi induktorji, lahko pride do interakcij.

Močni zaviralci aktivnosti CYP3A4 zmanjšajo presnovo erlotiniba in zvečajo koncentracije erlotiniba v plazmi. V klinični študiji je sočasna uporaba erlotiniba in močnega zaviralca CYP3A4, ketokonazola (200 mg peroralno dvakrat na dan 5 dni), povzročila povečano izpostavljenost erlotinibu (86 % AUC in 69 % C_{max}). Pri sočasnem jemanju erlotiniba in močnih zaviralcev CYP3A4, kot so azolni antimikotiki (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol), zaviralci proteaz, eritromicin ali klaritromicin, je zato potrebna previdnost. Če je treba, odmerek erlotiniba zmanjšamo, še posebno pri pojavu toksičnosti.

Močni spodbujevalci aktivnosti CYP3A4 zvečajo presnovo erlotiniba in pomembno zmanjšajo plazemske koncentracije erlotiniba. V klinični študiji je sočasna uporaba erlotiniba in močnega induktorja CYP3A4, rifampicina (600 mg peroralno enkrat na dan 7 dni), povzročila 69-% zmanjšanje mediane AUC erlotiniba. Po sočasnem dajanju rifampicina z enim 450-mg odmerkom zdravila Tarceva je povprečna izpostavljenost erlotinibu (AUC) znašala 57,5 % njene vrednosti po enem 150-mg odmerku zdravila Tarceva brez sočasnega zdravljenja z rifampicinom. Sočasnemu dajanju zdravila Tarceva in induktorjev CYP3A4 se je zato treba izogibati. Pri bolnikih, ki potrebujejo sočasno zdravljenje z zdravilom Tarceva in močnim induktorjem CYP3A4, kot je rifampicin, je treba

premisлити o povečanju odmerka do 300 mg ob skrbnem spremljanju njihove varnosti (vključno z ledvičnim in jetrnim delovanjem ter serumskimi elektroliti). Če bolnik ta odmerek dobro prenaša več kot 2 tedna, pride v poštev nadaljnje povečanje odmerka na 450 mg ob skrbnem spremljanju varnosti. Zmanjšana izpostavljenost se lahko pojavi tudi z drugimi induktorji, kot so fenitoin, karbamazepin, barbiturati ali šentjanževka (*Hypericum perforatum*). Če te zdravilne učinkovine kombiniramo z erlotinibom, je potrebna previdnost. Kadar je mogoče, je treba razmisliti tudi o drugih načinih zdravljenja, ki ne vključujejo močnega spodbujanja aktivnosti CYP3A4.

V kliničnih študijah so poročali tudi o povišanih internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) in krvavitvah, vključno z gastrointestinalnimi, kar je bilo v nekaterih primerih povezano s sočasnim jemanjem varfarina (glejte poglavje 4.8), v nekaterih pa s sočasnim jemanjem nesteroidnih protivnetnih zdravil. Bolnikom, ki jemljejo varfarin ali druge kumarinske antikoagulate, je treba redno kontrolirati protrombinski čas ali INR.

Izsledki študije o farmakokinetičnih interakcijah so pokazali, da so bili po aplikaciji zdravila Tarceva pri kadilcih v primerjavi z nekadilci pomembno zmanjšane AUC_{∞} (2,8-krat), C_{max} (1,5-krat) in plazemske koncentracije po 24 urah (9-krat) (glejte poglavje 5.2). Zato je treba bolnikom kadilcem svetovati, naj kajenje opustijo čim prej pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tarceva, saj bodo sicer plazemske koncentracije zmanjšane. Kliničnega pomena zmanjšane izpostavljenosti niso formalno preiskovali, verjetno pa je klinično pomembna.

Erlotinib je substrat P-glikoproteina, prenašalca zdravilnih učinkovin. Sočasna uporaba zaviralcev Pgp, kot sta ciklosporin in verapamil, lahko vodi v spremenjeno porazdelitev in/ali spremenjeno izločanje erlotiniba. Posledice tega medsebojnega delovanja na npr. toksičnost za CZS niso znane. V takih primerih je potrebna previdnost.

Za erlotinib je značilno zmanjšanje topnosti pri pH nad 5. Zdravila, ki spremenijo pH v zgornjem delu prebavil, lahko spremenijo topnost erlotiniba in posledično njegovo biološko uporabnost. Sočasno dajanje erlotiniba z omeprazolom, zaviralcem protonske črpalke, je zmanjšalo izpostavljenost erlotinibu [AUC] za 46 % in maksimalno koncentracijo [C_{max}] za 61 %. Spremembe t_{max} ali razpolovnega časa ni bilo. Sočasno dajanje zdravila Tarceva in 300 mg ranitidina, antagonist receptorjev H₂, je zmanjšalo izpostavljenost erlotinibu [AUC] za 33 % in maksimalno koncentracijo [C_{max}] za 54 %. Ni verjetno, da bi povečanje odmerka zdravila Tarceva ob sočasnem dajanju takih zdravil odtehtalo zmanjšano izpostavljenost. Ko pa so zdravilo Tarceva dajali ločeno, to je 2 uri pred ali 10 ur po 150 mg ranitidina (ki so ga bolniki jemali dvakrat na dan), se je izpostavljenost erlotinibu [AUC] zmanjšala samo za 15 %, maksimalna koncentracija [C_{max}] pa samo za 17 %. Učinka antacidov na absorpcijo erlotiniba niso proučevali, vendar je ta lahko zmanjšana, kar vodi v nižje plazemske koncentracije. Kombinaciji erlotiniba in zaviralca protonske črpalke se je treba izogibati. Če menimo, da je uporaba antacidov med zdravljenjem z zdravilom Tarceva potrebna, jih je treba jemati najmanj 4 ure pred ali 2 uri po dnevnem odmerku zdravila Tarceva. Če razmišljamo o uporabi ranitidina, moramo zdravilo jemati ločeno: zdravilo Tarceva je treba vzeti najmanj 2 uri pred ali 10 ur po odmerku ranitidina.

V študiji faze Ib ni bilo pomembnih učinkov gemcitabina na farmakokinetiko erlotiniba, prav tako ni bilo pomembnih učinkov erlotiniba na farmakokinetiko gemcitabina.

Erlotinib poveča koncentracijo platine. V klinični študiji je sočasna uporaba erlotiniba s karboplatinom in paklitakselom povečala celokupno AUC_{0-48} platine za 10,6 %. Čeprav je razlika statistično značilna, je zaradi njene majhnosti ne štejemo za klinično pomembno. V klinični praksi lahko obstajajo drugi dejavniki, ki vodijo k večji izpostavljenosti karboplatinu, kot je npr. ledvična okvara. Pomembnih učinkov karboplatina ali paklitaksela na farmakokinetiko erlotiniba ni bilo.

Kapecitabin lahko poveča koncentracijo erlotiniba. Ko so erlotinib dajali v kombinaciji s kapecitabinom, je prišlo do statistično značilnega povečanja AUC in mejnega povečanja C_{max} erlotiniba v primerjavi z vrednostmi, ki so jih opazili v drugi študiji, kjer so erlotinib dajali samostojno. Pomembnih učinkov erlotiniba na farmakokinetiko kapecitabina ni bilo.

4.6 Nosečnost in dojenje

Ni podatkov o uporabi erlotiniba pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale določen vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj v času zdravljenja z zdravilom Tarceva ne zanosijo. Med zdravljenjem z zdravilom Tarceva in najmanj 2 tedna po zaključku zdravljenja je treba uporabljati zanesljive kontracepcijske metode. Pri nosečnicah se lahko zdravljenje nadaljuje le, če korist za mater upravičuje tveganje za plod.

Ni znano, ali se erlotinib izloča v materino mleko. Zaradi možnega škodljivega vpliva na otroka naj doječe matere med zdravljenjem z zdravilom Tarceva ne dojijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Erlotiniba ne povezujejo s poslabšanjem mentalnih sposobnosti.

4.8 Neželeni učinki

Nedrobnocelični rak pljuč (zdravilo Tarceva kot samostojno zdravljenje):

V randomizirani, dvojno slepi študiji (BR.21; zdravilo Tarceva v drugi liniji zdravljenja) sta bila najpogostejša neželena učinka, o katerih so poročali, kožni izpuščaj (75 %) in driska (54 %). Večina jih je bila glede na jakost stopnje 1/2 in je minila brez zdravljenja. Kožni izpuščaj stopnje 3/4 se je pojavil pri 9 % bolnikov, driska stopnje 3/4 pa pri 6 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Tarceva. Pri obeh primerih je bilo zdravljenje v študiji treba prekiniti pri 1 % bolnikov. Odmerek je bilo zaradi kožnega izpuščaja treba zmanjšati pri 6 % bolnikov, zaradi driske pa pri 1 % bolnikov. V študiji BR.21 je bila mediana časa do pojava kožnega izpuščaja 8 dni, do pojava driske pa 12 dni.

Na splošno se kožni izpuščaj kaže kot blag ali zmeren eritematozni in papulopustulozni izpuščaj, ki se lahko pojavi ali poslabša na delih, ki so izpostavljeni soncu. Za bolnike, ki so izpostavljeni soncu, je verjetno koristna uporaba zaščitnih oblačil in/ali zaščitne kreme (npr. na osnovi mineralov).

Neželeni dogodki, ki so se v ključni študiji BR.21 pojavili pogosteje ($\geq 3\%$) pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Tarceva, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in pri vsaj 10 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Tarceva, so povzeti po lestvici skupnih kriterijev toksičnosti Nacionalnega inštituta za raka (NCI-CTC) v preglednici 1.

Preglednica 1. Zelo pogosti neželeni učinki v študiji BR.21

	erlotinib n = 485			placebo n = 242		
	katera koli stopnja	3	4	katera koli stopnja	3	4
stopnja po lestvici NCI-CTC						
navedba po MedDRA	%	%	%	%	%	%
Skupno število bolnikov s katerim koli neželenim dogodkom	99	40	22	96	36	22
<i>Infekcijske in parazitske bolezni okužba*</i>	24	4	0	15	2	0
<i>Presnovne in prehranske motnje anoreksija</i>	52	8	1	38	5	< 1

stopnja po lestvici NCI-CTC	erlotinib n = 485			placebo n = 242		
	katera koli stopnja	3	4	katera koli stopnja	3	4
navedba po MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Očesne bolezni</i>						
konjunktivitis	12	< 1	0	2	< 1	0
suhi keratokonjunktivitis	12	0	0	3	0	0
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>						
dispneja	41	17	11	35	15	11
kašelj	33	4	0	29	2	0
<i>Bolezni prebavil</i>						
driska**	54	6	< 1	18	< 1	0
navzeja	33	3	0	24	2	0
bruhanje	23	2	< 1	19	2	0
stomatitis	17	< 1	0	3	0	0
bolečina v trebuhu	11	2	< 1	7	1	< 1
<i>Bolezni kože in podkožja</i>						
kožni izpuščaj***	75	8	< 1	17	0	0
pruritus	13	< 1	0	5	0	0
suha koža	12	0	0	4	0	0
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>						
utrujenost	52	14	4	45	16	4

* Hude okužbe z nevtropenijo ali brez nje so vključevale pljučnico, sepsa in celulitis.

** Lahko vodi v dehidracijo, hipokaliemijo in ledvično odpoved.

*** Kožni izpuščaj vključuje dermatitis podoben aknam.

V drugi dvojno slepi, randomizirani, s placebo primerjani študiji faze III, BO18192 (SATURN), so zdravilo Tarceva dajali kot vzdrževalno zdravljenje po kemoterapiji v prvi liniji. Študijo SATURN so izvedli pri 889 bolnikih z napredovalim, ponavljajočim se ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč po standardni kemoterapiji na osnovi platine v prvi liniji zdravljenja; novih varnostnih signalov niso ugotovili.

Najpogostejša neželena učinka, ki so ju opazili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tarceva v študiji BO18192, sta bila kožni izpuščaj (katerakoli stopnja 49 %) in driska (katerakoli stopnja 20 %). Večina neželenih učinkov je bila po resnosti stopnje 1/2 in jih ni bilo potrebno zdraviti. Kožni izpuščaj stopnje 3 se je pojavil pri 6 % bolnikov, driska stopnje 3 pa pri 2 % bolnikov. Kožnega izpuščaja in driske stopnje 4 niso opazili. Zdravljenje z zdravilom Tarceva so zaradi kožnega izpuščaja prekinili pri 1 % bolnikov, zaradi driske pa pri < 1 % bolnikov. Sprememba odmerka (prekinitev ali zmanjšanje) je bila potrebna pri 8,3 % bolnikov zaradi kožnega izpuščaja in pri 3 % bolnikov zaradi driske.

Rak trebušne slinavke (zdravilo Tarceva v kombinaciji z gemcitabinom):

Najbolj pogosti neželeni učinki v ključni študiji PA.3 pri bolnikih z rakom trebušne slinavke, ki so prejeli zdravilo Tarceva 100 mg in gemcitabin, so bili utrujenost, kožni izpuščaj in driska. V skupini, ki je prejela zdravilo Tarceva in gemcitabin, so o kožnem izpuščaju in driski, obeh stopnje 3/4, poročali obkraj pri 5 % bolnikov. Mediana časa do pojava kožnega izpuščaja je bila 10 dni, driske pa 15 dni. Zaradi kožnega izpuščaja in driske so odmerek zmanjšali pri 2 % bolnikov in zdravljenje prekinili pri manj kot 1 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Tarceva in gemcitabin.

Neželeni dogodki, ki so se v ključni študiji PA.3 pojavili pogosteje ($\geq 3\%$) pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tarceva 100 mg in gemcitabinom, kot v skupini, ki je prejela placebo in gemcitabin, in pri najmanj 10 % bolnikov v skupini, zdravljeni z zdravilom Tarceva 100 mg in gemcitabinom, so povzeti po lestvici skupnih kriterijev toksičnosti Nacionalnega inštituta za raka (NCI-CTC) v preglednici 2.

Preglednica 2. Zelo pogosti neželeni učinki v študiji PA.3 (100-mg kohorta)

stopnja po lestvici NCI-CTC	erlotinib n = 259			placebo n = 256		
	katera koli stopnja	3	4	katera koli stopnja	3	4
navedba po MedDRA	%	%	%	%	%	%
Skupno število bolnikov s katerim koli neželenim dogodkom	99	48	22	97	48	16
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i> okužba*	31	3	< 1	24	6	< 1
<i>Presnovne in prehranske motnje</i> zmanjšanje telesne mase	39	2	0	29	< 1	0
<i>Psihiatrične motnje</i> depresija	19	2	0	14	< 1	0
<i>Bolezni živčevja</i> glavobol	15	< 1	0	10	0	0
nevropatija	13	1	< 1	10	< 1	0
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i> kašelj	16	0	0	11	0	0
<i>Bolezni prebavil</i> driska**	48	5	< 1	36	2	0
stomatitis	22	< 1	0	12	0	0
dispepsija	17	< 1	0	13	< 1	0
flatulenca	13	0	0	9	< 1	0
<i>Bolezni kože in podkožja</i> kožni izpuščaj**	69	5	0	30	1	0
alopecija	14	0	0	11	0	0
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i> pireksija	36	3	0	30	4	0
utrujenost	73	14	2	70	13	2
okorelost	12	0	0	9	0	0

* Hude okužbe z nevtropenijo ali brez nje so vključevale pljučnico, sepsa in celulitis.

** Lahko vodi v dehidracijo, hipokaliemijo in ledvično odpoved.

*** Kožni izpuščaj vključuje dermatitis podoben aknam.

Drugi neželeni učinki:

Varnost zdravila Tarceva so vrednotili na osnovi podatkov pri več kot 1.200 bolnikih, ki so prejeli najmanj en 150-mg odmerek zdravila Tarceva kot samostojno zdravilo, in več kot 300 bolnikih, ki so prejeli zdravilo Tarceva 100 mg ali 150 mg v kombinaciji z gemcitabinom.

