

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tarceva 25 mg филмирани таблетки
Tarceva 100 mg филмирани таблетки
Tarceva 150 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Tarceva 25 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg ерлотиниб (erlotinib) (като ерлотиниб хидрохлорид).

Tarceva 100 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg ерлотиниб (erlotinib) (като ерлотиниб хидрохлорид).

Tarceva 150 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg ерлотиниб (erlotinib) (като ерлотиниб хидрохлорид).

Помощни вещества с известно действие

Tarceva 25 mg филмирани таблетки

Всяка 25 mg филмирана таблетка съдържа 27,43 mg лактоза монохидрат.

Tarceva 100 mg филмирани таблетки

Всяка 100 mg филмирана таблетка съдържа 69,21 mg лактоза монохидрат.

Tarceva 150 mg филмирани таблетки

Всяка 150 mg филмирана таблетка съдържа 103,82 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Tarceva 25 mg филмирани таблетки

Бели до жълтеникави, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с гравирен надпис 'Т 25' от едната страна.

Tarceva 100 mg филмирани таблетки

Бели до жълтеникави, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с гравирен надпис 'Т 100' от едната страна.

Tarceva 150 mg филмирани таблетки

Бели до жълтеникави, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с гравирен надпис 'Т 150' от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД)

Tarceva е показан за лечение от първа линия на пациенти с локално авансирал или метастазирал недребноклетъчен рак на белите дробове (НДКРБД) с EGFR активиращи мутации.

Tarceva е показан също и за поддържащо лечение (с превключване) при пациенти с локално авансирал или метастазирал НДКРБД с EGFR активиращи мутации и стабилно заболяване след химиотерапия от първа линия.

Tarceva е показан също и за лечение на пациенти с локално авансирал или метастазирал НДКРБД след неуспех на поне една схема на химиотерапевтично лечение преди това. Tarceva е показан при пациенти с тумори без EGFR активиращи мутации, когато други възможности за лечение се считат за неподходящи.

Когато се предписва Tarceva, трябва да се вземат предвид факторите, свързани с продължителната преживяемост.

Не е установена полза по отношение на преживяемостта или други клинично значими ефекти на лечението при пациенти с рецептор на епидермалния растежен фактор (EGFR)-IHC отрицателни тумори (вж. точка 5.1).

Рак на панкреаса

Tarceva в комбинация с гемцитабин е показан за лечение на пациенти с метастазирал рак на панкреаса.

Когато се предписва Tarceva, трябва да се имат предвид факторите, свързани с продължителната преживяемост (вж. точки 4.2 и 5.1).

Не се доказва предимство по отношение на преживяемостта при пациенти с локално авансирало заболяване.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Tarceva трябва да бъде наблюдавано от лекар с опит в приложението на противоракова терапия.

Пациенти с недребноклетъчен рак на белия дроб

Трябва да се извърши изследване за EGFR мутация в съответствие с одобрените показания (вж. точка 4.1).

Препоръчителната дневна доза Tarceva е 150 mg, приета най-малко един час преди или два часа след хранене.

Пациенти с рак на панкреаса

Препоръчителната дневна доза Tarceva е 100 mg, приемана най-малко един час преди или два часа след хранене, в комбинация с гемцитабин (вж. показанието за рак на панкреаса в Кратката характеристика на продукта на гемцитабин).

При пациенти, които не развият обрив до първите 4 – 8 седмици на терапия, по-нататъшното лечение с Tarceva трябва да се преоцени (вж. точка 5.1).

Когато е необходимо коригиране на дозата, дозата трябва да се намалява с по 50 mg (вж. точка 4.4).

Tarceva се произвежда с количество на активното вещество 25 mg, 100 mg и 150 mg.

Съпътстващото приложение на субстрати на CYP3A4 и модулатори може да наложи коригиране на дозата (вж. точка 4.5).

Чернодробно увреждане

Ерлотиниб се елиминира чрез чернодробен метаболизъм и билиарна екскреция. Въпреки че експозицията на ерлотиниб е подобна при пациенти с умерено увредена чернодробна функция (Child-Pugh скор 7-9) в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция, се изисква внимание, когато Tarceva се прилага при пациенти с чернодробно увреждане. При поява на тежки нежелани реакции трябва да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на Tarceva. Безопасността и ефикасността на ерлотиниб не са проучени при пациенти с тежка чернодробна дисфункция (AST/SGOT и ALT/SGPT > 5 x ULN). Употребата на Tarceva при пациенти с тежка чернодробна дисфункция не се препоръчва (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Безопасността и ефикасността на ерлотиниб не са проучени при пациенти с бъбречно увреждане (концентрация на серумен креатинин > 1,5 пъти над горната граница на нормата). Въз основа на фармакокинетичните данни изглежда няма нужда от коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Употребата на Tarceva при пациенти с тежко бъбречно увреждане не се препоръчва.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ерлотиниб при одобрените показания не са установени при пациенти под 18-годишна възраст. Употребата на Tarceva при педиатрични пациенти не се препоръчва.

Пушачи

Доказано е, че тютюнопушенето намалява експозицията на ерлотиниб с 50-60%. Максималната поносима доза на Tarceva при пациенти с НДКРБД, които в момента пушат цигари, е 300 mg. Дозата 300 mg не показва по-добра ефикасност при втора линия на лечение след неуспешна химиотерапия в сравнение с препоръчителната доза 150 mg при пациенти, които продължават да пушат цигари. Данните за безопасност са сравними между дозите 300 mg и 150 mg. Има обаче числено повишение на честотата на обрив, интерстициална белодробна болест и диария при пациентите, получаващи по-високата доза ерлотиниб. Настоящите пушачи трябва да бъдат посъветвани да спрат да пушат (вж. точки 4.4, 4.5, 5.1 и 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към ерлотиниб или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Оценка на статуса на EGFR мутации

Когато се обмисля употребата на Tarceva за лечение от първа линия или поддържащо лечение при пациенти с локално авансирал или метастазирал НДКРБД, е важно статусът на EGFR мутации на пациента да е определен.

Съгласно местната медицинска практика трябва да се проведе валидиран, доказателствен, надежден и чувствителен тест с предварително определен праг на положителност и доказана полза при определянето на статуса на EGFR мутации, използващ туморна ДНК, получена от тъканна проба или свободно циркулираща ДНК (circulating free DNA, cfDNA), получена от кръвна (плазмена) проба.

Ако се използва тест основан на плазмена cfDNA и резултатът за активиращи мутации е отрицателен, поради възможността за фалшиво отрицателни резултати при плазмения тест, където е възможно трябва да се направи тъканен тест.