Neželeni učinki so navedeni po pogostnosti na naslednji način: zelo pogosti (> 1/10), pogosti (> 1/100, < 1/10), občasni (> 1/1.000, < 1/100), redki (> 1/10.000, < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000), vključno s posameznimi primeri.

Naslednje neželene učinke so opazili pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Tarceva kot samostojno zdravilo, in bolnikih, ki so prejeli zdravilo Tarceva skupaj s kemoterapijo.

Zelo pogosti neželeni učinki so navedeni v preglednicah 1 in 2, neželeni učinki drugih pogostnosti pa so povzeti spodaj.

Bolezni prebavil:

Pogosti: gastrointestinalne krvavitve. V kliničnih študijah so bile v nekaterih primerih povezane s sočasnim jemanjem varfarina (glejte poglavje 4.5), v nekaterih primerih pa s sočasnim jemanjem nesteroidnih protivnetnih zdravil.

Občasni: perforacije v prebavilih.

Bolezni kože in podkožja:

Pogosti: alopecija.

Pogosti (v PA.3): suha koža.

Pogosti: zanohtnica.

Občasni: poraščenost moškega tipa pri ženskah, spremembe obrvi, krhki nohti in odstopanje nohtov od kože.

Občasni: blage reakcije na koži, kot je hiperpigmentacija.

Zelo redki: primeri, ki so nakazovali na Stevens-Johnsonov sindrom/toksično epidermalno nekrolizo in so bili v nekaterih primerih smrtni.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Zelo pogosti (v PA.3), pogosti (v BR.21): nenormalnosti testov jetrne funkcije (vključno z zvišano alanin-aminotransferazo [ALT], aspartat-aminotransferazo [AST], bilirubinom). Večinoma so bile nepravilnosti blage do zmerne, prehodne narave ali povezane z jetrnimi metastazami.

Redki: Pri uporabi zdravila Tarceva so poročali o redkih primerih jetrne odpovedi (vključno s smrtnimi). K njenemu nastanku je lahko pripomogla predhodno obstoječa jetrna bolezen ali sočasno jemanje hepatotoksičnih zdravil (glejte poglavje 4.4).

Očesne bolezni:

Pogosti: keratitis.

Pogosti: konjunktivitis v študiji PA.3.

Občasni: spremembe trepalnic (vključno z vraščenimi trepalnicami, povečano rastjo in odebelitvijo trepalnic).

Zelo redki: ulceracije in perforacije roženice.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Pogosti: krvavitev iz nosu.

Občasni: resna intersticijska pljučna bolezen, vključno s smrtnimi primeri pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Tarceva za zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč ali drugih napredovalih solidnih tumorjev (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Zdrave osebe so dobro prenašale enkratne peroralne odmerke erlotiniba do 1.000 mg, bolniki z rakom pa do 1.600 mg. Zdrave osebe so ponavljajoče dajanje odmreka 200 mg dvakrat na dan slabo prenašale že po nekaj dneh jemanja. Na osnovi podatkov teh študij se lahko pri odmerkih, ki so večji od priporočenega, pojavijo resni neželeni dogodki, kot so driska, kožni izpuščaj in morebiti povečanje aktivnosti jetrnih aminotransferaz. V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba zdravilo Tarceva ukiniti in začeti s simptomatskim zdravljenjem.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, oznaka ATC: L01XE03.

Erlotinib je zaviralec tirozinske kinaze receptorja za epidermalni rastni dejavnik/humanega receptorja za epidermalni rastni dejavnik tipa 1 (EGFR, prav tako poznan kot HER1). Erlotinib močno zavira znotrajcelično fosforilacijo EGFR. EGFR se izraža na celični površini normalnih in rakavih celic. V nekliničnih modelih zaviranje fosfotirozina EGFR povzroči zastoj in/ali smrt celice.

Nedrobnocelični rak pljuč (zdravilo Tarceva kot samostojno zdravljenje):

Vzdrževalno zdravljenje po kemoterapiji v prvi liniji:

Učinkovitost in varnost zdravila Tarceva v vzdrževalnem zdravljenju po kemoterapiji v prvi liniji pri nedrobnoceličnem raku pljuč sta bili dokazani v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom primerjanem preskušanju (BO18192, SATURN). V študijo je bilo vključenih 889 bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč, pri katerih bolezen po 4 cikli kemoterapije s kombinacijo dveh kemoterapevtikov na osnovi platine ni napredovala. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1 : 1 v skupino, ki je prejela 150 mg zdravila Tarceva, in v skupino, ki je prejela placebo, peroralno enkrat na dan, do napredovanja bolezni. Primarni cilj preskušanja je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS, progression-free survival) pri vseh bolnikih ter pri bolnikih z EGFR-pozitivnimi tumorji, določenimi po imunohistokemijski metodi. Izhodiščne demografske značilnosti bolnikov in značilnosti njihove bolezni so bile v obeh zdravljenih skupinah podobne. Bolniki, ki so imeli stanje zmogljivosti po ECOG višje od 1, ter tisti s hudimi ledvičnimi ali jetrnimi obolenji niso bili vključeni v študijo.

- Rezultati pri populaciji, ki so jo nameravali zdraviti (ITT, intent to treat):

V primarni analizi PFS pri vseh bolnikih (n = 889) je bilo razmerje ogroženosti (HR, hazard ratio) v skupini z zdravilom Tarceva v primerjavi s skupino s placebom 0,71 (95-% interval zaupanja; 0,62 do 0,82; p < 0,0001). Povprečno PFS je znašalo 22,4 tedna v skupini z zdravilom Tarceva v primerjavi s 16,0 tedna v skupini s placebom. Rezultate PFS je potrdil neodvisen pregled diagnostičnih posnetkov. Erlotinib v primerjavi s placebom ni kazal škodljivega vpliva na kakovost življenja.

V sočasno izvedeni primarni analizi PFS pri bolnikih z EGFR-pozitivnimi tumorji, določenimi po imunohistokemijski metodi (n = 621), je razmerje ogroženosti znašalo 0,69 (95-% interval zaupanja; 0,58 do 0,82; p < 0,0001). Povprečno PFS je znašalo 22,8 tedna v skupini z zdravilom Tarceva (od 0,1 do 78,9 tedna) v primerjavi s 16,2 tedna v skupini s placebom (od 0,1 do 88,1 tedna). Odstotek bolnikov brez napredovanja bolezni pri 6 mesecih je znašal 27 % v skupini z zdravilom Tarceva ter 16 % v skupini s placebom.

Pri sekundarnemu cilju, celokupnemu preživetju, je razmerje ogroženosti znašalo 0,81 (95-% interval zaupanja; 0,70 do 0,95; p = 0,0088). Mediana celokupnega preživetja je znašala 12,0 meseca v skupini z zdravilom Tarceva ter 11,0 meseca v skupini s placebom.

Največjo korist so opazili pri bolnikih z EGFR-aktivirajočimi mutacijami (n = 49; PFS HR = 0,10; 95-% interval zaupanja; 0,04 do 0,25; p < 0,0001). Pri bolnikih s tumorji z nemutiranim EGFR (n = 388) je pri analizi PFS razmerje ogroženosti znašalo 0,78 (95-% interval zaupanja; 0,63 do 0,96; p = 0,0185), pri analizi celokupnega preživetja pa 0,77 (95-% interval zaupanja; 0,61 do 0,97; p = 0,0243).

- Bolniki s stabilno boleznijo po kemoterapiji:

Pri bolnikih s stabilno boleznijo (n = 487) je bilo pri analizi PFS razmerje ogroženosti 0,68 (95-% interval zaupanja; 0,56 do 0,83; p < 0,0001) (mediana 12,1 tedna v skupini z zdravilom Tarceva ter 11,3 tedna v skupini s placebom), pri analizi celokupnega preživetja pa je razmerje ogroženosti

znašalo 0,72 (95-% interval zaupanja; 0,59 do 0,89; $p = 0,0019$) (mediana 11,9 meseca v skupini z zdravilom Tarceva ter 9,6 meseca v skupini s placebom).

Vpliv na celokupno preživetje so preiskovali v različnih podskupinah bolnikov s stabilno boleznijo, ki so prejeli zdravilo Tarceva. Med bolniki s skvamoznim karcinomom ($HR = 0,67$; 95-% interval zaupanja; 0,48 - 0,92) ter neskvamoznim karcinomom ($HR = 0,76$; 95-% interval zaupanja; 0,59 - 1,00) in med bolniki z EGFR-aktivirajočimi mutacijami ($HR = 0,48$; 95-% interval zaupanja; 0,14 - 1,62) ter tistih brez EGFR-aktivirajočih mutacij ($HR = 0,65$; 95-% interval zaupanja; 0,48 - 0,87) niso opazili večjih kvalitativnih razlik.

Zdravljenje po neuspehu vsaj ene predhodne kemoterapije:

Učinkovitost in varnost zdravila Tarceva v drugi/tretji liniji zdravljenja sta bili dokazani v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom primerjanem preskušanju (BR.21), ki je vključevalo 731 bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč po neuspehu vsaj ene predhodne kemoterapije. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 2 : 1 v skupino, ki je prejela 150 mg zdravila Tarceva, in v skupino, ki je prejela placebo peroralno enkrat na dan. Cilji preskušanja so bili celokupno preživetje (OS, overall survival), preživetje brez napredovanja bolezni (PFS, progression-free survival), odgovor na zdravljenje, trajanje odgovora, čas do poslabšanja simptomov, povezanih z rakom pljuč (kašelj, dispneja in bolečina) in varnost. Primarni cilj preskušanja je bilo preživetje.

Demografske značilnosti so bile med obema zdravljenima skupinama dobro uravnotežene. Približno dve tretjini bolnikov sta bili moškega spola, ena tretjina je imela pred začetkom zdravljenja splošno stanje zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 2, 9 % pa jih je imelo splošno stanje zmogljivosti po ECOG 3. Terapijo, ki je vključevala platino, je predhodno prejelo 93 % vseh bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo Tarceva, in 92 % vseh bolnikov, ki so prejeli placebo. Terapijo, ki je vključevala taksane, je predhodno prejelo 36 % bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo Tarceva, in 37 % vseh bolnikov v skupini, ki je prejela placebo.

Prilagojeno razmerje ogroženosti (HR , hazard ratio) za smrt v skupini, ki je jemala zdravilo Tarceva, je v primerjavi s placebo skupino znašalo 0,73 (95-% interval zaupanja; 0,60 do 0,87) ($p = 0,001$). Odstotek preživelih bolnikov je pri 12 mesecih v skupini, ki je jemala zdravilo Tarceva, znašal 31,2 %, v placebo skupini pa 21,5 %. Mediana celokupnega preživetja je bila v skupini, ki je jemala zdravilo Tarceva, 6,7 meseca (95-% interval zaupanja; 5,5 do 7,8 meseca), v primerjavi s 4,7 meseca v placebo skupini (95-% interval zaupanja; 4,1 do 6,3 meseca).

Učinek na celokupno preživetje so preiskovali v različnih podskupinah bolnikov. Učinek zdravila Tarceva na celokupno preživetje je bil podoben pri bolnikih z izhodišnim stanjem zmogljivosti (ECOG) 2–3 ($HR = 0,77$, interval zaupanja 0,6–1,0) ali 0–1 ($HR = 0,73$, interval zaupanja 0,6–0,9), bolnikih moškega spola ($HR = 0,76$, interval zaupanja 0,6–0,9) ali bolnicah ($HR = 0,80$, interval zaupanja 0,6–1,1), bolnikih, mlajših od 65 let ($HR = 0,75$, interval zaupanja 0,6–0,9) ali starejših bolnikih ($HR = 0,79$, interval zaupanja 0,6–1,0), bolnikih z enim predhodnim zdravljenjem ($HR = 0,76$, interval zaupanja 0,6–1,0) ali več kot enim predhodnim zdravljenjem ($HR = 0,75$, interval zaupanja 0,6–1,0), belcih ($HR = 0,79$, interval zaupanja 0,6–1,0) ali Azijcih ($HR = 0,61$, interval zaupanja 0,4–1,0), bolnikih z adenokarcinomom ($HR = 0,71$, interval zaupanja 0,6–0,9) ali skvamoznim karcinomom ($HR = 0,67$, interval zaupanja 0,5–0,9), toda ne pri bolnikih z drugimi histologijami ($HR = 1,04$, interval zaupanja 0,7–1,5), bolnikih s stadijem bolezni ob diagnozi IV ($HR = 0,92$, interval zaupanja 0,7–1,2) ali stadijem bolezni ob diagnozi < IV ($HR = 0,65$, 0,5–0,8). Bolnikom, ki niso nikoli kadili, je erlotinib veliko bolj koristil (HR preživetja = 0,42, interval zaupanja 0,28–0,64) kakor bolnikom, ki še kadijo ali so kadili ($HR = 0,87$, interval zaupanja 0,71–1,05).

Pri 45 % bolnikov z znanim statusom ekspresije EGFR, je bilo za bolnike z EGFR-pozitivnimi tumorji razmerje ogroženosti 0,68 (interval zaupanja 0,49–0,94), za bolnike z EGFR-negativnimi tumorji pa 0,93 (interval zaupanja 0,63–1,36); status ekspresije EGFR so določili z imunohistokemijo, z uporabo EGFR pharmDx kita. Kot EGFR-negativni so bili definirani tisti, pri katerih je bilo obarvanih manj kot 10 % tumorskih celic. Pri preostalih 55 % bolnikov z neznanim statusom ekspresije EGFR je bilo razmerje ogroženosti 0,77 (interval zaupanja 0,61–0,98).

Mediana preživetja brez napredovanja bolezni je bila v skupini, ki je jemala zdravilo Tarceva, 9,7 tedna (95-% interval zaupanja; 8,4 do 12,4 tedna), v primerjavi z 8 tedni v placebo skupini (95-% interval zaupanja; 7,9 do 8,1 tedna).

Objektivni odgovor na zdravljenje po kriterijih RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) je v skupini, ki je jemala zdravilo Tarceva, znašal 8,9 % (95-% interval zaupanja; 6,4 do 12,0). Prvih 330 bolnikov so ocenili centralno (odziv na zdravljenje 6,2 %); 401 bolnika pa so ocenili raziskovalci (odziv na zdravljenje 11,2 %).

Mediana trajanja odgovora je bila 34,3 tedna v razponu od 9,7 do 57,6+ tedna. Delež bolnikov, ki so dosegli popolni odgovor, delni odgovor ali stabilno bolezen, je znašal 44,0 % v skupini, ki je jemala zdravilo Tarceva in 27,5 % v skupini, ki je jemala placebo ($p = 0,004$).

Koristen vpliv zdravila Tarceva na podaljšanje preživetja so opazili tudi pri bolnikih, ki niso dosegli objektivnega odgovora na zdravljenje (po kriterijih RECIST). To je bilo dokazano z razmerjem ogroženosti za smrt 0,82 (95-% interval zaupanja; 0,68 do 0,99) pri bolnikih, pri katerih je bil najboljši odgovor stabilna bolezen ali napredovanje bolezni.

V primerjavi s placebom je zdravilo Tarceva signifikantno podaljšalo čas do poslabšanja simptomov kašlja, dispneje in bolečine.