Пушачи

Пушачите трябва да бъдат посъветвани да спрат да пушат, тъй като плазмените концентрации на ерлотиниб при пушачи са по-ниски в сравнение с непушачите. Има вероятност степента на намаление да е клинично значима (вж. точки 4.2, 4.5, 5.1 и 5.2).

Интерстициално белодробно заболяване

Има нечести съобщения за събития от типа на интерстициално белодробно заболяване (ИБЗ), включително с летален изход, при пациенти, получавали Tarceva за лечение на недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД), рак на панкреаса или други авансирани солидни тумори. При основното проучване BR.21 на НДКРБД честотата на ИБЗ (0,8%) е същата както в групите с плацебо, така и с Tarceva. При мета-анализ на рандомизирани контролирани клинични изпитвания на НДКРБД (с изключение на проучвания фаза I и проучвания с едно рамо фаза II, поради липса на контролни групи), честотата на събитията от типа на ИБЗ е 0,9% при Tarceva в сравнение с 0,4% при пациентите в контролните рамена. При проучването за рак на панкреаса в комбинация с гемцитабин, честотата на събития от типа на ИБЗ е 2,5% в групата с Tarceva плюс гемцитабин в сравнение с 0,4% в групата, лекувана с плацебо плюс гемцитабин. Съобщените диагнози при пациенти с подозрение за събития от типа на ИБЗ включват пневмонит, радиационен пневмонит, хиперсензитивен пневмонит, интерстициална пневмония, интерстициално белодробно заболяване, облитериращ бронхиолит, белодробна фиброза, синдром на остър респираторен дистрес (ARDS), алвеолит и белодробна инфилтрация. Симптомите се проявяват от няколко дни до няколко месеца след началото на лечението с Tarceva. Чести са замъгляващите или утежняващите фактори като едновременно или предшестваща химиотерапия, предшестващо лъчелечение, предшестващо паренхиматозно белодробно заболяване, метастатично белодробно заболяване или белодробни инфекции. По-висока честота на ИБЗ (приблизително 5% при смъртност от 1.5%) се наблюдава при пациенти в проучвания, проведени в Япония.

При пациенти, които развият остри нови и/или прогресиращи необясними белодробни симптоми като диспнея, кашлица и фебрилитет, лечението с Tarceva трябва да се преустанови до изясняване на диагнозата. Пациентите, лекувани едновременно с ерлотиниб и гемцитабин, трябва да се наблюдават внимателно за евентуално развитие на токсичност от типа на ИБЗ. Ако се диагностицира ИБЗ, лечението с Tarceva трябва да се преустанови и, при необходимост, да се започне подходяща терапия (вж. точка 4.8).

Диария, дехидратация, електролитни нарушения и бъбречна недостатъчност

Диария (включително много редки случаи със смъртен изход) се появява при приблизително 50% от пациентите, лекувани с Tarceva. Умерена или тежка диария трябва да се лекува, напр. с лоперамид. В някои случаи може да е необходимо намаляване на дозата. По време на клиничните изпитвания дозите са намалявани с по 50 mg. Не е изследвано намаляване на дозата с по 25 mg. В случай на тежка персистираща диария, гадене, анорексия или повръщане, свързани с дехидратация, лечението с Tarceva трябва да се преустанови и да се предприемат подходящи мерки за лечение на дехидратацията (вж. точка 4.8). Има редки съобщения за вторична хипокалиемия и бъбречна недостатъчност (включително и с летален изход). Някои случаи се развиват вторично, в резултат на тежка дехидратация, дължаща се на диария, повръщане и/или анорексия, докато при други може да се сбърка поради едновременно приложение на химиотерапия. В случаи на по-тежка или персистираща диария или в случаите, водещи до дехидратация, особено при групи пациенти с утежняващи рискови фактори (особено съпътстваща химиотерапия и други лекарства, симптоми или заболявания, или други предразполагащи фактори, включително напреднала възраст), лечението с Tarceva трябва да се преустанови и да се предприемат подходящи мерки за интензивно интравенозно рехидратиране на пациентите. Освен това, трябва да се проследяват бъбречната функция и серумните електролити, включително нивата на калий при пациенти, при които съществува риск от дехидратация.

Хепатотоксичност

Съобщава се за сериозни случаи на лекарство-индуцирано чернодробно увреждане (ЛИЧУ), включително хепатит, остър хепатит и чернодробна недостатъчност (включително и с летален

изход) по време на приложение на Tarceva. Риските фактори може да включват предшестващо чернодробно заболяване или едновременно приложение на хепатотоксични лекарства. По време на лечение с Tarceva се препоръчва периодично изследване на чернодробната функция. Честотата на проследяване на чернодробната функция трябва да се повиши при пациенти с предшестващо чернодробно увреждане или билиарна обструкция. При пациенти, които съобщават за симптоми, показателни за чернодробно увреждане, трябва да се извърши незабавна клинична оценка и да се проведат чернодробни функционални тестове. Приложението на Tarceva трябва да се прекъсне, ако промените на чернодробната функция са тежки (вж. точка 4.8). Tarceva не се препоръчва при пациенти с тежка чернодробна дисфункция.

Перфорация на стомашно-чревния тракт

Пациентите, получаващи Tarceva, са изложени на повишен риск от развитие на перфорация на стомашно-чревния тракт, което не се наблюдава често (включително много редки случаи със смъртен изход). Пациентите, получаващи едновременно антиангиогенни средства, кортикостероиди, НСПВС и/или химиотерапия на основата на таксани, или които са с минала анамнеза за пептична улцерация или дивертикулит са изложени на повишен риск. Прилагането на Tarceva трябва да се преустанови окончателно при пациенти, които развият перфорация на стомашно-чревния тракт (вж. точка 4.8).

Булозни и ексфолиативни нарушения на кожата

Съобщава се за булозни, протичащи с образуване на мехури и ексфолиативни кожни заболявания, включително много редки случаи, предполагащи синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза, които в някои случаи са били летални (вж. точка 4.8). Лечението с Tarceva трябва да бъде прекъснато или преустановено, ако пациентът развие тежко булозно, протичащо с образуване на мехури или ексфолиативно заболяване. Пациентите с булозни и ексфолиативни кожни нарушения трябва да се изследват за кожна инфекция и да се лекуват според местните ръководства за лечение.

Нарушения на очите

Пациенти с признаци и симптоми, предполагащи кератит като остро или влошаващо се: възпаление на окото, съзрение, фоточувствителност, замъглено зрение, очна болка и/или зачервяване на окото своевременно трябва да бъдат насочени към специалист офталмолог. Ако диагнозата улцерозен кератит се потвърди, лечението с Tarceva трябва да се прекъсне или преустанови. Ако се диагностицира кератит, ползите и рисковете от продължаване на лечението трябва внимателно да се обмислят. Tarceva трябва да се прилага внимателно при пациенти с предишна анамнеза за кератит, улцерозен кератит или тежка форма на сухота на окото. Използването на контактни лещи също е рисков фактор за възникването на кератит и улцерации. Съобщават се много редки случаи на перфорация или улцерация на роговицата по време на употреба на Tarceva (вж. точка 4.8).

Взаимодействие с други лекарствени продукти

Мощните индуктори на CYP3A4 може да намалят ефикасността на ерлотиниб, а мощните инхибитори на CYP3A4 може да предизвикат повишена токсичност. Едновременното лечение с този тип лекарствени продукти трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Други форми на взаимодействие

Ерлотиниб се характеризира с намаление на разтворимостта при pH над 5. Лекарствените продукти, които променят pH на горните отдели на стомашно-чревния тракт (СЧТ), като инхибиторите на протонната помпа, H₂ антагонистите и антиацидите, може да променят разтворимостта на ерлотиниб, а оттам и бионаличността му. Малко е вероятно повишаването на дозата на Tarceva при едновременно приложение с такива препарати да компенсира намаляването на експозицията. Комбинирането на ерлотиниб с инхибитори на протонната помпа трябва да се избягва. Ефектите на едновременното приложение на ерлотиниб с H₂ антагонисти и антиациди не са известни; има вероятност, обаче за намалена бионаличност. Поради това, едновременното приложение на тези комбинации трябва да се избягва (вж. точка

4.5). Ако по време на лечението с Tarceva употребата на антиациди се счита за необходима, те трябва да се приемат най-малко 4 часа преди или 2 часа след дневната доза Tarceva.

Помощни вещества с известно действие

Таблетките съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, тотален лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (по-малко от 23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Ерлотиниб и други субстрати на CYP

Ерлотиниб е мощен инхибитор на CYP1A1 и умерен инхибитор на CYP3A4 и CYP2C8, както и мощен инхибитор на глюкуронидирането с помощта на UGT1A1 *in vitro*.

Физиологичното значение на мощното инхибиране на CYP1A1 не е известно поради много ограничената експресия на CYP1A1 в човешките тъкани.

Когато ерлотиниб се прилага едновременно с ципрофлоксацин, умерен инхибитор на CYP1A2, експозицията на ерлотиниб [AUC] се увеличава значително с 39%, като не се открива статистически значима промяна в C_{max} . Аналогично, експозицията на активния метаболит се увеличава с около 60% и 48%, съответно за AUC и C_{max} . Клиничното значение на това увеличение не е установено. Трябва да се внимава, когато ципрофлоксацин или мощни инхибитори на CYP1A2 (напр. флувоксамин) се комбинират с ерлотиниб. При проява на нежелани реакции, свързани с ерлотиниб, дозата на ерлотиниб може да се намали.

Предшестващо лечение или едновременно приложение на Tarceva не променя клирънса на прототипните субстрати на CYP3A4, мидазолам и еритромицин, но изглежда намалява пероралната бионаличност на мидазолам до 24%. При друго клинично проучване не е доказано повлияване на фармакокинетиката на паклитаксел, субстрат на CYP3A4/2C8, при едновременно приложение с ерлотиниб. Поради това, значими взаимодействия, които повлияват клирънса на други субстрати на CYP3A4, са малко вероятни.

Инхибирането на глюкуронидирането може да доведе до взаимодействия с лекарствени продукти, които са субстрати на UGT1A1 и които се елиминират изключително по този път. Пациенти с ниско ниво на експресия на UGT1A1 или с генетични нарушения на глюкуронидирането (напр. болест на Gilbert) може да покажат повишени серумни концентрации на билирубин и трябва да се лекуват внимателно.

Ерлотиниб се метаболизира в черния дроб от чернодробните цитохроми при човека, предимно CYP3A4 и в по-малка степен от CYP1A2. Екстрахепаталният метаболизъм с помощта на CYP3A4 в червата, CYP1A1 в белите дробове, и CYP1B1 в туморната тъкан също може потенциално да допринесе за метаболитното отстраняване на ерлотиниб. Може да възникнат потенциални взаимодействия с активни вещества, които се метаболизират от тези ензими, или са техни инхибитори или индуктори.

Мощните инхибитори на активността на CYP3A4 намаляват метаболизма на ерлотиниб и увеличават плазмените му концентрации. При едно клинично проучване, едновременното приложение на ерлотиниб с кетоконазол (200 mg перорално, два пъти дневно в продължение на 5 дни), мощен инхибитор на CYP3A4, е довело до повишаване на експозицията на ерлотиниб (86% на AUC и 69% на C_{max}). Поради това трябва да се внимава, когато ерлотиниб се комбинира с мощен инхибитор на CYP3A4, напр. азолови антимикотици (напр. кетоконазол, итраконазол, вориконазол), протеазни инхибитори, еритромицин или кларитромицин. Ако е необходимо, дозата на ерлотиниб трябва да се намали, особено при поява на токсичност.

Мощните индуктори на активността на CYP3A4 засилват метаболизма на ерлотиниб и значимо намаляват плазмените му концентрации. При едно клинично проучване, едновременното приложение на ерлотиниб и рифампицин (600 mg перорално, веднъж дневно в продължение на 7 дни), мощен индуктор на CYP3A4, е довело до 69% намаление на медианната AUC на ерлотиниб. Едновременното приложение на рифампицин с еднократна доза от 450 mg Tarceva е довело до средна експозиция на ерлотиниб (AUC) 57,5% от тази след еднократна доза от 150 mg Tarceva без лечение с рифампицин. Поради това, едновременното приложение на Tarceva с индуктори на CYP3A4 трябва да се избягва. При пациенти, които се нуждаят от едновременно лечение с Tarceva и мощен индуктор на CYP3A4 като рифампицин, трябва да се обмисли увеличение на дозата до 300 mg, като внимателно се следи за безопасността (включително бъбречната и чернодробната функция и серумните електролити) и ако лечението се понася добре в продължение на повече от 2 седмици, може да се помисли за допълнително увеличаване до 450 mg при внимателно проследяване на безопасността. Намалена експозиция може да се наблюдава и с други индуктори, напр. фенитоин, карбамазепин, барбитурати или жълт кантарион (*hypericum perforatum*). Комбинирането на тези активни вещества с ерлотиниб трябва да става предпазливо. Когато е възможно, трябва да се има предвид алтернативно лечение без мощна индуцираща активност по отношение на CYP3A4.