Rak trebušne slinavke (zdravilo Tarceva v kombinaciji z gemcitabinom v študiji PA.3):

Učinkovitost in varnost zdravila Tarceva v kombinaciji z gemcitabinom za zdravljenje v prvi liniji so ocenjevali v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom primerjanem preskušanju pri bolnikih z lokalno napredovalim, neoperabilnim ali metastatskim rakom trebušne slinavke. Bolniki so bili randomizirani v skupino, ki je prejela zdravilo Tarceva, in v skupino, ki je prejela placebo enkrat na dan neprekinjeno ter gemcitabin intravensko (1.000 mg/m², cikel 1: na 1., 8., 15., 22., 29., 36. in 43. dan 8-tedenskega cikla; cikel 2 in nadaljnji cikli: 1., 8. in 15. dan 4-tedenskega cikla [odobreni odmerki in shema za rak trebušne slinavke, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za gemcitabin]). Zdravilo Tarceva ali placebo so bolniki jemali peroralno enkrat na dan do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Primarni cilj študije je bilo celokupno preživetje.

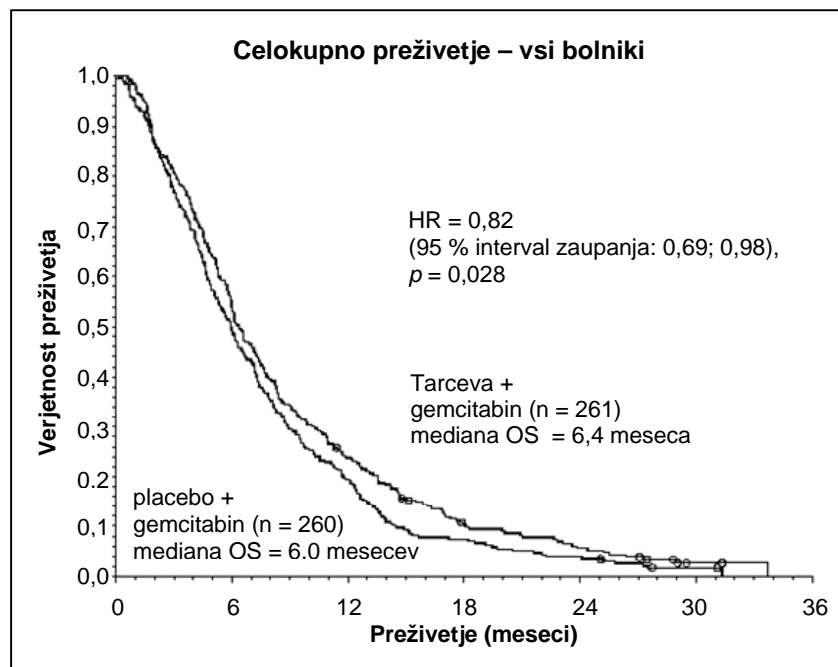
Izhodiščne demografske značilnosti bolnikov in značilnosti njihove bolezni so bile podobne v obeh zdravljenih skupinah, v skupini, ki je prejela zdravilo Tarceva 100 mg in gemcitabin, in skupini, ki je prejela placebo in gemcitabin, razen nekoliko višjega deleža žensk v skupini, ki je prejela erlotinib in gemcitabin, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo in gemcitabin:

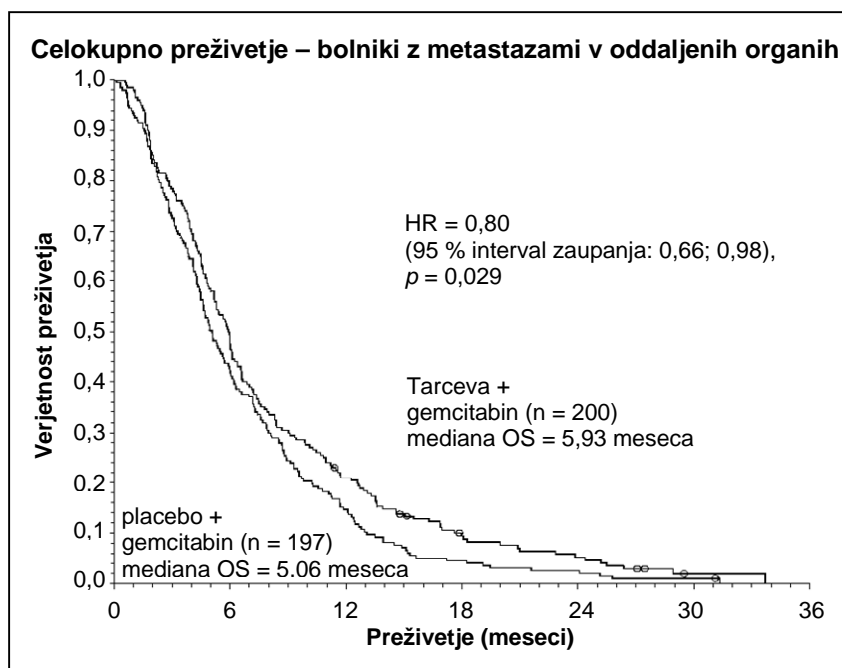
Pred začetkom zdravljenja	Tarceva	placebo
ženski spol	51 %	44 %
stanje zmogljivosti po ECOG 0 pred začetkom zdravljenja	31 %	32 %
stanje zmogljivosti po ECOG 1 pred začetkom zdravljenja	51 %	51 %
stanje zmogljivosti po ECOG 2 pred začetkom zdravljenja	17 %	17 %
metastatska bolezen pred začetkom zdravljenja	77 %	76 %

Preživetje so vrednotili v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti (ITT, intent to treat), na osnovi podatkov o preživetju, ki so jih dobili iz sledenja. Izsledki so prikazani v spodnji preglednici (izsledki za skupini bolnikov z metastatsko in lokalno napredovalo boleznijo so iz eksploracijske analize podskupin).

Izid	Tarceva (mesece)	Placebo (mesece)	razlika (Δ) (mesece)	interval zaupanja Δ	HR	interval zaupanja HR	p-vrednost
celotna populacija							
mediana celokupnega preživetja	6,4	6,0	0,41	-0,54–1,64	0,82	0,69–0,98	0,028

Izid	Tarceva (meseči)	Placebo (meseči)	razlika (Δ) (meseči)	interval zaupanja Δ	HR	interval zaupanja HR	p-vrednost
povprečno celokupno preživetje	8,8	7,6	1,16	-0,05–2,34			
populacija z metastatsko boleznijo							
mediana celokupnega preživetja	5,9	5,1	0,87	-0,26–1,56	0,80	0,66–0,98	0,029
povprečno celokupno preživetje	8,1	6,7	1,43	0,17–2,66			
populacija z lokalno napredovalo boleznijo							
mediana celokupnega preživetja	8,5	8,2	0,36	-2,43–2,96	0,93	0,65–1,35	0,713
povprečno celokupno preživetje	10,7	10,5	0,19	-2,43–2,69			





V *post-hoc* analizi so ugotovili, da imajo lahko bolniki z ugodnim kliničnim stanjem pred začetkom zdravljenja (nizka jakost bolečine, dobra kakovost življenja in dobro stanje zmogljivosti) večjo korist od zdravljenja z zdravilom Tarceva. Največji vpliv na korist ima nizka vrednost jakosti bolečine.

V *post-hoc* analizi so bolniki, ki so se zdravili z zdravilom Tarceva in pri katerih se je pojavil kožni izpuščaj, imeli daljše celokupno preživetje v primerjavi z bolniki, pri katerih se izpuščaj ni pojavil (mediana celokupnega preživetja 7,2 meseca v primerjavi s 5 meseci, razmerje ogroženosti 0,61). Pri 90 % bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Tarceva, se je kožni izpuščaj pojavil v prvih 44 dneh. Mediana časa do pojava izpuščaja je bila 10 dni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija: po peroralnem zaužitju so maksimalne koncentracije erlotiniba v plazmi dosežene v približno 4 urah. Študija pri zdravih prostovoljcih je pokazala oceno absolutne biološke uporabnosti 59 %. Hrana lahko poveča izpostavljenost po peroralnem odmerku.

Porazdelitev: erlotinib ima srednji navidezni volumen porazdelitve 232 l in se porazdeljuje v tumorska tkiva pri ljudeh. V študiji štirih bolnikov (trije so imeli nedrobnocelični rak pljuč, eden pa rak grla), ki so prejeli zdravilo Tarceva v odmerku 150 mg enkrat na dan peroralno, so po kirurškem izrezu v vzorcih tumorjev na deveti dan zdravljenja koncentracije erlotiniba znašale v povprečju 1.185 ng/g tkiva. To je ustrezalo 63 % (razpon 5 - 161 %) celokupnega povprečja največjih plazemskih koncentracij, ki so jih opazili v stanju dinamičnega ravnovesja. Primarni aktivni presnovki so bili v tumorjih prisotni v koncentracijah, ki so v povprečju znašale 160 ng/g tkiva. To je ustrezalo 113 % (razpon 88 - 130 %) celokupnega povprečja največjih plazemskih koncentracij, ki so jih opazili v stanju dinamičnega ravnovesja. Vezava na plazemske proteine znaša približno 95 %. Erlotinib se veže na serumski albumin in alfa-1 kisli glikoprotein.

Presnova: erlotinib se pri ljudeh presnavlja v jetrih z jetrnimi citokromi, v glavnem s CYP3A4, v manjši meri pa tudi s CYP1A2. Presnova zunaj jeter poteka s CYP3A4 v črevesju, CYP1A1 v pljučih, CYP1B1 v tumorskem tkivu ter tako lahko prispeva k presnovnemu očistku erlotiniba.

Znane so tri glavne poti presnove: 1) O-demetiliranje ene stranske verige ali obeh, ki mu sledi oksidacija v karboksilno kislino; 2) oksidacija acetilenske skupine, ki ji sledi hidroliza v arilkarboksilno kislino in 3) aromatska hidroksilacija fenilacetilenske skupine. Primarna presnovka erlotiniba OSI-420 in OSI-413, ki nastaneta z O-demetiliranjem katere koli stranske verige, imata primerljivo učinkovitost z erlotinibom v nekliničnih *in vitro* metodah in *in vivo* tumorskih modelih.

V plazmi sta prisotna v koncentracijah, manjših od 10 % koncentracije erlotiniba, in kažeta podobno farmakokinetiko kakor erlotinib.

Izločanje: erlotinib se po peroralnem dajanju v glavnem izloča v obliki presnovkov z blatom (> 90 %), v manjšem obsegu pa tudi prek ledvic (približno 9 %). Manj kot 2 % peroralno zaužitega odmerka se izloča v nespremenjeni obliki. Populacijska farmakokinetična analiza je pri 591 bolnikih, ki so prejeli le zdravilo Tarceva, pokazala srednji navidezni očistek 4,47 l/uro z mediano razpolovnega časa 36,2 ure. Čas do dosega plazemskih koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja bi bil po tej oceni približno 7 do 8 dni.

Farmakokinetika pri posebnih populacijah

Na osnovi populacijske farmakokinetične analize niso opazili klinično pomembnih povezav med predvidenim navideznim očistkom in bolnikovo starostjo, telesno maso, spolom ali etničnim poreklom. Dejavniki, ki so bili pri bolniku povezani s farmakokinetiko erlotiniba, so bili serumski celokupni bilirubin, koncentracije alfa-1 kislega glikoproteina in trenutno kajenje. Zvišane serumske koncentracije celokupnega bilirubina in koncentracije alfa-1 kislega glikoproteina so bile povezane z zmanjšanjem očistka erlotiniba. Klinični pomen teh razlik ni znan. Pri kadilcih je bila hitrost izločanja erlotiniba večja. To so dokazali v farmakokinetični študiji pri zdravih osebah, nekadilcih in kadilcih, ki so prejeli enkratno peroralni odmerek 150 mg erlotiniba. Geometrijska sredina C_{max} je bila 1.056 ng/ml pri nekadilcih in 689 ng/ml pri kadilcih s povprečnim razmerjem za kadilce glede na nekadilce 65,2 % (95-% interval zaupanja: 44,3 do 95,9; $p = 0,031$). Geometrijska sredina $AUC_{0-\infty}$ je bila 18.726 ng•h/ml pri nekadilcih in 6.718 ng•h/ml pri kadilcih s povprečnim razmerjem 35,9 % (95-% interval zaupanja: 23,7 do 54,3; $p < 0,0001$). Geometrijska sredina C_{24h} je bila 288 ng/ml pri nekadilcih in 34,8 ng/ml pri kadilcih s povprečnim razmerjem 12,1 % (95-% interval zaupanja: 4,82 do 30,2; $p = 0,0001$).

V ključni študiji faze III pri nedrobnoceličnem raku pljuč je bila najmanjša koncentracija erlotiniba v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih, ki so med zdravljenjem kadili, 0,65 µg/ml ($n = 16$), kar je bilo približno 2-krat manj, kot pri nekdanjih kadilcih ali bolnikih, ki niso nikoli kadili (1,28 µg/ml, $n = 108$). Temu učinku se je pridružilo tudi zmanjšanje navideznega plazemskega očistka erlotiniba za 24 %. V študiji faze I s povečevanjem odmerka pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč so farmakokinetične analize v stanju dinamičnega ravnotežja pri bolnikih, ki so kadili, pokazale od odmerka odvisno povečanje izpostavljenosti erlotinibu, ko se je odmerek zdravila Tarceva povečeval iz 150 mg do največjega odmerka, ki so ga še prenašali, 300 mg. Najmanjša plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja pri 300-mg odmerku pri kadilcih je bila v tej študiji 1,22 µg/ml ($n = 17$).

Na osnovi rezultatov farmakokinetičnih študij, je treba kadilcem svetovati, naj prekinijo kajenje, medtem ko se zdravijo z zdravilom Tarceva, ker so sicer lahko plazemske koncentracije zmanjšane.

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da lahko prisotnost opioida poveča izpostavljenost za približno 11 %.

Izvedli so še drugo populacijsko farmakokinetično analizo na osnovi podatkov o erlotinibu, pridobljenih pri 204 bolnikih z rakom trebušne slinavke, ki so prejeli erlotinib in gemcitabin. Ta analiza je pokazala, da so sospremenljivke, ki vplivajo na očistek erlotiniba pri bolnikih iz študije pri raku trebušne slinavke, zelo podobne opaženim v prejšnji farmakokinetični analizi z enim zdravilom. Novih učinkov sospremenljivk niso opazili. Sočasno dajanje gemcitabina ni imelo vpliva na plazemski očistek erlotiniba.

Specifičnih študij pri otrocih ali starejših bolnikih niso izvedli.

Jetrna okvara: erlotinib se v glavnem izloča prek jeter. Pri bolnikih s solidnimi tumorji in zmerno jetrno okvaro (7–9 točk po Child-Pughovi lestvici) je bila geometrijska sredina AUC_{0-t} erlotiniba 27.000 ng•h/ml in C_{max} erlotiniba 805 ng/ml, v primerjavi z AUC_{0-t} 29.300 ng•h/ml in C_{max} 1.090 ng/ml pri bolnikih z ustreznim delovanjem jeter, vključno z bolniki s primarnim rakom jeter ali

zasevki v jetrih. Čeprav je bila C_{max} pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro statistično značilno manjša, te razlike ne smatramo za klinično pomembno. Podatkov glede vpliva hude jetrne disfunkcije na farmakokinetiko erlotiniba ni. V populacijski farmakokinetični analizi so bile zvečane serumske koncentracije celokupnega bilirubina povezane z manjšo hitrostjo izločanja erlotiniba.

Ledvična okvara: erlotinib in njegovi presnovki se ne izločajo v velikem obsegu prek ledvic, saj se jih po enkratnem odmerku v urin izloči manj kot 9 %. V populacijski farmakokinetični analizi niso opazili klinično pomembne povezave med očistkom erlotiniba in očistkom kreatinina, vendar za bolnike s kreatininskim očistkom < 15 ml/min podatkov ni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Učinki večkratnega odmerjanja, ki so jih opazili pri vsaj eni živalski vrsti ali v študiji, so bili učinki na roženico (atrofija, ulceracija), kožo (folikularna degeneracija in vnetje, rdečina in alopecija), jajčnike (atrofija), jetra (nekroza jeter), ledvice (renalna papilarna nekroza in tubularna dilatacija) in gastrointestinalni trakt (zakasnelo praznjenje želodca in driska). Parametri rdečih krvnih celic so bili znižani, parametri belih krvnih celic, v glavnem nevtrofilcev, pa so bili zvišani. Opazili so z zdravljenjem povezana zvišanja ALT, AST in bilirubina. Te učinke so opazili pri izpostavljenosti, ki je bila močno pod primerljivo stopnjo klinične izpostavljenosti.