Ерлотиниб и кумаринови антикоагуланти

При пациенти, лекувани с Tarceva, има съобщения за взаимодействие с антикоагуланти, производни на кумарина, включително варфарин, водещо до повишение на Международното нормализирано съотношение (International Normalized Ratio, INR) и събития с кървене, които в някои случаи са били летални. Пациентите, приемащи антикоагуланти, производни на кумарина, трябва да се проследяват редовно за промени в протромбиновото време или INR.

Ерлотиниб и статини

Комбинацията на Tarceva със статин може да увеличи възможността от възникване на миопатия, индуцирана от статина, включително рабдомиолиза, което се наблюдава рядко.

Ерлотиниб и пушачи

Резултатите от едно проучване на фармакокинетичните взаимодействия показват значимо намаление от 2,8 - 1,5- и 9 пъти на AUC_{inf} , C_{max} и плазмената концентрация след 24 часа, съответно след приложение на Tarceva при пушачи, в сравнение с непушачите. Поради това, пациентите, които продължават да пушат, трябва да бъдат насърчавани да преустановят пушенето във възможно най-кратки срокове преди началото на лечението с Tarceva, тъй като в противен случай плазмените концентрации на ерлотиниб намаляват. Въз основа на данните от проучване CURRENTS не са установени доказателства за някаква полза от по-висока доза ерлотиниб 300 mg в сравнение с препоръчителната доза 150 mg при активни пушачи. Данните за безопасност са сравними между дозите 300 mg и 150 mg. Има обаче числено повишение на честотата на обрив, интерстициална белодробна болест и диария при пациентите, получаващи по-високата доза ерлотиниб (вж. точки 4.2, 4.4, 5.1 и 5.2).

Ерлотиниб и инхибитори на Р-гlikопротеина

Ерлотиниб е субстрат на Р-гlikопротеина, преносител на активни вещества. Едновременното приложение на инхибитори на Рgp, напр. циклоспорин и верапамил, може да доведе до промени в разпределението и/или променено елиминиране на ерлотиниб. Последствията на това взаимодействие напр. за токсичността на ЦНС не са установени. Трябва да се внимава в такива ситуации.

Ерлотиниб и лекарствени продукти, които променят рН

Ерлотиниб се характеризира с намаление на разтворимостта при рН над 5. Лекарствените продукти, които променят рН на горните отдели на стомашно-чревния тракт (СЧТ), може да променят разтворимостта на ерлотиниб, а оттам и неговата бионаличност. Едновременното приложение на ерлотиниб с омепразол, инхибитор на протонната помпа (ИПП), намалява експозицията на ерлотиниб [AUC] и максималната концентрация [C_{max}] съответно с 46% и 61%. Няма промяна в T_{max} или полуживота. Едновременното приложение на Tarceva с 300 mg

ранитидин, H₂-рецепторен антагонист, понижава експозицията на ерлотиниб [AUC] и максималните концентрации [C_{max}] съответно с 33% и 54%. Малко е вероятно повишаването на дозата на Tarceva при едновременно приложение с такива препарати да компенсира това намаляване на експозицията. Когато Tarceva обаче се дозира, разпределен във времето, 2 часа преди или 10 часа след ранитидин 150 mg два пъти дневно, експозицията на ерлотиниб [AUC] и максималните концентрации [C_{max}] се понижават съответно само с 15% и 17%. Ефектът на антиацидите върху абсорбцията на ерлотиниб не е изследван, но абсорбцията може да е нарушена, което може да доведе до по-ниски плазмени нива. Накратко, комбинирането на ерлотиниб с инхибитори на протонната помпа трябва да се избягва. Ако по време на лечението с Tarceva употребата на антиациди се счита за необходима, те трябва да се приемат най-малко 4 часа преди или 2 часа след дневната доза на Tarceva. Ако се обмисля употреба на ранитидин, той трябва да се разпредели във времето, т.е. Tarceva трябва да се приема най-малко 2 часа преди или 10 часа след приема на ранитидин.

Ерлотиниб и гемцитабин

В едно проучване фаза Ib не са отбелязани значими ефекти на гемцитабин върху фармакокинетиката на ерлотиниб, нито значими ефекти на ерлотиниб върху фармакокинетиката на гемцитабин.

Ерлотиниб и карбоплатин/паклитаксел

Ерлотиниб повишава концентрациите на платината. При едно клинично проучване едновременната употреба на ерлотиниб с карбоплатин и паклитаксел води до повишаване на общата AUC₀₋₄₈ на платината с 10,6%. Въпреки статистическата значимост, не се счита, че големината на тази разлика е от клинично значение. В клиничната практика може да има други съпътстващи фактори, като бъбречното увреждане, водещи до повишена експозиция на карбоплатин. Няма значими ефекти на карбоплатин или паклитаксел върху фармакокинетиката на ерлотиниб.

Ерлотиниб и капецитабин

Капецитабин може да повиши концентрациите на ерлотиниб. Когато ерлотиниб се прилага в комбинация с капецитабин, е наблюдавано статистически значимо повишение на AUC на ерлотиниб и гранично увеличение на C_{max} в сравнение със стойностите, наблюдавани при друго проучване, където ерлотиниб е прилаган самостоятелно. Няма значими ефекти на ерлотиниб върху фармакокинетиката на капецитабин.

Ерлотиниб и протеазомни инхибитори

Поради механизма им на действие, може да се очаква, че протеазомните инхибитори, включително бортезомиб, повлияват ефекта на инхибиторите на EGFR, включително ерлотиниб. Това влияние се подкрепя от ограничени клинични данни и предклинични изследвания, показващи разграждане на EGFR от протеазомите.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на ерлотиниб при бременни жени. Проучванията при животни не показват данни за тератогенност или отклонения при раждането. Не може обаче да се изключи нежелан ефект върху бременността, тъй като проучванията при плъхове и зайци са показали повишена ембрио/фетална смъртност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хора не е известен.

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да се съветват да избягват забременяване, докато се лекуват с Tarceva. Трябва да се използва ефективна контрацепция по време на и най-малко 2 седмици след лечението. Лечението при бременни жени трябва да продължи само ако потенциалната полза за майката надхвърля риска за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали ерлотиниб се екскретира с кърмата. Не са провеждани проучвания за оценка на въздействието на Tarceva върху производството на мляко или за наличието му в кърмата. Тъй като потенциалната вреда за кърмачето е неизвестна, майките трябва да се посъветват да не кърмят, докато приемат Tarceva и в продължение на най-малко 2 седмици след последната доза.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват данни за увреждане на фертилитета. Не може обаче да се изключи нежелан ефект върху фертилитета, тъй като проучванията при животни са показали ефекти върху репродуктивните параметри (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хора не е известен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини; приложението на ерлотиниб обаче не се свързва с увреждане на психическите способности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Оценката на безопасността на Tarceva се основава на данни от над 1 500 пациенти, лекувани с най-малко една доза Tarceva 150 mg като монотерапия и повече от 300 пациенти, които са приемали Tarceva 100 mg или 150 mg в комбинация с гемцитабин.

Недребноклетъчен рак на белия дроб (приложение на Tarceva като монотерапия)

Първа линия на лечение на пациенти с EGFR мутации

В открито, рандомизирано проучване фаза III ML20650, проведено при 154 пациенти, безопасността на Tarceva като първа линия на лечение при пациенти с НДКРБД с EGFR активиращи мутации е оценена при 75 пациенти.

Най-честите нежелани лекарствени реакции (НЛР), наблюдавани при пациентите, лекувани с Tarceva в проучване ML20650, са обрив и диария, повечето са степен 1/2 по тежест и са овладяни без интервенция. Пълна информация за степента и честотата на обрив и диария за всички клинични проучвания е достъпна в раздела “Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу.

Поддържащо лечение

В две други двойнослепи, рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания фаза III, BO18192 (SATURN) и BO25460 (IUNO), Tarceva е прилаган като поддържащо лечение след първа линия на химиотерапия. Тези проучвания са проведени при общо 1 532 пациенти с авансирал, рецидивиращ или метастазирал НДКРБД след първа линия на стандартна химиотерапия на базата на платина.

Най-честите НЛР, наблюдавани при пациентите, лекувани с Tarceva в проучвания BO18192 и BO25460, са обрив и диария

Втора и следващи линии на лечение

В едно рандомизирано двойносляпо проучване (BR.21; Tarceva е прилаган като втора линия на лечение), най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) са обрив и диария. Повечето са с тежест от степен 1/2 и са отзвучали без допълнителна намеса. Медианата на времето до началото на обрива е 8 дни, а медианата на времето до началото на диарията - 12 дни.

Рак на панкреаса (Tarceva е прилаган едновременно с гемцитабин)

Най-честите нежелани реакции в основното проучване РА.3 при пациенти с рак на панкреаса, приемащи Tarceva 100 mg плюс гемцитабин, са умора, обрив и диария. Медианата на времето до появата на обрив и диария е съответно 10 дни и 15 дни.

Обобщение на нежеланите реакции в табличен вид

Честотата на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) от клиничните изпитвания и в постмаркетингови условия, съобщени при приложение на Tarceva самостоятелно или в комбинация с химиотерапия, са обобщени в Таблица 1. Нежеланите лекарствени реакции са изброени според системно-органния клас по MedDRA. Съответната категория по честота за всяка нежелана лекарствена реакция се основава на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Обобщение на НЛР от клинични изпитвания и в постмаркетингови условия, по честота:

Инфекции и инфестации	
Много чести	инфекция*
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	анорексия, намалено тегло
Психични нарушения	
Много чести	депресия
Нарушения на нервната система	
Много чести	невропатия, главоболие
Нарушения на очите	
Много чести	сух кератоконюнктивит
Чести	кератит, конюнктивит
Нечести	промени в миглите*
Много редки	перфорации на роговицата, язви на роговицата, увеит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести	диспнея, кашлица
Чести	епистаксис
Нечести	интерстициална белодробна болест*
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	диария*, гадене, повръщане, стоматит, коремна болка, диспепсия, флатуленция
Чести	кървене от стомашно-чревния тракт*
Нечести	стомашно-чревни перфорации*
Редки	интестинална пневматоза
Хепатобилиарни нарушения	
Много чести	отклонения в чернодробните функционални показатели*
Редки	чернодробна недостатъчност, хепатит
С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)	остър хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	обрив*, сърбеж

<i>Чести</i>	алопеция, сухота на кожата, паронихия, фоликулит, акне/акнеiformен дерматит, кожни фисури
<i>Нечести</i>	хирзутизм, промени във веждите, чупливи и разхлабени нокти, леки кожни реакции като хиперпигментация
<i>Редки</i>	синдром на палмарно-плантарна еритроидизестезия
<i>Много редки</i>	синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
<i>Чести</i>	бъбречна недостатъчност
<i>Нечести</i>	нефрит, протеинурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
<i>Много чести</i>	умора, пирексия, тръпки

*За допълнителна информация, вижте раздел „Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу.

Описание на избрани нежелани реакции

Обрив

Обривът включва акнеiformен дерматит. Като цяло обривът се проявява като лек или умерен еритематозен и папулопустулозен обрив, който може да се появи или да се влоши в области, изложени на слънце. За пациенти, които са изложени на слънце, може да се препоръча защитно облекло и/или използване на слънцезащитни продукти (напр. съдържащи минерали).

Диария

Диарията може да доведе до дехидратация, хипокалиемия и бъбречна недостатъчност. Включва летални случаи (вж. точка 4.4).

Таблица 2: Обобщение на честотата и степента на обрива и диария, наблюдавани при всяко клинично проучване

Проучване	Показание	Обрив (%)					Диария (%)				
		Степен			Предприети действия		Степен			Предприети действия	
		Всяка	3	4	Прек ¹	Мод ²	Всяка	3	4	Прек ¹	Мод ²
ML20650	NSCLC	80	9	0	1	11	57	4	0	1	7
BO18192	NSCLC	49,2	6,0	0	1	8,3	20,3	1,8	0	<1	3
BO25460	NSCLC	39,4	5,0	0	0	5,6	24,2	2,5	0	0	2,8
BR.21	NSCLC	75	9		1	6	54	6		1	1
PA.3	Рак на панкреаса	-	5		1	2	-	5		1	2

¹ Прекъсване

² Модифициране на дозата

Инфекция

Това може да са тежки инфекции със или без неутропения, включително пневмония, сепсис и целулит.

Промени в миглите

Промените включват врастване на мигли, прекомерен растеж и удебеляване на миглите.

Интерстициална белодробна болест (ILD)

ILD включва летални случаи при пациенти, получаващи Tarceva за лечение на NSCLC или други напреднали солидни тумори (вж. точка 4.4). По-висока честота е наблюдавана при пациенти в Япония (вж. точка 4.4)

Кървене от стомашно-чревния тракт (GI)

Кървене от стомашно-чревния тракт включва летални случаи (вж. точка 4.4). В клинични проучвания някои случаи са били свързани със съпътстващо приложение на варфарин, а някои с едновременното приложение на НСПВС (вж. точка 4.5). Стомашно-чревните перфорации също включват случаи с летален изход (вж. точка 4.4).