Glede na mehanizem delovanja obstaja možnost, da bi erlotinib lahko imel teratogeno delovanje. Podatki iz reproduktivnih toksikoloških testov pri podganah in kuncih pri odmerkih blizu maksimalnemu prenosljivemu odmerku in/ali toksičnemu odmerku za samice, kažejo vpliv na sposobnost razmnoževanja (embriotoksičnost pri podganah, resorpcija zarodka in fetotoksičnost pri kuncih) in razvoj (zmanjšana rast mladičev in preživetje pri podganah). Niso pa našli dokazov za teratogenost in vpliv na plodnost. Te učinke so opazili pri izpostavljenosti primerljivi s klinično.

Erlotinib se v običajnih študijah genotoksičnosti ni izkazal kot genotoksičen. Študije kancerogenosti niso izvedli.

Pri podganah so po obsevanju z UV-žarki opazili blago fototoksično kožno reakcijo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
natrijev lavrilsulfat
magnezijev stearat (E470b)

Obloga tablete:

hidroksipropilceluloza (E463)
titanov dioksid (E171)
makrogol
hipromeloza (E464)

Sivo barvilo za tisk:

šelak (E904)
rumeni železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC pretisni omot, zavarjen z aluminijevo folijo, ki vsebuje 30 tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/05/311/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

19. september 2005

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1. IME ZDRAVILA

Tarceva 150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Tarceva 150 mg

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg erlotiniba (v obliki erlotinibijevega klorida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele do rumenkaste, okrogle, bikonveksne tablete z rjavim napisom "Tarceva 150" in logom na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nedrobnocelični rak pljuč:

Zdravilo Tarceva je indicirano za samostojno vzdrževalno zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč s stabilno boleznijo po 4 ciklih standardne kemoterapije na osnovi platine v prvi liniji zdravljenja.

Zdravilo Tarceva je indicirano tudi za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč po neuspehu vsaj ene predhodne kemoterapije.

Pri predpisovanju zdravila Tarceva je treba upoštevati dejavnike, povezane s podaljšanim preživetjem.

Koristnega vpliva na podaljšanje preživetja ali drugih klinično pomembnih učinkov zdravljenja niso dokazali pri bolnikih z EGFR-negativnimi tumorji (glejte poglavje 5.1).

Rak trebušne slinavke:

Zdravilo Tarceva je v kombinaciji z gemcitabinom indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim rakom trebušne slinavke.

Pri predpisovanju zdravila Tarceva je treba upoštevati dejavnike, povezane s podaljšanim preživetjem (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Koristnega vpliva na podaljšanje preživetja niso dokazali za bolnike z lokalno napredovalo boleznijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Tarceva mora nadzorovati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju raka.

Nedrobnocelični rak pljuč

Priporočeni dnevni odmerek zdravila Tarceva je 150 mg, ki ga vzamemo najmanj eno uro pred zaužitjem hrane ali dve uri po tem.

Rak trebušne slinavke

Priporočeni dnevni odmerek zdravila Tarceva je 100 mg, ki ga vzamemo najmanj eno uro pred zaužitjem hrane ali dve uri po tem, v kombinaciji z gemcitabinom (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za gemcitabin, indikacija rak trebušne slinavke).

Pri bolnikih, pri katerih se kožni izpuščaj v prvih 4 do 8 tednih zdravljenja ne pojavi, je treba ponovno pretehtati nadaljnje zdravljenje z zdravilom Tarceva (glejte poglavje 5.1).

Kadar je potrebno odmerek prilagoditi, ga zmanjšujemo v korakih po 50 mg (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Tarceva je na voljo v jakostih 25 mg, 100 mg in 150 mg.

Pri sočasnem jemanju substratov in modulatorjev CYP3A4 bo morda potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.5).

Jetrna okvara: erlotinib se izloča z jetrno presnovo in žolčem. Čeprav je bila izpostavljenost erlotinibu pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro (7–9 točk po Child-Pughovi lestvici) in bolnikih z ustreznim delovanjem jeter podobna, je pri dajanju zdravila Tarceva bolnikom z jetrno okvaro potrebna previdnost. Če se pojavijo hudi neželeni učinki pride v poštev zmanjšanje odmerka ali prekinitev zdravljenja z zdravilom Tarceva. Varnosti in učinkovitosti erlotiniba pri bolnikih s hudo jetrno disfunkcijo (AST/SGOT in ALT/SGPT > petkratna zgornja meja normalne vrednosti) niso proučevali. Uporaba zdravila Tarceva pri bolnikih s hudo jetrno disfunkcijo ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara: varnosti in učinkovitosti erlotiniba pri bolnikih z ledvično okvaro (koncentracija kreatinina v serumu > 1,5-kratna zgornji referenčni vrednosti) niso proučevali. Na osnovi farmakokinetičnih podatkov prilagajanje odmerkov pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Uporaba zdravila Tarceva pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ni priporočljiva.

Uporaba pri otrocih: varnosti in učinkovitosti erlotiniba pri bolnikih, mlajših od 18 let, niso proučevali. Uporaba zdravila Tarceva pri otrocih ni priporočljiva.

Kadilci: pokazalo se je, da kajenje cigaret zmanjša izpostavljenost erlotinibu za 50 do 60 %. Največji odmerek zdravila Tarceva, ki so ga bolniki z nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki so med zdravljenjem kadili, še prenašali, je bil 300 mg. Učinkovitost in dolgoročna varnost odmerkov, večjih od priporočenih začetnih odmerkov, pri bolnikih, ki nadaljujejo s kajenjem, ni dokazana (glejte poglavji 4.5 in 5.2). Zato je treba bolnikom kadilcem svetovati, naj prenehajo kaditi, saj so plazemske koncentracije erlotiniba pri kadilcih manjše kot pri nekadilcih.

4.3 Kontraindikacije

Huda preobčutljivost za erlotinib ali katero koli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Močni induktorji CYP3A4 lahko zmanjšajo učinkovitost erlotiniba, močni zaviralci CYP3A4 pa lahko povečajo toksičnost. Sočasnemu zdravljenju s temi zdravili se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5). Bolnikom, ki kadijo, je treba svetovati, naj prenehajo kaditi, saj so plazemske koncentracije erlotiniba pri kadilcih zmanjšane v primerjavi s plazemskimi koncentracijami pri nekadilcih. Verjetno je, da je velikost zmanjšanja klinično pomembna (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki so zdravilo Tarceva prejeli za zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč, raka trebušne slinavke ali drugih napredovalih solidnih tumorjev, so občasno poročali o dogodkih, podobnih intersticijski pljučni bolezni, vključno s smrtnimi primeri. V ključni študiji BR.21 pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč je bila incidenca intersticijske pljučne bolezni (0,8 %) enaka v skupini, ki je prejela placebo, in v skupini, ki je prejela zdravilo Tarceva. V študiji pri bolnikih z rakom trebušne slinavke, v kombinaciji z gemcitabinom, je bila incidenca dogodkov, podobnih intersticijski pljučni bolezni, 2,5 % v skupini, ki je prejela zdravilo Tarceva in gemcitabin, v primerjavi z 0,4 % v skupini, ki je prejela placebo in gemcitabin. Celokupna incidenca je bila pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Tarceva v vseh študijah (vključno z nekontroliranimi študijami in

študijami s sočasno kemoterapijo) približno 0,6-% v primerjavi z 0,2-% pri bolnikih, ki so jemali placebo. Diagnoze, o katerih so poročali pri bolnikih, pri katerih je obstajal sum na dogodke, povezane z intersticijsko pljučno boleznijo, so vključevale pneumonitis, radiacijski pneumonitis, preobčutljivostni pneumonitis, intersticijsko pljučnico, intersticijsko pljučno bolezen, obliterativni bronhiolitis, pljučno fibrozo, akutni respiratorni distresni sindrom (ARDS), alveolitis in infiltracijo pljuč. Simptomi so se pojavili od nekaj dni do več mesecev po začetku zdravljenja z zdravilom Tarceva. Pogosto so bili prisotni tudi dejavniki, ki lahko pripomorejo k nastanku teh bolezni, kot so sočasna ali predhodna kemoterapija, predhodna radioterapija, predhodno obstoječa parenhimska pljučna bolezen, metastatska pljučna bolezen ali pljučne okužbe.

Pri bolnikih, pri katerih se akutno pojavijo novi in/ali poslabšajo nepojasneni pljučni simptomi, kot so dispneja, kašelj in zvišana telesna temperatura, je zdravljenje z zdravilom Tarceva treba prekiniti, dokler ni znana diagnoza. Bolnike, ki se sočasno zdravijo z erlotinibom in gemcitabinom, je treba skrbno spremljati zaradi možnosti pojava toksičnosti, podobni intersticijski pljučni bolezni. Če je ugotovljena intersticijska pljučna bolezen, zdravilo Tarceva ukinemo in uvedemo ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Pri približno 50 % bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Tarceva, se je pojavila driska. Zmerno do hudo drisko zdravimo z npr. loperamidom. V nekaterih primerih bo morda potrebno zmanjšanje odmerka. V kliničnih študijah so odmerke zmanjševali v korakih po 50 mg. Zmanjševanja odmerkov po 25 mg niso proučili. V primeru hude ali dolgotrajne driske, navzeje, anoreksije ali bruhanja, povezanih z dehidracijo, je zdravljenje z zdravilom Tarceva treba prekiniti in dehidracijo ustrezno zdraviti (glejte poglavje 4.8). O hipokaliemiji in ledvični odpovedi (vključno s smrtnimi primeri) so poročali redko. V nekaterih primerih je bila vzrok huda dehidracija zaradi driske, bruhanja in/ali anoreksije, pri drugih pa je k nastanku pripomogla sočasno prejeta kemoterapija. Posebno pri bolnikih z dejavniki tveganja (sočasno jemanje drugih zdravil, simptomi, bolezni ali drugi dejavniki, vključno z visoko starostjo) moramo, če je driska huda ali dolgotrajna oziroma vodi v dehidracijo, zdravljenje z zdravilom Tarceva prekiniti in bolnikom zagotoviti intenzivno intravensko rehidracijo. Dodatno je treba pri bolnikih s prisotnim tveganjem za razvoj dehidracije spremljati ledvično delovanje in serumske elektrolite, vključno s kalijem.

Pri uporabi zdravila Tarceva so poročali o redkih primerih jetrne odpovedi (vključno s smrtnimi). K njenemu nastanku je lahko pripomogla predhodno obstoječa jetrna bolezen ali sočasno jemanje hepatotoksičnih zdravil. Pri teh bolnikih je treba zato premisliti o rednem spremljanju jetrnega delovanja. Dajanje zdravila Tarceva je treba prekiniti, če so spremembe jetrnega delovanja hude (glejte poglavje 4.8). Uporaba zdravila Tarceva pri bolnikih s hudo jetrno disfunkcijo ni priporočljiva.

Bolniki, ki prejemajo zdravilo Tarceva, imajo večje tveganje za razvoj perforacij v prebavilih, ki so jih opazili občasno. Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki zavirajo angiogenezo, kortikosteroide, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) in/ali kemoterapijo na osnovi taksanov, ali so v preteklosti imeli peptični ulkus ali divertikularna bolezen, je tveganje večje. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi perforacija v prebavilih, je treba zdravljenje z zdravilom Tarceva dokončno ukiniti (glejte poglavje 4.8).

Poročali so o primerih kožnih bolezni z mehurji in luščenjem kože, vključno z zelo redkimi primeri, ki so nakazovali na Stevens-Johnsonov sindrom/toksično epidermalno nekrolizo in so bili v nekaterih primerih smrtni (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje z zdravilom Tarceva je treba prekiniti ali ukiniti, če se pri bolniku pojavijo hude oblike mehurjev ali luščenja kože.

Med uporabo zdravila Tarceva so zelo redko poročali o primerih perforacije ali ulceracije roženice. Med zdravljenjem z zdravilom Tarceva so opazili druge očesne bolezni, vključno z nenormalno rastjo trepalnic, suhim keratokonjunktivitisom ali keratitisom, ki so prav tako dejavniki tveganja za perforacijo/ulceracijo roženice. Zdravljenje z zdravilom Tarceva je treba prekiniti ali ukiniti, če se pri bolnikih pojavijo akutne očesne bolezni, kot je bolečina v očeh, ali se le-te poslabšajo (glejte poglavje 4.8).

Tablete vsebujejo laktozo in jih ne smemo dajati bolnikom z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze.

Za erlotinib je značilno zmanjšanje topnosti pri pH nad 5. Zdravila, ki spremenijo pH v zgornjem delu prebavil, kot so zaviralci protonske črpalke, H₂ antagonisti in antacidi, lahko spremenijo topnost erlotiniba in posledično njegovo biološko uporabnost. Ni verjetno, da bi povečanje odmerka zdravila Tarceva ob sočasnem dajanju takih zdravil odtehtalo zmanjšano izpostavljenost. Kombinaciji erlotiniba in zaviralcev protonske črpalke se je treba izogibati. Učinki sočasnega dajanja erlotiniba in H₂ antagonistov ali antacidov niso znani, vendar je zmanjšana biološka uporabnost verjetna. Zato se je treba sočasnemu dajanju teh kombinacij izogibati (glejte poglavje 4.5). Če menimo, da je uporaba antacidov med zdravljenjem z zdravilom Tarceva potrebna, jih je treba jemati najmanj 4 ure pred ali 2 uri po dnevnem odmerku zdravila Tarceva.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Erlotinib je močan zaviralec CYP1A1, srednje močan zaviralec CYP3A4 in CYP2C8, kot tudi močan zaviralec glukuronidacije z UGT1A1 *in vitro*.

Fiziološki pomen močne inhibicije CYP1A1 ni znan, saj se v človeških tkivih CYP1A1 izraža v zelo majhni meri.

Ko so erlotinib dajali skupaj s ciprofloksacinom, srednje močnim zaviralcem CYP1A2, se je izpostavljenost erlotinibu [AUC] značilno povečala za 39 %, sprememba maksimalne koncentracije (C_{max}) pa ni bila statistično značilna. Podobno se je izpostavljenost aktivnemu presnovku [AUC] povečala za približno 60 %, C_{max} pa za 48 %. Klinični pomen tega povečanja ni znan. Pri kombinaciji ciprofloksacina ali močnega zaviralca CYP1A2 (npr. fluvoksamina) z erlotinibom je potrebna previdnost. V primeru pojava neželenih dogodkov, povezanih z erlotinibom, lahko odmerik erlotiniba zmanjšamo.

Predhodno ali sočasno zdravljenje z zdravilom Tarceva ni spremenilo očistka prototipov substratov CYP3A4, midazolama in eritromicina, vendar pa je do 24 % zmanjšalo peroralno biološko uporabnost midazolama. V drugi klinični študiji erlotinib ni vplival na farmakokinetiko paklitaksela, substrata CYP3A4/2C8, ki so ga jemali sočasno. Pomemben vpliv na očistek drugih substratov CYP3A4 zato ni verjeten.

Inhibicija glukuronidacije lahko povzroči interakcije z zdravili, ki so substrati UGT1A1 in se izločajo samo po tej poti. Bolniki z majhnim izražanjem UGT1A1 ali genetskimi motnjami glukuronidacije (npr. Gilbertova bolezen) imajo lahko povečane koncentracije bilirubina v serumu in jih je treba zdraviti pazljivo.

Erlotinib se pri ljudeh presnavlja v jetrih z jetrnimi citokromi, primarno s CYP3A4 in v manjši meri s CYP1A2. Presnova erlotiniba zunaj jeter poteka s CYP3A4 v črevesju, CYP1A1 v pljučih in CYP1B1 v tumorskih tkivih ter lahko prispeva k presnovnemu očistku erlotiniba. Z zdravilnimi učinkovinami, ki se presnavljajo s temi encimi, jih zavirajo ali pa so njihovi induktorji, lahko pride do interakcij.

Močni zaviralci aktivnosti CYP3A4 zmanjšajo presnovo erlotiniba in zvečajo koncentracije erlotiniba v plazmi. V klinični študiji je sočasna uporaba erlotiniba in močnega zaviralca CYP3A4, ketokonazol (200 mg peroralno dvakrat na dan 5 dni), povzročila povečano izpostavljenost erlotinibu (86 % AUC in 69 % C_{max}). Pri sočasnem jemanju erlotiniba in močnih zaviralcev CYP3A4, kot so azolni antimikotiki (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol), zaviralci proteaz, eritromicin ali klaritromicin, je zato potrebna previdnost. Če je treba, odmerik erlotiniba zmanjšamo, še posebno pri pojavu toksičnosti.

Močni spodbujevalci aktivnosti CYP3A4 zvečajo presnovo erlotiniba in pomembno zmanjšajo plazemske koncentracije erlotiniba. V klinični študiji je sočasna uporaba erlotiniba in močnega induktorja CYP3A4, rifampicina (600 mg peroralno enkrat na dan 7 dni), povzročila 69-% zmanjšanje

mediane AUC erlotiniba. Po sočasnem dajanju rifampicina z enim 450-mg odmerkom zdravila Tarceva je povprečna izpostavljenost erlotinibu (AUC) znašala 57,5 % njene vrednosti po enem 150-mg odmerku zdravila Tarceva brez sočasnega zdravljenja z rifampicinom. Sočasnemu dajanju zdravila Tarceva in induktorjev CYP3A4 se je zato treba izogibati. Pri bolnikih, ki potrebujejo sočasno zdravljenje z zdravilom Tarceva in močnim induktorjem CYP3A4, kot je rifampicin, je treba premisliti o povečanju odmerka do 300 mg ob skrbnem spremljanju njihove varnosti (vključno z ledvičnim in jetrnim delovanjem ter serumskimi elektroliti). Če bolnik ta odmerek dobro prenaša več kot 2 tedna, pride v poštev nadaljnje povečanje odmerka na 450 mg ob skrbnem spremljanju varnosti. Zmanjšana izpostavljenost se lahko pojavi tudi z drugimi induktorji, kot so fenitoin, karbamazepin, barbiturati ali šentjanževka (*Hypericum perforatum*). Če te zdravilne učinkovine kombiniramo z erlotinibom, je potrebna previdnost. Kadar je mogoče, je treba razmisliti tudi o drugih načinih zdravljenja, ki ne vključujejo močnega spodbujanja aktivnosti CYP3A4.

V kliničnih študijah so poročali tudi o povišanih internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) in krvavitvah, vključno z gastrointestinalnimi, kar je bilo v nekaterih primerih povezano s sočasnim jemanjem varfarina (glejte poglavje 4.8), v nekaterih pa s sočasnim jemanjem nesteroidnih protivnetnih zdravil. Bolnikom, ki jemljejo varfarin ali druge kumarinske antikoagulate, je treba redno kontrolirati protrombinski čas ali INR.

Izsledki študije o farmakokinetičnih interakcijah so pokazali, da so bili po aplikaciji zdravila Tarceva pri kadilcih v primerjavi z nekadilci pomembno zmanjšane AUC_{∞} (2,8-krat), C_{max} (1,5-krat) in plazemske koncentracije po 24 urah (9-krat) (glejte poglavje 5.2). Zato je treba bolnikom kadilcem svetovati, naj kajenje opustijo čim prej pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tarceva, saj bodo sicer plazemske koncentracije zmanjšane. Kliničnega pomena zmanjšane izpostavljenosti niso formalno preiskovali, verjetno pa je klinično pomembna.

Erlotinib je substrat P-glikoproteina, prenašalca zdravilnih učinkovin. Sočasna uporaba zaviralcev Pgp, kot sta ciklosporin in verapamil, lahko vodi v spremenjeno porazdelitev in/ali spremenjeno izločanje erlotiniba. Posledice tega medsebojnega delovanja na npr. toksičnost za CZS niso znane. V takih primerih je potrebna previdnost.

Za erlotinib je značilno zmanjšanje topnosti pri pH nad 5. Zdravila, ki spremenijo pH v zgornjem delu prebavil, lahko spremenijo topnost erlotiniba in posledično njegovo biološko uporabnost. Sočasno dajanje erlotiniba z omeprazolom, zaviralcem protonske črpalke, je zmanjšalo izpostavljenost erlotinibu [AUC] za 46 % in maksimalno koncentracijo [C_{max}] za 61 %. Spremembe t_{max} ali razpolovnega časa ni bilo. Sočasno dajanje zdravila Tarceva in 300 mg ranitidina, antagonist receptorjev H₂, je zmanjšalo izpostavljenost erlotinibu [AUC] za 33 % in maksimalno koncentracijo [C_{max}] za 54 %. Ni verjetno, da bi povečanje odmerka zdravila Tarceva ob sočasnem dajanju takih zdravil odtehtalo zmanjšano izpostavljenost. Ko pa so zdravilo Tarceva dajali ločeno, to je 2 uri pred ali 10 ur po 150 mg ranitidina (ki so ga bolniki jemali dvakrat na dan), se je izpostavljenost erlotinibu [AUC] zmanjšala samo za 15 %, maksimalna koncentracija [C_{max}] pa samo za 17 %. Učinka antacidov na absorpcijo erlotiniba niso proučevali, vendar je ta lahko zmanjšana, kar vodi v nižje plazemske koncentracije. Kombinaciji erlotiniba in zaviralca protonske črpalke se je treba izogibati. Če menimo, da je uporaba antacidov med zdravljenjem z zdravilom Tarceva potrebna, jih je treba jemati najmanj 4 ure pred ali 2 uri po dnevnem odmerku zdravila Tarceva. Če razmišljamo o uporabi ranitidina, moramo zdravilo jemati ločeno: zdravilo Tarceva je treba vzeti najmanj 2 uri pred ali 10 ur po odmerku ranitidina.

V študiji faze Ib ni bilo pomembnih učinkov gemcitabina na farmakokinetiko erlotiniba, prav tako ni bilo pomembnih učinkov erlotiniba na farmakokinetiko gemcitabina.

Erlotinib poveča koncentracijo platine. V klinični študiji je sočasna uporaba erlotiniba s karboplatinom in paklitakselom povečala celokupno AUC_{0-48} platine za 10,6 %. Čeprav je razlika statistično značilna, je zaradi njene majhnosti ne štejemo za klinično pomembno. V klinični praksi lahko obstajajo drugi dejavniki, ki vodijo k večji izpostavljenosti karboplatinu, kot je npr. ledvična okvara. Pomembnih učinkov karboplatina ali paklitaksela na farmakokinetiko erlotiniba ni bilo.

Kapecitabin lahko poveča koncentracijo erlotiniba. Ko so erlotinib dajali v kombinaciji s kapecitabinom, je prišlo do statistično značilnega povečanja AUC in mejnega povečanja C_{max} erlotiniba v primerjavi z vrednostmi, ki so jih opazili v drugi študiji, kjer so erlotinib dajali samostojno. Pomembnih učinkov erlotiniba na farmakokinetiko kapecitabina ni bilo.

4.6 Nosečnost in dojenje

Ni podatkov o uporabi erlotiniba pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale določen vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj v času zdravljenja z zdravilom Tarceva ne zanosijo. Med zdravljenjem z zdravilom Tarceva in najmanj 2 tedna po zaključku zdravljenja je treba uporabljati zanesljive kontracepcijske metode. Pri nosečnicah se lahko zdravljenje nadaljuje le, če korist za mater upravičuje tveganje za plod.

Ni znano, ali se erlotinib izloča v materino mleko. Zaradi možnega škodljivega vpliva na otroka naj doječe matere med zdravljenjem z zdravilom Tarceva ne dojijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Erlotiniba ne povezujejo s poslabšanjem mentalnih sposobnosti.

4.8 Neželeni učinki

Nedrobnocelični rak pljuč (zdravilo Tarceva kot samostojno zdravljenje):

V randomizirani, dvojno slepi študiji (BR.21; zdravilo Tarceva v drugi liniji zdravljenja) sta bila najpogostejša neželena učinka, o katerih so poročali, kožni izpuščaj (75 %) in driska (54 %). Večina jih je bila glede na jakost stopnje 1/2 in je minila brez zdravljenja. Kožni izpuščaj stopnje 3/4 se je pojavil pri 9 % bolnikov, driska stopnje 3/4 pa pri 6 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Tarceva. Pri obeh primerih je bilo zdravljenje v študiji treba prekiniti pri 1 % bolnikov. Odmerek je bilo zaradi kožnega izpuščaja treba zmanjšati pri 6 % bolnikov, zaradi driske pa pri 1 % bolnikov. V študiji BR.21 je bila mediana časa do pojava kožnega izpuščaja 8 dni, do pojava driske pa 12 dni.

Na splošno se kožni izpuščaj kaže kot blag ali zmeren eritematozni in papulopustulozni izpuščaj, ki se lahko pojavi ali poslabša na delih, ki so izpostavljeni soncu. Za bolnike, ki so izpostavljeni soncu, je verjetno koristna uporaba zaščitnih oblačil in/ali zaščitne kreme (npr. na osnovi mineralov).

Neželeni dogodki, ki so se v ključni študiji BR.21 pojavili pogosteje (≥ 3 %) pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Tarceva, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in pri vsaj 10 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Tarceva, so povzeti po lestvici skupnih kriterijev toksičnosti Nacionalnega inštituta za raka (NCI-CTC) v preglednici 1.

Preglednica 1. Zelo pogosti neželeni učinki v študiji BR.21

	erlotinib n = 485			placebo n = 242		
	katera koli stopnja	3	4	katera koli stopnja	3	4
stopnja po lestvici NCI-CTC						
navedba po MedDRA	%	%	%	%	%	%
Skupno število bolnikov s katerim koli neželenim dogodkom	99	40	22	96	36	22
<i>Infekcijske in parazitske bolezni okužba*</i>	24	4	0	15	2	0

stopnja po lestvici NCI-CTC	erlotinib n = 485			placebo n = 242		
	katera koli stopnja	3	4	katera koli stopnja	3	4
navedba po MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>						
anoreksija	52	8	1	38	5	< 1
<i>Očesne bolezni</i>						
konjunktivitis	12	< 1	0	2	< 1	0
suhi keratokonjunktivitis	12	0	0	3	0	0
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>						
dispneja	41	17	11	35	15	11
kašelj	33	4	0	29	2	0
<i>Bolezni prebavil</i>						
driska**	54	6	< 1	18	< 1	0
navzeja	33	3	0	24	2	0
bruhanje	23	2	< 1	19	2	0
stomatitis	17	< 1	0	3	0	0
bolečina v trebuhu	11	2	< 1	7	1	< 1
<i>Bolezni kože in podkožja</i>						
kožni izpuščaj***	75	8	< 1	17	0	0
pruritus	13	< 1	0	5	0	0
suha koža	12	0	0	4	0	0
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>						
utrujenost	52	14	4	45	16	4

* Hude okužbe z nevtropenijo ali brez nje so vključevale pljučnico, sepso in celulitis.

** Lahko vodi v dehidracijo, hipokaliemijo in ledvično odpoved.

*** Kožni izpuščaj vključuje dermatitis podoben aknam.

V drugi dvojno slepi, randomizirani, s placebom primerjani študiji faze III, BO18192 (SATURN), so zdravilo Tarceva dajali kot vzdrževalno zdravljenje po kemoterapiji v prvi liniji. Študijo SATURN so izvedli pri 889 bolnikih z napredovalim, ponavljajočim se ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč po standardni kemoterapiji na osnovi platine v prvi liniji zdravljenja; novih varnostnih signalov niso ugotovili.

Najpogostejša neželena učinka, ki so ju opazili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tarceva v študiji BO18192, sta bila kožni izpuščaj (katerakoli stopnja 49 %) in driska (katerakoli stopnja 20 %). Večina neželenih učinkov je bila po resnosti stopnje 1/2 in jih ni bilo potrebno zdraviti. Kožni izpuščaj stopnje 3 se je pojavil pri 6 % bolnikov, driska stopnje 3 pa pri 2 % bolnikov. Kožnega izpuščaja in driske stopnje 4 niso opazili. Zdravljenje z zdravilom Tarceva so zaradi kožnega izpuščaja prekinili pri 1 % bolnikov, zaradi driske pa pri < 1 % bolnikov. Sprememba odmerka (prekinitvev ali zmanjšanje) je bila potrebna pri 8,3 % bolnikov zaradi kožnega izpuščaja in pri 3 % bolnikov zaradi driske.

Rak trebušne slinavke (zdravilo Tarceva v kombinaciji z gemcitabinom):

Najbolj pogosti neželeni učinki v ključni študiji PA.3 pri bolnikih z rakom trebušne slinavke, ki so prejeli zdravilo Tarceva 100 mg in gemcitabin, so bili utrujenost, kožni izpuščaj in driska. V skupini, ki je prejela zdravilo Tarceva in gemcitabin, so o kožnem izpuščaju in driski, obeh stopnje 3/4, poročali obakrat pri 5 % bolnikov. Mediana časa do pojava kožnega izpuščaja je bila 10 dni,

driske pa 15 dni. Zaradi kožnega izpuščaja in driske so odmerek zmanjšali pri 2 % bolnikov in zdravljenje prekinili pri manj kot 1 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Tarceva in gemcitabin.

Neželeni dogodki, ki so se v ključni študiji PA.3 pojavili pogosteje ($\geq 3\%$) pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tarceva 100 mg in gemcitabinom, kot v skupini, ki je prejela placebo in gemcitabin, in pri najmanj 10 % bolnikov v skupini, zdravljeni z zdravilom Tarceva 100 mg in gemcitabinom, so povzeti po lestvici skupnih kriterijev toksičnosti Nacionalnega inštituta za raka (NCI-CTC) v preglednici 2.

Preglednica 2. Zelo pogosti neželeni učinki v študiji PA.3 (100-mg kohorta)

stopnja po lestvici NCI-CTC	erlotinib n = 259			placebo n = 256		
	katera koli stopnja	3	4	katera koli stopnja	3	4
navedba po MedDRA	%	%	%	%	%	%
Skupno število bolnikov s katerim koli neželenim dogodkom	99	48	22	97	48	16
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i> okužba*	31	3	< 1	24	6	< 1
<i>Presnovne in prehranske motnje</i> zmanjšanje telesne mase	39	2	0	29	< 1	0
<i>Psihiatrične motnje</i> depresija	19	2	0	14	< 1	0
<i>Bolezni živčevja</i> glavobol	15	< 1	0	10	0	0
nevropatija	13	1	< 1	10	< 1	0
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i> kašelj	16	0	0	11	0	0
<i>Bolezni prebavil</i> driska**	48	5	< 1	36	2	0
stomatitis	22	< 1	0	12	0	0
dispepsija	17	< 1	0	13	< 1	0
flatulenca	13	0	0	9	< 1	0
<i>Bolezni kože in podkožja</i> kožni izpuščaj**	69	5	0	30	1	0
alopecija	14	0	0	11	0	0
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i> pireksija	36	3	0	30	4	0
utrujenost	73	14	2	70	13	2
okorelost	12	0	0	9	0	0

* Hude okužbe z nevtropenijo ali brez nje so vključevale pljučnico, sepsa in celulitis.