Отклонения в чернодробните функционални показатели

Отклоненията включват повишена аланин аминотрансфераза [ALT], аспартат аминотрансфераза [AST] и билирубин. Случаите са предимно леки до умерени по тежест, преходни по характер или свързани с чернодробни метастази.

Чернодробна недостатъчност

Това включва летални случаи. Рисковите фактори могат да включват съществуващо чернодробно заболяване или съпътстващи хепатотоксични лекарства (вж. точка 4.4).

Синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза

Това включва летални случаи (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V

4.9 Предозиране

Симптоми

Единични перорални дози Tarceva до 1000 mg ерлотиниб при здрави индивиди и до 1600 mg при пациенти с рак са се понасяли добре. Многократно приложение на дози от 200 mg два пъти дневно при здрави индивиди са се понасяли зле само след няколко дни на приложение. Въз основа на данните от тези проучвания, тежки нежелани реакции, като диария, обрив и вероятно повишена активност на чернодробните аминотрансферази може да възникнат при приложение на продукта в дози по-високи от препоръчителната.

Овладяване

При подозрение за предозиране, лечението с Tarceva трябва да се преустанови и да се започне симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластичен продукт, протеин киназен инхибитор, АТС код: L01EB02

Механизъм на действие

Ерлотиниб е инхибитор на тирозин киназата на рецептора на епидермалния растежен фактор/човешкия рецептор на епидермалния растежен фактор тип 1 (EGFR, известен и като HER1). Ерлотиниб мощно инхибира интрацелуларното фосфорилиране на EGFR. EGFR се експресира върху клетъчната повърхност на нормалните и раковите клетки. В неклинични модели инхибирането на фосфотирозина на EGFR води до клетъчна стаза и/или смърт.

EGFR мутациите могат да доведат до конститутивно активиране на сигналните пътища на анти-апоптоза и пролиферация. Мощната ефективност на ерлотиниб при блокиране на EGFR-медираното сигнализиране при тези тумори, положителни за EGFR мутация, се отдава на здравото свързване на ерлотиниб с мястото на свързване на АТФ в мутирания киназен домейн на EGFR. Поради блокирането на междинното сигнализиране, пролиферацията на клетките се спира и се индуцира клетъчна смърт посредством вътрешно присъщ апоптозен път. Наблюдавана е туморна регресия при модели на мишки с подсилена експресия на тези EGFR активиращи мутации.

Клинична ефикасност

Първа линия на лечение на недребноклетъчен рак на белите дробове (НДКРБД) при пациенти с EGFR активиращи мутации (Tarceva приложен като монотерапия)

Ефикасността на Tarceva като лечение от първа линия на пациенти с НДКРБД с EGFR активиращи мутации е доказана в едно рандомизирано, открито клинично изпитване фаза III (ML20650, EORTAC). Това проучване е проведено при пациенти от бялата раса с метастазирал или локално авансирал НДКРБД (стадий IIIb и IV), които не са получавали преди това химиотерапия или каквато и да е системна противотуморна терапия за своето напреднало заболяване и които имат мутации в домейна на тирозин киназата на EGFR (делеция на екзон 19

или мутация на екзон 21). Пациентите са рандомизирани 1:1 за получаване на Tarceva 150 mg дневно или до 4 цикъла дублетна химиотерапия на базата на платина.

Първичната крайна точка е ПБП, оценена от изследователя. Резултатите от ефикасността са обобщени в Таблица 3.

Фигура 1: Крива на Kaplan-Meier за ПБП, оценена от изследователя в клинично изпитване ML20650 (EURTAC) (крайна дата: април 2012 г.)

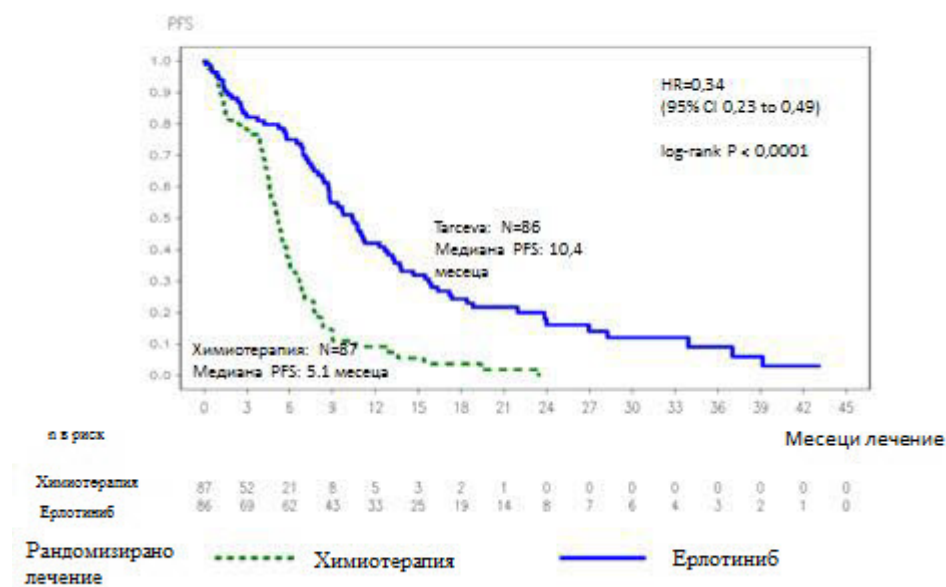


Таблица 3: Резултати от ефикасността на Tarceva сравнено с химиотерапия при изпитване ML20650 (EORTC)

		Tarceva	Химиотерапия	HR (95% CI)	p-стойност
Предварителен планиран междинен анализ (35% ОП зрялост) (n = 153) Крайна дата: август 2010		n = 77	n = 76		
	Първична крайна точка: Преживяемост без прогресия (ПБП, медиана в месеци)* Оценка от изследователя **	9,4	5,2	0,42 [0,27-0,64]	p < 0,0001
	Независим преглед **	10,4	5,4	0,47 [0,27-0,78]	p = 0,003
	Най-добро ниво на отговор (CR/PR)	54,5%	10,5%		p < 0,0001
Експлоративен анализ (40% ОП зрялост) (n = 173) Крайна дата: януари 2011	Обща преживяемост (ОП) (месеци)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p = 0,4170
		n = 86	n = 87		
	ПБП (медиана в месеци), оценка на изследователя	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p < 0,0001
	Най-добро ниво на отговор (CR/PR)	58,1%	14,9%		p < 0,0001
Актуализиран анализ (62% ОП зрялост) (n = 173) Крайна дата: април 2012	ОП (месеци)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p = 0,8702
		n = 86	n = 87		
	ПБП (медиана в месеци)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p < 0,0001
	ОП*** (месеци)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p = 0,7149

CR = пълен отговор; PR = частичен отговор

* Наблюдавано е намаление с 58% на риска от заболяване или смърт

** Обща съгласувана честота между изследователя и IRC оценка е била 70%.

*** Наблюдавана е висок кросоувър при 82% от пациентите в рамото с химиотерапия, които получават допълваща терапия с EGFR тирозин-киназен инхибитор и всички, с изключение на двама пациенти са приемали в допълнение Tarceva.