** Lahko vodi v dehidracijo, hipokaliemijo in ledvično odpoved.

*** Kožni izpuščaj vključuje dermatitis podoben aknam.

Drugi neželeni učinki:

Varnost zdravila Tarceva so vrednotili na osnovi podatkov pri več kot 1.200 bolnikih, ki so prejeli najmanj en 150-mg odmerek zdravila Tarceva kot samostojno zdravilo, in več kot 300 bolnikih, ki so prejeli zdravilo Tarceva 100 mg ali 150 mg v kombinaciji z gemcitabinom.

Neželeni učinki so navedeni po pogostnosti na naslednji način: zelo pogosti (> 1/10), pogosti (> 1/100, < 1/10), občasni (> 1/1.000, < 1/100), redki (> 1/10.000, < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000), vključno s posameznimi primeri.

Naslednje neželene učinke so opazili pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Tarceva kot samostojno zdravilo, in bolnikih, ki so prejeli zdravilo Tarceva skupaj s kemoterapijo.

Zelo pogosti neželeni učinki so navedeni v preglednicah 1 in 2, neželeni učinki drugih pogostnosti pa so povzeti spodaj.

Bolezni prebavil:

Pogosti: gastrointestinalne krvavitve. V kliničnih študijah so bile v nekaterih primerih povezane s sočasnim jemanjem varfarina (glejte poglavje 4.5), v nekaterih primerih pa s sočasnim jemanjem nesteroidnih protivnetnih zdravil.

Občasni: perforacije v prebavilih.

Bolezni kože in podkožja:

Pogosti: alopecija.

Pogosti (v PA.3): suha koža.

Pogosti: zanohtnica.

Občasni: poraščenost moškega tipa pri ženskah, spremembe obrvi, krhki nohti in odstopanje nohtov od kože.

Občasni: blage reakcije na koži, kot je hiperpigmentacija.

Zelo redki: primeri, ki so nakazovali na Stevens-Johnsonov sindrom/toksično epidermalno nekrolizo in so bili v nekaterih primerih smrtni.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

*Zelo pogosti (v PA.3),
pogosti (v BR.21):* nenormalnosti testov jetrne funkcije (vključno z zvišano alanin-aminotransferazo [ALT], aspartat-aminotransferazo [AST], bilirubinom). Večinoma so bile nepravilnosti blage do zmerne, prehodne narave ali povezane z jetrnimi metastazami.

Redki: Pri uporabi zdravila Tarceva so poročali o redkih primerih jetrne odpovedi (vključno s smrtnimi). K njenemu nastanku je lahko pripomogla predhodno obstoječa jetrna bolezen ali sočasno jemanje hepatotoksičnih zdravil (glejte poglavje 4.4).

Očesne bolezni:

Pogosti: keratitis.

Pogosti: konjunktivitis v študiji PA.3.

Občasni: spremembe trepalnic (vključno z vraščenimi trepalnicami, povečano rastjo in odebelitvijo trepalnic).

Zelo redki: ulceracije in perforacije roženice.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Pogosti: krvavitev iz nosu.

Občasni: resna intersticijska pljučna bolezen, vključno s smrtnimi primeri pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Tarceva za zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč ali drugih napredovalih solidnih tumorjev (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Zdrave osebe so dobro prenašale enkratne peroralne odmerke erlotiniba do 1.000 mg, bolniki z rakom pa do 1.600 mg. Zdrave osebe so ponavljajoče dajanje odmreka 200 mg dvakrat na dan slabo prenašale že po nekaj dneh jemanja. Na osnovi podatkov teh študij se lahko pri odmerkih, ki so večji od priporočenega, pojavijo resni neželeni dogodki, kot so driska, kožni izpuščaji in morebiti povečanje aktivnosti jetrnih aminotransferaz. V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba zdravilo Tarceva ukiniti in začeti s simptomatskim zdravljenjem.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, oznaka ATC: L01XE03.

Erlotinib je zaviralec tirozinske kinaze receptorja za epidermalni rastni dejavnik/humanega receptorja za epidermalni rastni dejavnik tipa 1 (EGFR, prav tako poznan kot HER1). Erlotinib močno zavira znotrajcelično fosforilacijo EGFR. EGFR se izraža na celični površini normalnih in rakavih celic. V nekliničnih modelih zaviranje fosfotirozina EGFR povzroči zastoj in/ali smrt celice.

Nedrobnocelični rak pljuč (zdravilo Tarceva kot samostojno zdravljenje):

Vzdrževalno zdravljenje po kemoterapiji v prvi liniji:

Učinkovitost in varnost zdravila Tarceva v vzdrževalnem zdravljenju po kemoterapiji v prvi liniji pri nedrobnoceličnem raku pljuč sta bili dokazani v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom primerjanem preskušanju (BO18192, SATURN). V študijo je bilo vključenih 889 bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč, pri katerih bolezen po 4 ciklih kemoterapije s kombinacijo dveh kemoterapevtikov na osnovi platine ni napredovala. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1 : 1 v skupino, ki je prejela 150 mg zdravila Tarceva, in v skupino, ki je prejela placebo, peroralno enkrat na dan, do napredovanja bolezni. Primarni cilj preskušanja je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS, progression-free survival) pri vseh bolnikih ter pri bolnikih z EGFR-pozitivnimi tumorji, določenimi po imunohistokemijski metodi. Izhodiščne demografske značilnosti bolnikov in značilnosti njihove bolezni so bile v obeh zdravljenih skupinah podobne. Bolniki, ki so imeli stanje zmogljivosti po ECOG višje od 1, ter tisti s hudimi ledvičnimi ali jetrnimi obolenji niso bili vključeni v študijo.

- Rezultati pri populaciji, ki so jo nameravali zdraviti (ITT, intent to treat):

V primarni analizi PFS pri vseh bolnikih (n = 889) je bilo razmerje ogroženosti (HR, hazard ratio) v skupini z zdravilom Tarceva v primerjavi s skupino s placebom 0,71 (95-% interval zaupanja; 0,62 do 0,82; p < 0,0001). Povprečno PFS je znašalo 22,4 tedna v skupini z zdravilom Tarceva v primerjavi s 16,0 tedna v skupini s placebom. Rezultate PFS je potrdil neodvisen pregled diagnostičnih posnetkov. Erlotinib v primerjavi s placebom ni kazal škodljivega vpliva na kakovost življenja.

V sočasno izvedeni primarni analizi PFS pri bolnikih z EGFR-pozitivnimi tumorji, določenimi po imunohistokemijski metodi (n = 621), je razmerje ogroženosti znašalo 0,69 (95-% interval zaupanja; 0,58 do 0,82; p < 0,0001). Povprečno PFS je znašalo 22,8 tedna v skupini z zdravilom Tarceva (od 0,1 do 78,9 tedna) v primerjavi s 16,2 tedna v skupini s placebom (od 0,1 do 88,1 tedna). Odstotek bolnikov brez napredovanja bolezni pri 6 mesecih je znašal 27 % v skupini z zdravilom Tarceva ter 16 % v skupini s placebom.

Pri sekundarnemu cilju, celokupnemu preživetju, je razmerje ogroženosti znašalo 0,81 (95-% interval zaupanja; 0,70 do 0,95; p = 0,0088). Mediana celokupnega preživetja je znašala 12,0 meseca v skupini z zdravilom Tarceva ter 11,0 meseca v skupini s placebom.

Največjo korist so opazili pri bolnikih z EGFR-aktivirajočimi mutacijami (n = 49; PFS HR = 0,10; 95-% interval zaupanja; 0,04 do 0,25; p < 0,0001). Pri bolnikih s tumorji z nemutiranim EGFR

(n = 388) je pri analizi PFS razmerje ogroženosti znašalo 0,78 (95-% interval zaupanja; 0,63 do 0,96; p = 0,0185), pri analizi celokupnega preživetja pa 0,77 (95-% interval zaupanja; 0,61 do 0,97; p = 0,0243).

- Bolniki s stabilno boleznijo po kemoterapiji:

Pri bolnikih s stabilno boleznijo (n = 487) je bilo pri analizi PFS razmerje ogroženosti 0,68 (95-% interval zaupanja; 0,56 do 0,83; p < 0,0001) (mediana 12,1 tedna v skupini z zdravilom Tarceva ter 11,3 tedna v skupini s placebom), pri analizi celokupnega preživetja pa je razmerje ogroženosti znašalo 0,72 (95-% interval zaupanja; 0,59 do 0,89; p = 0,0019) (mediana 11,9 meseca v skupini z zdravilom Tarceva ter 9,6 meseca v skupini s placebom).

Vpliv na celokupno preživetje so preiskovali v različnih podskupinah bolnikov s stabilno boleznijo, ki so prejeli zdravilo Tarceva. Med bolniki s skvamoznim karcinomom (HR = 0,67; 95-% interval zaupanja; 0,48 - 0,92) ter neskvamoznim karcinomom (HR = 0,76; 95-% interval zaupanja; 0,59 - 1,00) in med bolniki z EGFR-aktivirajočimi mutacijami (HR = 0,48; 95-% interval zaupanja; 0,14 - 1,62) ter tistih brez EGFR-aktivirajočih mutacij (HR = 0,65; 95-% interval zaupanja; 0,48 - 0,87) niso opazili večjih kvalitativnih razlik.

Zdravljenje po neuspehu vsaj ene predhodne kemoterapije:

Učinkovitost in varnost zdravila Tarceva v drugi/tretji liniji zdravljenja sta bili dokazani v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom primerjanem preskušanju (BR.21), ki je vključevalo 731 bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč po neuspehu vsaj ene predhodne kemoterapije. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 2 : 1 v skupino, ki je prejela 150 mg zdravila Tarceva, in v skupino, ki je prejela placebo peroralno enkrat na dan. Cilji preskušanja so bili celokupno preživetje (OS, overall survival), preživetje brez napredovanja bolezni (PFS, progression-free survival), odgovor na zdravljenje, trajanje odgovora, čas do poslabšanja simptomov, povezanih z rakom pljuč (kašelj, dispneja in bolečina) in varnost. Primarni cilj preskušanja je bilo preživetje.

Demografske značilnosti so bile med obema zdravljenima skupinama dobro uravnotežene. Približno dve tretjini bolnikov sta bili moškega spola, ena tretjina je imela pred začetkom zdravljenja splošno stanje zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 2, 9 % pa jih je imelo splošno stanje zmogljivosti po ECOG 3. Terapijo, ki je vključevala platino, je predhodno prejelo 93 % vseh bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo Tarceva, in 92 % vseh bolnikov, ki so prejeli placebo. Terapijo, ki je vključevala taksane, je predhodno prejelo 36 % bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo Tarceva, in 37 % vseh bolnikov v skupini, ki je prejela placebo.

Prilagojeno razmerje ogroženosti (HR, hazard ratio) za smrt v skupini, ki je jemala zdravilo Tarceva, je v primerjavi s placebo skupino znašalo 0,73 (95-% interval zaupanja; 0,60 do 0,87) (p = 0,001). Odstotek preživelih bolnikov je pri 12 mesecih v skupini, ki je jemala zdravilo Tarceva, znašal 31,2 %, v placebo skupini pa 21,5 %. Mediana celokupnega preživetja je bila v skupini, ki je jemala zdravilo Tarceva, 6,7 meseca (95-% interval zaupanja; 5,5 do 7,8 meseca), v primerjavi s 4,7 meseca v placebo skupini (95-% interval zaupanja; 4,1 do 6,3 meseca).

Učinek na celokupno preživetje so preiskovali v različnih podskupinah bolnikov. Učinek zdravila Tarceva na celokupno preživetje je bil podoben pri bolnikih z izhodišnim stanjem zmogljivosti (ECOG) 2–3 (HR = 0,77, interval zaupanja 0,6–1,0) ali 0–1 (HR = 0,73, interval zaupanja 0,6–0,9), bolnikih moškega spola (HR = 0,76, interval zaupanja 0,6–0,9) ali bolnicah (HR = 0,80, interval zaupanja 0,6–1,1), bolnikih, mlajših od 65 let (HR = 0,75, interval zaupanja 0,6–0,9) ali starejših bolnikih (HR = 0,79, interval zaupanja 0,6–1,0), bolnikih z enim predhodnim zdravljenjem (HR = 0,76, interval zaupanja 0,6–1,0) ali več kot enim predhodnim zdravljenjem (HR = 0,75, interval zaupanja 0,6–1,0), belcih (HR = 0,79, interval zaupanja 0,6–1,0) ali Azijcih (HR = 0,61, interval zaupanja 0,4–1,0), bolnikih z adenokarcinomom (HR = 0,71, interval zaupanja 0,6–0,9) ali skvamoznim karcinomom (HR = 0,67, interval zaupanja 0,5–0,9), toda ne pri bolnikih z drugimi histologijami (HR 1,04, interval zaupanja 0,7–1,5), bolnikih s stadijem bolezni ob diagnozi IV (HR = 0,92, interval zaupanja 0,7–1,2) ali stadijem bolezni ob diagnozi < IV (HR = 0,65, 0,5–0,8).

Bolnikom, ki niso nikoli kadili, je erlotinib veliko bolj koristil (HR preživetja = 0,42, interval zaupanja 0,28–0,64) kakor bolnikom, ki še kadijo ali so kadili (HR = 0,87, interval zaupanja 0,71–1,05).

Pri 45 % bolnikov z znanim statusom ekspresije EGFR, je bilo za bolnike z EGFR-pozitivnimi tumorji razmerje ogroženosti 0,68 (interval zaupanja 0,49–0,94), za bolnike z EGFR-negativnimi tumorji pa 0,93 (interval zaupanja 0,63–1,36); status ekspresije EGFR so določili z imunohistokemijo, z uporabo EGFR pharmDx kita. Kot EGFR-negativni so bili definirani tisti, pri katerih je bilo obarvanih manj kot 10 % tumorskih celic. Pri preostalih 55 % bolnikov z neznanim statusom ekspresije EGFR je bilo razmerje ogroženosti 0,77 (interval zaupanja 0,61–0,98).

Mediana preživetja brez napredovanja bolezni je bila v skupini, ki je jemala zdravilo Tarceva, 9,7 tedna (95-% interval zaupanja; 8,4 do 12,4 tedna), v primerjavi z 8 tedni v placebo skupini (95-% interval zaupanja; 7,9 do 8,1 tedna).

Objektivni odgovor na zdravljenje po kriterijih RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) je v skupini, ki je jemala zdravilo Tarceva, znašal 8,9 % (95-% interval zaupanja; 6,4 do 12,0). Prvih 330 bolnikov so ocenili centralno (odziv na zdravljenje 6,2 %); 401 bolnika pa so ocenili raziskovalci (odziv na zdravljenje 11,2 %).

Mediana trajanja odgovora je bila 34,3 tedna v razponu od 9,7 do 57,6+ tedna. Delež bolnikov, ki so dosegli popolni odgovor, delni odgovor ali stabilno bolezen, je znašal 44,0 % v skupini, ki je jemala zdravilo Tarceva in 27,5 % v skupini, ki je jemala placebo (p = 0,004).

Koristen vpliv zdravila Tarceva na podaljšanje preživetja so opazili tudi pri bolnikih, ki niso dosegli objektivnega odgovora na zdravljenje (po kriterijih RECIST). To je bilo dokazano z razmerjem ogroženosti za smrt 0,82 (95-% interval zaupanja; 0,68 do 0,99) pri bolnikih, pri katerih je bil najboljši odgovor stabilna bolezen ali napredovanje bolezni.