Поддържащо лечение на НДКРБД след първа линия химиотерапия (Tarceva приложен като монотерапия)

Ефикасността и безопасността на Tarceva като поддържащо лечение след първа линия на химиотерапия при НДКРБД са изследвани при едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване (BO18192, SATURN). Това проучване е проведено при 889 пациенти с локално авансирал или метастазирал НДКРБД, който не е прогресирал след 4 цикъла на химиотерапия на базата на платина. Пациентите са рандомизирани 1:1 за получаване на Tarceva 150 mg или плацебо веднъж дневно перорално до прогресия на заболяването. Първичната крайна точка на проучването е включвала преживяемост без прогресия (ПБП) при всички пациенти. Изходните демографски характеристики и характеристиките на заболяването са добре балансирани в двете рамена на лечение. Пациенти с ECOG PS > 1, значими чернодробни или бъбречни съпътстващи заболявания не са включени в проучването.

В това проучване в общата популация се наблюдава полза по отношение на първичната крайна точка на ПБП (HR = 0,71 $p < 0,0001$) и вторичната крайна точка ОП (HR = 0,81 $p = 0,0088$). Най-голяма полза обаче е наблюдавана в предварително определения експлораторен анализ при пациенти с EGFR активиращи мутации ($n = 49$), като е показана значителна полза по отношение на ПБП (HR = 0,10, 95% CI, 0,04 до 0,25; $p < 0,0001$) и общата преживяемост (HR от 0,83, 95% CI, 0,34 до 2,02). 67% от пациентите на плацебо в подгрупата, положителна за EGFR мутации, са получили втора и последващи линии на лечение с EGFR-ТКИ.

Проучването BO25460 (IUNO) е проведено при 643 пациенти с авансирал НДКРБД, чиито тумори нямат EGFR активираща мутация (делеция в екзон 19 или L858R мутация в екзон 21) и които не са получили прогресия на заболяването след четири цикъла на химиотерапия на базата на платина.

Целта на проучването е да се сравни общата преживяемост при първа линия на поддържаща терапия с ерлотиниб спрямо ерлотиниб, приложен по време на прогресия на заболяването. Проучването не постига първичната си крайна точка. ОП на Tarceva при първа линия на поддържащо лечение не е по-висока от Tarceva като втора линия на лечение при пациенти, при които туморите нямат EGFR активираща мутация (HR = 1,02, 95% CI, 0,85 до 1,22, $p = 0,82$). Вторичната крайна точка ПБП не показва разлика между Tarceva и плацебо при поддържащо лечение (HR = 0,94, 95% CI, 0,80 до 1,11; $p = 0,48$).

Въз основа на данните от проучването BO25460 (IUNO) не се препоръчва употребата на Tarceva като първа линия на поддържащо лечение при пациенти без EGFR активираща мутация.

Лечение на НДКРБД след неуспех на поне една предишестваща схема на химиотерапия (Tarceva приложен като монотерапия)

Ефикасността и безопасността на Tarceva като втора/трета линия на лечение са доказани в едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване (BR.21), при 731 пациенти с локално авансирал или метастазирал НДКРБД след неуспех на поне една схема на химиотерапия. Пациентите са рандомизирани 2:1 да получават перорално Tarceva 150 mg или плацебо веднъж дневно. Крайните точки на проучването включват обща преживяемост, преживяемост без прогресиране на заболяването (ПБП), степен на отговор, продължителност на отговора, време до влошаване на симптомите, свързани с белодробния рак (кашлица, диспнея и болка), и безопасност. Първичната крайна точка е преживяемостта.

Демографските характеристики са добре балансирани между двете групи на лечение. Около две трети от пациентите са били мъже и приблизително една трета са имали в началото статус на представяне (СП) на ECOG - 2, а 9% са имали на изходно ниво СП на ECOG - 3. Деветдесет и три процента и 92% от всички пациенти в групите с Tarceva и плацебо съответно, са лекувани

преди това със схема на лечение, съдържаща платина, а съответно 36% и 37% от всички пациенти са получили преди това терапия с таксан.

Стандартизираният рисков коефициент (HR) по отношение на смърт в групата с Tarceva в сравнение с групата с плацебо е 0,73 (95% CI, 0,60 до 0,87) ($p = 0,001$). Процентът на живите пациенти на 12-ия месец е 31,2% и 21,5%, за групата с Tarceva и плацебо съответно. Медианата на обща преживяемост е 6,7 месеца в групата с Tarceva (95% CI, 5,5 до 7,8 месеца) в сравнение с 4,7 месеца в групата с плацебо (95% CI, 4,1 до 6,3 месеца).

Ефектът по отношение на общата преживяемост е изследван при различни субпопулации пациенти. Ефектът на Tarceva върху общата преживяемост е подобен при пациентите с изходен СР (ECOG) от 2-3 (HR = 0,77, 95% CI 0,6-1,0) или 0-1 (HR = 0,73, 95% CI 0,6-0,9), мъже (HR = 0,76, 95% CI 0,6-0,9) или жени (HR = 0,80, 95% CI 0,6-1,1), пациенти < 65-годишна възраст (HR = 0,75, 95% CI 0,6-0,9) или по-възрастни пациенти (HR = 0,79, 95% CI 0,6-1,0), пациенти с една предшестваща схема на лечение (HR = 0,76, 95% CI 0,6-1,0) или с повече от една предшестваща схема на лечение (HR = 0,75, 95% CI 0,6-1,0), пациенти от бялата раса (HR = 0,79, 95% CI 0,6-1,0) или азиатци (HR = 0,61, 95% CI 0,4-1,0), пациенти с аденокарцином (HR = 0,71, 95% CI 0,6-0,9) или сквамозноклетъчен карцином (HR = 0,67, 95% CI 0,5-0,9), но не и при пациенти с други хистологични находки (HR 1,04, 95% CI 0,7-1,5), пациенти в стадий IV на заболяването в момента на диагностицирането му (HR = 0,92, 95% CI 0,7-1,2) или заболяване < стадий IV в момента на диагностицирането му (HR = 0,65, 95% CI 0,5-0,8). Пациентите, които никога не са пушили, са получили много по-голяма полза от лечението с ерлотиниб (HR на преживяемост = 0,42, 95% CI 0,28-0,64) в сравнение с настоящи или бивши пушачи (HR = 0,87, 95% CI 0,71-1,05).