V primerjavi s placebom je zdravilo Tarceva signifikantno podaljšalo čas do poslabšanja simptomov kašlja, dispneje in bolečine.

Rak trebušne slinavke (zdravilo Tarceva v kombinaciji z gemcitabinom v študiji PA.3):

Učinkovitost in varnost zdravila Tarceva v kombinaciji z gemcitabinom za zdravljenje v prvi liniji so ocenjevali v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom primerjanem preskušanju pri bolnikih z lokalno napredovalim, neoperabilnim ali metastatskim rakom trebušne slinavke. Bolniki so bili randomizirani v skupino, ki je prejela zdravilo Tarceva, in v skupino, ki je prejela placebo enkrat na dan neprekinjeno ter gemcitabin intravensko (1.000 mg/m², cikel 1: na 1., 8., 15., 22., 29., 36. in 43. dan 8-tedenskega cikla; cikel 2 in nadaljnji cikli: 1., 8. in 15. dan 4-tedenskega cikla [odobreni odmerki in shema za rak trebušne slinavke, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za gemcitabin]). Zdravilo Tarceva ali placebo so bolniki jemali peroralno enkrat na dan do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Primarni cilj študije je bilo celokupno preživetje.

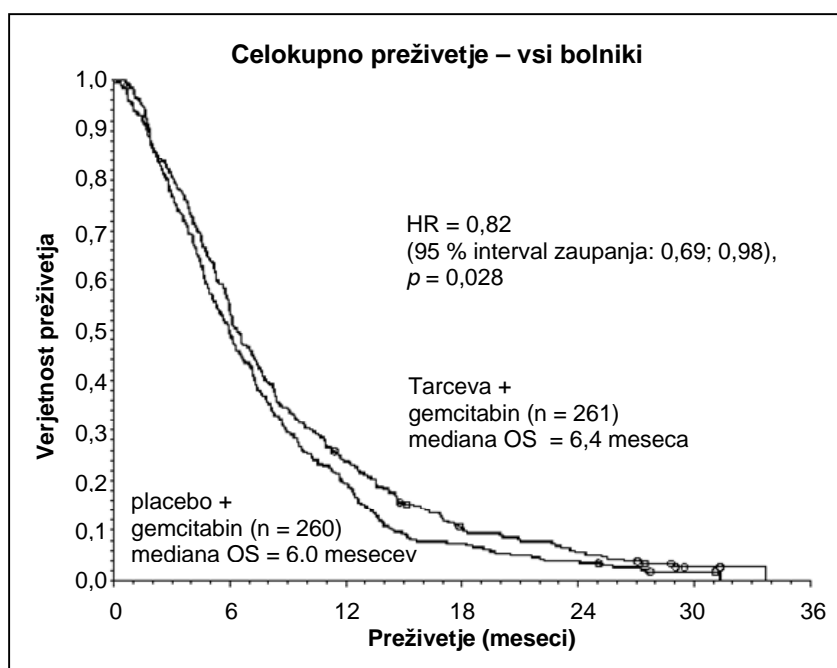
Izhodiščne demografske značilnosti bolnikov in značilnosti njihove bolezni so bile podobne v obeh zdravljenih skupinah, v skupini, ki je prejela zdravilo Tarceva 100 mg in gemcitabin, in skupini, ki je prejela placebo in gemcitabin, razen nekoliko višjega deleža žensk v skupini, ki je prejela erlotinib in gemcitabin, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo in gemcitabin:

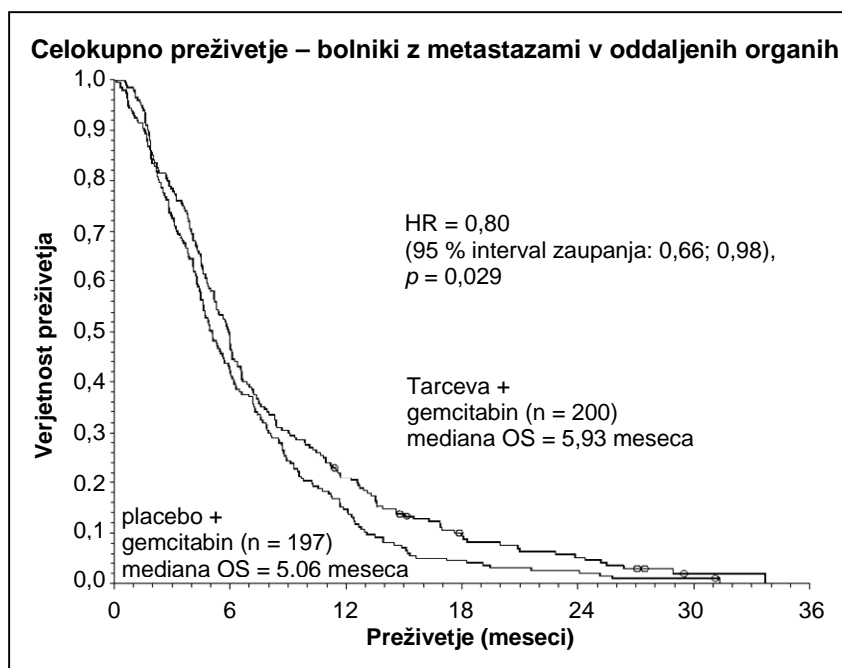
Pred začetkom zdravljenja	Tarceva	placebo
ženski spol	51 %	44 %
stanje zmogljivosti po ECOG 0 pred začetkom zdravljenja	31 %	32 %
stanje zmogljivosti po ECOG 1 pred začetkom zdravljenja	51 %	51 %
stanje zmogljivosti po ECOG 2 pred začetkom zdravljenja	17 %	17 %
metastatska bolezen pred začetkom zdravljenja	77 %	76 %

Preživetje so vrednotili v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti (ITT, intent to treat), na osnovi podatkov o preživetju, ki so jih dobili iz sledenja. Izsledki so prikazani v spodnji preglednici (izsledki

za skupini bolnikov z metastatsko in lokalno napredovalo boleznijo so iz eksploracijske analize podskupin).

Izid	Tarceva (mesece)	Placebo (mesece)	razlika (Δ) (mesece)	interval zaupanja Δ	HR	interval zaupanja HR	p-vrednost
celotna populacija							
mediana celokupnega preživetja	6,4	6,0	0,41	-0,54–1,64	0,82	0,69–0,98	0,028
povprečno celokupno preživetje	8,8	7,6	1,16	-0,05–2,34			
populacija z metastatsko boleznijo							
mediana celokupnega preživetja	5,9	5,1	0,87	-0,26–1,56	0,80	0,66–0,98	0,029
povprečno celokupno preživetje	8,1	6,7	1,43	0,17–2,66			
populacija z lokalno napredovalo boleznijo							
mediana celokupnega preživetja	8,5	8,2	0,36	-2,43–2,96	0,93	0,65–1,35	0,713
povprečno celokupno preživetje	10,7	10,5	0,19	-2,43–2,69			





V *post-hoc* analizi so ugotovili, da imajo lahko bolniki z ugodnim kliničnim stanjem pred začetkom zdravljenja (nizka jakost bolečine, dobra kakovost življenja in dobro stanje zmogljivosti) večjo korist od zdravljenja z zdravilom Tarceva. Največji vpliv na korist ima nizka vrednost jakosti bolečine.

V *post-hoc* analizi so bolniki, ki so se zdravili z zdravilom Tarceva in pri katerih se je pojavil kožni izpuščaj, imeli daljše celokupno preživetje v primerjavi z bolniki, pri katerih se izpuščaj ni pojavil (mediana celokupnega preživetja 7,2 meseca v primerjavi s 5 meseci, razmerje ogroženosti 0,61). Pri 90 % bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Tarceva, se je kožni izpuščaj pojavil v prvih 44 dneh. Mediana časa do pojava izpuščaja je bila 10 dni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija: po peroralnem zaužitju so maksimalne koncentracije erlotiniba v plazmi dosežene v približno 4 urah. Študija pri zdravih prostovoljcih je pokazala oceno absolutne biološke uporabnosti 59 %. Hrana lahko poveča izpostavljenost po peroralnem odmerku.

Porazdelitev: erlotinib ima srednji navidezni volumen porazdelitve 232 l in se porazdeljuje v tumorska tkiva pri ljudeh. V študiji štirih bolnikov (trije so imeli nedrobnocelični rak pljuč, eden pa rak grla), ki so prejeli zdravilo Tarceva v odmerku 150 mg enkrat na dan peroralno, so po kirurškem izrezu v vzorcih tumorjev na deveti dan zdravljenja koncentracije erlotiniba znašale v povprečju 1.185 ng/g tkiva. To je ustrezalo 63 % (razpon 5 - 161 %) celokupnega povprečja največjih plazemskih koncentracij, ki so jih opazili v stanju dinamičnega ravnovesja. Primarni aktivni presnovki so bili v tumorjih prisotni v koncentracijah, ki so v povprečju znašale 160 ng/g tkiva. To je ustrezalo 113 % (razpon 88 - 130 %) celokupnega povprečja največjih plazemskih koncentracij, ki so jih opazili v stanju dinamičnega ravnovesja. Vezava na plazemske proteine znaša približno 95 %. Erlotinib se veže na serumski albumin in alfa-1 kisli glikoprotein.

Presnova: erlotinib se pri ljudeh presnavlja v jetrih z jetrnimi citokromi, v glavnem s CYP3A4, v manjši meri pa tudi s CYP1A2. Presnova zunaj jeter poteka s CYP3A4 v črevesju, CYP1A1 v pljučih, CYP1B1 v tumorskem tkivu ter tako lahko prispeva k presnovnemu očistku erlotiniba.

Znane so tri glavne poti presnove: 1) O-demetiliranje ene stranske verige ali obeh, ki mu sledi oksidacija v karboksilno kislino; 2) oksidacija acetilenske skupine, ki ji sledi hidroliza v arilkarboksilno kislino in 3) aromatska hidroksilacija fenilacetilenske skupine. Primarna presnovka erlotiniba OSI-420 in OSI-413, ki nastaneta z O-demetiliranjem katere koli stranske verige, imata primerljivo učinkovitost z erlotinibom v nekliničnih *in vitro* metodah in *in vivo* tumorskih modelih.

V plazmi sta prisotna v koncentracijah, manjših od 10 % koncentracije erlotiniba, in kažeta podobno farmakokinetiko kakor erlotinib.

Izločanje: erlotinib se po peroralnem dajanju v glavnem izloča v obliki presnovkov z blatom (> 90 %), v manjšem obsegu pa tudi prek ledvic (približno 9 %). Manj kot 2 % peroralno zaužitega odmerka se izloča v nespremenjeni obliki. Populacijska farmakokinetična analiza je pri 591 bolnikih, ki so prejeli le zdravilo Tarceva, pokazala srednji navidezni očistek 4,47 l/uro z mediano razpolovnega časa 36,2 ure. Čas do dosega plazemskih koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja bi bil po tej oceni približno 7 do 8 dni.

Farmakokinetika pri posebnih populacijah

Na osnovi populacijske farmakokinetične analize niso opazili klinično pomembnih povezav med predvidenim navideznim očistkom in bolnikovo starostjo, telesno maso, spolom ali etničnim poreklom. Dejavniki, ki so bili pri bolniku povezani s farmakokinetiko erlotiniba, so bili serumski celokupni bilirubin, koncentracije alfa-1 kislega glikoproteina in trenutno kajenje. Zvišane serumske koncentracije celokupnega bilirubina in koncentracije alfa-1 kislega glikoproteina so bile povezane z zmanjšanjem očistka erlotiniba. Klinični pomen teh razlik ni znan. Pri kadilcih je bila hitrost izločanja erlotiniba večja. To so dokazali v farmakokinetični študiji pri zdravih osebah, nekadilcih in kadilcih, ki so prejeli enkratno peroralni odmerek 150 mg erlotiniba. Geometrijska sredina C_{max} je bila 1.056 ng/ml pri nekadilcih in 689 ng/ml pri kadilcih s povprečnim razmerjem za kadilce glede na nekadilce 65,2 % (95-% interval zaupanja: 44,3 do 95,9; $p = 0,031$). Geometrijska sredina $AUC_{0-\infty}$ je bila 18.726 ng•h/ml pri nekadilcih in 6.718 ng•h/ml pri kadilcih s povprečnim razmerjem 35,9 % (95-% interval zaupanja: 23,7 do 54,3; $p < 0,0001$). Geometrijska sredina C_{24h} je bila 288 ng/ml pri nekadilcih in 34,8 ng/ml pri kadilcih s povprečnim razmerjem 12,1 % (95-% interval zaupanja: 4,82 do 30,2; $p = 0,0001$).

V ključni študiji faze III pri nedrobnoceličnem raku pljuč je bila najmanjša koncentracija erlotiniba v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih, ki so med zdravljenjem kadili, 0,65 $\mu\text{g/ml}$ ($n = 16$), kar je bilo približno 2-krat manj, kot pri nekdanjih kadilcih ali bolnikih, ki niso nikoli kadili (1,28 $\mu\text{g/ml}$, $n = 108$). Temu učinku se je pridružilo tudi zmanjšanje navideznega plazemskega očistka erlotiniba za 24 %. V študiji faze I s povečevanjem odmerka pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč so farmakokinetične analize v stanju dinamičnega ravnotežja pri bolnikih, ki so kadili, pokazale od odmerka odvisno povečanje izpostavljenosti erlotinibu, ko se je odmerek zdravila Tarceva povečeval iz 150 mg do največjega odmerka, ki so ga še prenašali, 300 mg. Najmanjša plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja pri 300-mg odmerku pri kadilcih je bila v tej študiji 1,22 $\mu\text{g/ml}$ ($n = 17$).

Na osnovi rezultatov farmakokinetičnih študij, je treba kadilcem svetovati, naj prekinajo kajenje, medtem ko se zdravijo z zdravilom Tarceva, ker so sicer lahko plazemske koncentracije zmanjšane.

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da lahko prisotnost opioida poveča izpostavljenost za približno 11 %.

Izvedli so še drugo populacijsko farmakokinetično analizo na osnovi podatkov o erlotinibu, pridobljenih pri 204 bolnikih z rakom trebušne slinavke, ki so prejeli erlotinib in gemcitabin. Ta analiza je pokazala, da so sospremenljivke, ki vplivajo na očistek erlotiniba pri bolnikih iz študije pri raku trebušne slinavke, zelo podobne opaženim v prejšnji farmakokinetični analizi z enim zdravilom. Novih učinkov sospremenljivk niso opazili. Sočasno dajanje gemcitabina ni imelo vpliva na plazemski očistek erlotiniba.

Specifičnih študij pri otrocih ali starejših bolnikih niso izvedli.

Jetrna okvara: erlotinib se v glavnem izloča prek jeter. Pri bolnikih s solidnimi tumorji in zmerno jetrno okvaro (7–9 točk po Child-Pughovi lestvici) je bila geometrijska sredina AUC_{0-t} erlotiniba 27.000 ng•h/ml in C_{max} erlotiniba 805 ng/ml, v primerjavi z AUC_{0-t} 29.300 ng•h/ml in C_{max} 1.090 ng/ml pri bolnikih z ustreznim delovanjem jeter, vključno z bolniki s primarnim rakom jeter ali

zasevki v jetrih. Čeprav je bila C_{\max} pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro statistično značilno manjša, te razlike ne smatramo za klinično pomembno. Podatkov glede vpliva hude jetrne disfunkcije na farmakokinetiko erlotiniba ni. V populacijski farmakokinetični analizi so bile zvečane serumske koncentracije celokupnega bilirubina povezane z manjšo hitrostjo izločanja erlotiniba.

Ledvična okvara: erlotinib in njegovi presnovki se ne izločajo v velikem obsegu prek ledvic, saj se jih po enkratnem odmerku v urin izloči manj kot 9 %. V populacijski farmakokinetični analizi niso opazili klinično pomembne povezave med očistkom erlotiniba in očistkom kreatinina, vendar za bolnike s kreatininskim očistkom < 15 ml/min podatkov ni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Učinki večkratnega odmerjanja, ki so jih opazili pri vsaj eni živalski vrsti ali v študiji, so bili učinki na roženico (atrofija, ulceracija), kožo (folikularna degeneracija in vnetje, rdečina in alopecija), jajčnike (atrofija), jetra (nekroza jeter), ledvice (renalna papilarna nekroza in tubularna dilatacija) in gastrointestinalni trakt (zakasnelo praznjenje želodca in driska). Parametri rdečih krvnih celic so bili znižani, parametri belih krvnih celic, v glavnem nevtrofilcev, pa so bili zvišani. Opazili so z zdravljenjem povezana zvišanja ALT, AST in bilirubina. Te učinke so opazili pri izpostavljenosti, ki je bila močno pod primerljivo stopnjo klinične izpostavljenosti.

Glede na mehanizem delovanja obstaja možnost, da bi erlotinib lahko imel teratogeno delovanje. Podatki iz reproduktivnih toksikoloških testov pri podganah in kuncih pri odmerkih blizu maksimalnemu prenosljivemu odmerku in/ali toksičnemu odmerku za samice, kažejo vpliv na sposobnost razmnoževanja (embriotoksičnost pri podganah, resorpcija zarodka in fetotoksičnost pri kuncih) in razvoj (zmanjšana rast mladičev in preživetje pri podganah). Niso pa našli dokazov za teratogenost in vpliv na plodnost. Te učinke so opazili pri izpostavljenosti primerljivi s klinično.

Erlotinib se v običajnih študijah genotoksičnosti ni izkazal kot genotoksičen. Študije kancerogenosti niso izvedli.

Pri podganah so po obsevanju z UV-žarki opazili blago fototoksično kožno reakcijo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
natrijev lavrilsulfat
magnezijev stearat (E470b)

Obloga tablete:

hidroksipropilceluloza (E463)
titanov dioksid (E171)
makrogol
hipromeloza (E464)

Rjavo barvilo za tisk:

šelak (E904)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC pretisni omot, zavarjen z aluminijevo folijo, ki vsebuje 30 tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/05/311/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

19. september 2005

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

DODATEK II

- A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (Glejte Dodatek I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, 4.2).

• **POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

• **DRUGI POGOJI**

Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se obvezuje, da bo izvedel študije in dodatne farmakovigilančne aktivnosti, podrobno opisane v načrtu farmakovigilance, sprejetem v različici 1.1 načrta za obvladovanje tveganja (RMP), predloženem v modulu 1.8.2 vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP v soglasju z Odborom za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP).

V skladu s smernico CHMP o sistemih za obvladovanje tveganja za zdravila za uporabo v humani medicini mora biti posodobljen RMP predložen hkrati z naslednjim rednim posodobljenim poročilom o varnosti zdravila (PSUR).

Poleg tega je treba posodobljen RMP predložiti:

- po prejemu novih informacij, ki lahko vplivajo na trenutne specifikacije varnosti zdravila, načrt farmakovigilance ali na dejavnosti za zmanjšanje tveganja,
- v 60 dneh po doseženem pomembnem mejniku (farmakovigilančnem ali povezanem z zmanjševanjem tveganja),
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila (EMA).

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA

1. IME ZDRAVILA

Tarceva 25 mg filmsko obložene tablete
erlotinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka tableta vsebuje 25 mg erlotiniba (v obliki erlotinibijevega klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Zdravilo vsebuje tudi laktozo monohidrat. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/05/311/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

tarceva 25 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

1. IME ZDRAVILA

Tarceva 25 mg filmsko obložene tablete
erlotinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Roche Registration Ltd.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA

1. IME ZDRAVILA

Tarceva 100 mg filmsko obložene tablete
erlotinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka tableta vsebuje 100 mg erlotiniba (v obliki erlotinibijevega klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Zdravilo vsebuje tudi laktozo monohidrat. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/05/311/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

tarceva 100 mg

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

1. IME ZDRAVILA

Tarceva 100 mg filmsko obložene tablete
erlotinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Roche Registration Ltd.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Tarceva 150 mg filmsko obložene tablete
erlotinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka tableta vsebuje 150 mg erlotiniba (v obliki erlotinibijevega klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Zdravilo vsebuje tudi laktozo monohidrat. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/05/311/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

tablete 150 mg

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

1. IME ZDRAVILA

Tarceva 150 mg filmsko obložene tablete
erlotinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Roche Registration Ltd.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Tarceva 25 mg filmsko obložene tablete
Tarceva 100 mg filmsko obložene tablete
Tarceva 150 mg filmsko obložene tablete
erlotinib

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Tarceva in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tarceva
3. Kako jemati zdravilo Tarceva
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tarceva
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO TARCEVA IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Tarceva uporabljamo za zdravljenje raka, saj preprečuje delovanje beljakovine, imenovane receptor za epidermalni rastni dejavnik. Za to beljakovino je znano, da sodeluje pri rasti in razširjanju rakavih celic.

Zdravnik vam lahko to zdravilo predpiše, če imate napredovali nedrobnocelični rak pljuč. Lahko vam ga predpiše, če je vaša bolezen po začetni kemoterapiji ostala v večji meri nespremenjena, ali če vam predhodna kemoterapija ni ustavila bolezni.

Zdravnik vam lahko to zdravilo predpiše tudi v kombinaciji z drugim zdravilom, imenovanim gemcitabin, če imate rak trebušne slinavke v metastatski obliki.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO TARCEVA

Ne jemljite zdravila Tarceva:

- če ste alergični na (preobčutljivi za) erlotinib ali katero koli sestavino zdravila Tarceva.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Tarceva:

- če jemljete druga zdravila, ki lahko povečajo ali zmanjšajo količino erlotiniba v vaši krvi (na primer antimikotiki, kot je ketokonazol, zaviralci proteaz, eritromicin, klaritromicin, fenitoin, karbamazepin, barbiturati, rifampicin, ciprofloksacin, omeprazol, ranitidin ali šentjanževka). V nekaterih primerih lahko ta zdravila zmanjšajo učinkovitost ali pa povečajo neželene učinke zdravila Tarceva, zato bo morda zdravnik moral prilagoditi vaše zdravljenje ali pa vas med jemanjem zdravila Tarceva s temi zdravili ne bo zdravil;
- če jemljete zdravila za redčenje krvi (kot varfarin ali druge kumarinske derivate), ker lahko zdravilo Tarceva zveča tveganje za krvavitve. Vaš zdravnik bo moral redno spremljati vaše krvne teste.

Glejte tudi Jemanje drugih zdravil.

Obvestite svojega zdravnika, če:

- imate nenadoma težave z dihanjem, ki so povezane s kašljem ali zvišano telesno temperaturo, ker vas bo morda zdravnik moral zdraviti z drugimi zdravili in prekiniti zdravljenje z zdravilom Tarceva;
- imate drisko, ker vas bo morda zdravnik moral zdraviti z zdravili proti driski (na primer loperamidom);
- imate hudo ali dolgotrajno drisko, slabost, izgubo teka ali bruhanje. V teh primerih obvestite svojega zdravnika nemudoma, ker bo morda moral prekiniti zdravljenje z zdravilom Tarceva in vas zdraviti v bolnišnici;
- imate hude bolečine v trebuhu, hude mehurje na koži ali se vam koža zelo lušči, akutne težave z očmi (npr. bolečino v očeh) ali poslabšanje težav v očmi. Zdravnik bo morda moral začasno prekiniti ali ukiniti vaše zdravljenje z zdravilom Tarceva.

Glejte tudi poglavje 4 Možni neželeni učinki.

Ni znano, ali ima zdravilo Tarceva drugačen učinek, če vaša jetra ali ledvice ne delujejo normalno. Če imate hudo jetrno ali ledvično bolezen, zdravljenje s tem zdravilom ni priporočljivo.

Če imate motnjo glukuronidacije, kot je Gilbertov sindrom, vas bo vaš zdravnik moral zdraviti pazljivo.

Če se zdravite z zdravilom Tarceva, vam svetujemo, da kajenje opustite, saj lahko kajenje zmanjša količino vašega zdravila v krvi.

Jemanje drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Jemanje zdravila Tarceva skupaj s hrano in pijačo

Zdravila Tarceva ne jemljite skupaj s hrano.

Otroci in mladostniki

Zdravila Tarceva niso proučevali pri bolnikih, mlajših od 18 let. Zdravljenje otrok in mladostnikov s tem zdravilom ni priporočljivo.

Nosečnost in dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom Tarceva se izogibajte zanositvi. Če obstaja možnost, da zanosite, uporabljajte med zdravljenjem in najmanj 2 tedna po zadnji zaužiti tableti zanesljive kontracepcijske metode.

Če med jemanjem zdravila Tarceva zanosite, takoj obvestite svojega zdravnika, ki bo odločil o tem, ali boste z zdravljenjem nadaljevali.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Če se zdravite z zdravilom Tarceva, ne dojite.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravila Tarceva niso proučevali glede možnih vplivov na sposobnost upravljanja vozil in strojev, vendar pa je malo verjetno, da bi vaše zdravljenje vplivalo na te sposobnosti.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Tarceva

Zdravilo Tarceva vsebuje sladkor, ki se imenuje laktoza monohidrat. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo zdravila Tarceva posvetujte s svojim zdravnikom.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO TARCEVA

Pri jemanju zdravila Tarceva natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Tableto morate vzeti najmanj eno uro pred zaužitjem hrane ali dve uri po tem.

Običajni odmerek je ena tableta zdravila Tarceva po 150 mg na dan, če imate nedrobnocelični rak pljuč.

Običajni odmerek je ena tableta zdravila Tarceva po 100 mg na dan, če imate metastatski rak trebušne slinavke. Zdravilo Tarceva boste dobili v kombinaciji z gemcitabinom.

Zdravnik vam lahko odmerek prilagodi v korakih po 50 mg. Za različno odmerjanje je zdravilo Tarceva na voljo v jakostih 25 mg, 100 mg ali 150 mg.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Tarceva, kot bi smeli:

Takoj obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Lahko se pojavijo bolj izraziti neželeni učinki in bo vaš zdravnik morda prekinil zdravljenje.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Tarceva:

Če ste pozabili vzeti enega ali več odmerkov zdravila Tarceva, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta takoj, ko je mogoče.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjega.

Če ste prenehali jemati zdravilo Tarceva:

Pomembno je, da vzamete zdravilo Tarceva vsak dan, dokler vam ga je zdravnik predpisal.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Tarceva neželene učinke.

Zelo pogosti neželeni učinki (pri več kot 1 od 10 bolnikov) so kožni izpuščaji in driska, kot tudi srbenje, suha koža, izguba las, vnetje oči zaradi konjunktivitisa/keratokonjunktivitisa, izguba apetita, zmanjšanje telesne mase, slabost, bruhanje, vnetje v ustih, bolečina v želodcu, slaba prebava, napenjanje, utrujenost, povišana telesna temperatura, okorelost, težave z dihanjem, kašelj, okužba, glavobol, spremenjena občutljivost kože ali otrplost okončin, depresija in nenormalni krvni testi za jetrno funkcijo. Redko (pri manj kot 1 od 1000 bolnikov) so poročali o jetrni odpovedi. Vaš zdravnik lahko prekine zdravljenje z zdravilom Tarceva, če bodo krvne preiskave pokazale hude spremembe v delovanju jeter. Dolgotrajna in huda driska lahko povzroči nizek kalij v krvi in poslabšanje ledvičnega delovanja, še posebno, če sočasno prejemate drugo kemoterapijo. V primeru hude ali dolgotrajne driske nemudoma obvestite svojega zdravnika, ker boste morda potrebovali zdravljenje v bolnišnici.

Kožni izpuščaji se lahko pojavijo ali poslabšajo na delih, ki so izpostavljeni soncu. Če ste izpostavljeni soncu, je verjetno koristno uporabiti zaščitna oblačila in/ali zaščitno kremo za sonce (npr. na osnovi mineralov).

Pogosti neželeni učinki (pri manj kot 1 od 10 bolnikov) so krvavitev iz želodca ali črevesja in krvavitev iz nosu ter vnetje oči zaradi keratitisa.

Takoj obvestite svojega zdravnika, če opazite katerega koli od zgoraj naštetih neželenih učinkov. V nekaterih primerih bo moral vaš zdravnik zmanjšati odmerek zdravila Tarceva ali zdravljenje prekiniti.

Občasen resni neželeni učinek (pri manj kot 1 od 100 bolnikov) je redka oblika vnetja pljuč, ki se imenuje intersticijska pljučna bolezen. Ta bolezen je lahko povezana tudi z naravnim poslabšanjem vašega zdravstvenega stanja in se lahko v nekaterih primerih konča usodno. Če se pri vas pojavijo simptomi, kot so nenadne težave z dihanjem, ki so povezane s kašljem ali vročino, **nemudoma obvestite svojega zdravnika**, ker imate lahko to bolezen. Vaš zdravnik se lahko odloči za ukinitve zdravljenja z zdravilom Tarceva.

Opazili so spremembe las in nohtov. Ti primeri večinoma niso bili resni, kazali pa so se kot vnetne reakcije okrog nohtov (pogosto), povečana poraščenost po telesu in obrazu moškega tipa (občasno), spremembe trepalnic in obrvi (občasno), krhki nohti in odstopanje nohtov od kože (občasno).

Občasno (pri manj kot 1 od 100 bolnikov) so opazili predrtja v prebavilih. Zdravniku povejte, če imate hude bolečine v trebuhu. Prav tako mu povejte, če ste v preteklosti imeli peptično razjedo ali divertikularno bolezen, ker lahko to poveča tveganje.

Naslednje neželene učinke so opazili zelo redko (pri manj kot 1 od 10.000 bolnikov): primere razjed ali predrtja roženice, hude mehurje na koži ali močno luščenje kože (kar nakazuje na Stevens-Johnsonov sindrom).

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA TARCEVA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Tarceva ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake EXP oziroma Uporabno do. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Tarceva

- **Zdravilna učinkovina** zdravila Tarceva je erlotinib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg, 100 mg ali 150 mg erlotiniba (v obliki erlotinibijevega klorida) odvisno od jakosti.
- **Pomožne snovi** so:
jedro tablete: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, natrijev karboksimetilškrob (vrsta A), natrijev lavrilsulfat, magnezijev stearat;
obloga tablete: hipromeloza, hidroksipropilceluloza, titanov dioksid, makrogol;
barvilo za tisk:
Tarceva 25 mg: šelak, rumeni železov oksid;
Tarceva 100 mg: šelak, rumeni železov oksid, črni železov oksid, titanov dioksid;
Tarceva 150 mg: šelak, rdeči železov oksid.

Izgled zdravila Tarceva in vsebina pakiranja

Zdravilo Tarceva 25 mg je v obliki filmsko obloženih tablet bele do rumenkaste barve, okrogle oblike, z napisom "Tarceva 25" in logom natisnjenima v rjavo rumeni barvi na eni strani. Na voljo je v pakiranju po 30 tablet.

Zdravilo Tarceva 100 mg je v obliki filmsko obloženih tablet bele do rumenkaste barve, okrogle oblike, z napisom "Tarceva 100" in logom natisnjenima v sivi barvi na eni strani. Na voljo je v pakiranju po 30 tablet.

Zdravilo Tarceva 150 mg je v obliki filmsko obloženih tablet bele do rumenkaste barve, okrogle oblike, z napisom "Tarceva 150" in logom natisnjenima v rjavi barvi na eni strani. Na voljo je v pakiranju po 30 tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Izdelovalec:

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7039831

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.emea.europa.eu/>.