При 45% от пациентите с известен статус на експресия на EGFR рисковият коефициент е 0,68 (95% CI 0,49-0,94) при пациентите с EGFR-положителни тумори и 0,93 (95% CI 0,63-1,36) при пациентите с EGFR-отрицателни тумори (определени чрез IHC при използване на EGFR pharmDx kit, като за EGFR-отрицателни се определят тумори с под 10% оцветени туморни клетки). При останалите 55% от пациентите с неизвестен статус на експресия на EGFR рисковият коефициент е 0,77 (95% CI 0,61-0,98).

Медианата на ПБП е 9,7 седмици в групата с Tarceva (95% CI, 8,4 до 12,4 седмици) в сравнение с 8,0 седмици в групата с плацебо (95% CI, 7,9 до 8,1 седмици).

Степента на обективен отговор по RECIST в групата с Tarceva е 8,9% (95% CI, 6,4 до 12,0).

Първите 330 пациенти са оценявани централно (степен на отговор 6,2%); 401 пациенти са оценявани от изследователите (степен на отговор 11,2%).

Медианата на продължителност на отговора е 34,3 седмици, варираща от 9,7 до 57,6+ седмици. Процентът на пациенти с пълен отговор, частичен отговор или стабилно заболяване е 44,0% и 27,5%, съответно за групите с Tarceva и плацебо ($p = 0,004$).

Полза по отношение на преживяемостта с Tarceva е наблюдавана и при пациенти, които не са постигнали обективен туморен отговор (по RECIST). Това личи от рисковия коефициент за смъртност от 0,82 (95% CI, 0,68 до 0,99) при пациентите, чийто най-добър отговор е бил стабилизиране или прогресиране на заболяването.

Приложението на Tarceva е от полза по отношение на симптоматиката, като води до значително удължаване на времето до влошаване на кашлицата, диспнеята и болката в сравнение с плацебо.

В двойнослепо, рандомизирано проучване фаза III (MO22162, CURRENTS), сравняващо две дози Tarceva (300 mg спрямо 150 mg) при настоящи пушачи (средно 38 опаковки годишно) с локално авансирал или метастазирал НДКРБД в условията на втора линия на лечение след неуспешна химиотерапия, дозата 300 mg Tarceva не показва полза по отношение на PFS в сравнение с препоръчителната доза (съответно 7,00 спрямо 6,86 седмици).

Всички вторични крайни точки за ефикасност съответстват на първичната крайна точка, като не се установява разлика в ОП между пациентите, лекувани с ерлотиниб 300 mg и 150 mg дневно (HR 1,03, 95% CI 0,80 до 1,32). Данните за безопасност са сравними между дозите 300 mg и 150 mg. Има обаче числено повишение на честотата на обрив, интерстициална белодробна болест и диария при пациентите, получаващи по-високата доза ерлотиниб. Въз основа на данните от проучване CURRENTS не са установени доказателства за някаква полза от по-висока доза ерлотиниб 300 mg в сравнение с препоръчителната доза 150 mg при активни пушачи.

Пациентите в това проучване не са избирани въз основа на статуса им на EGFR мутация. Вижте точки 4.2, 4.4, 4.5 и 5.2.

Рак на панкреаса (приложение на Tarceva едновременно с гемцитабин в проучването PA.3)

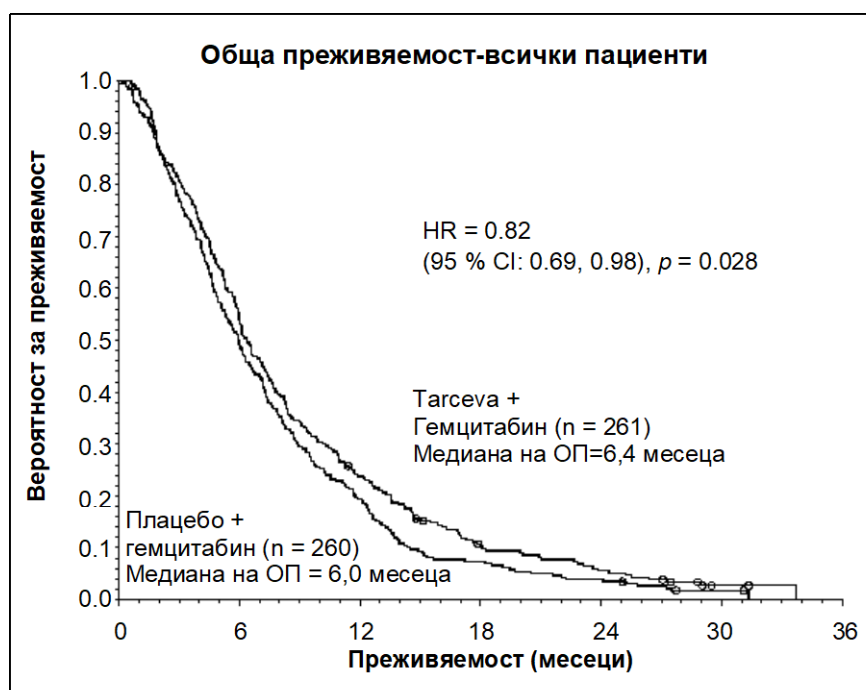
Ефикасността и безопасността на Tarceva в комбинация с гемцитабин като първа линия на лечение са оценени в едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване при пациенти с локално авансирал, неоперабилен или метастазирал рак на панкреаса. Пациентите са рандомизирани да получават Tarceva или плацебо веднъж дневно при непрекъснатата схема на лечение плюс гемцитабин i.v. (1000 mg/m², Цикъл 1 - дни 1, 8, 15, 22, 29, 36 и 43 от 8-седмичен цикъл; Цикъл 2 и последващите цикли - дни 1, 8 и 15 от 4-седмичен цикъл [за одобрената доза и схема на дозиране при рак на панкреаса, вж. КХП на гемцитабин]). Tarceva или плацебо са приемани перорално веднъж дневно до прогресиране на заболяването или до появата на неприемлива токсичност. Първичната крайна точка е общата преживяемост.

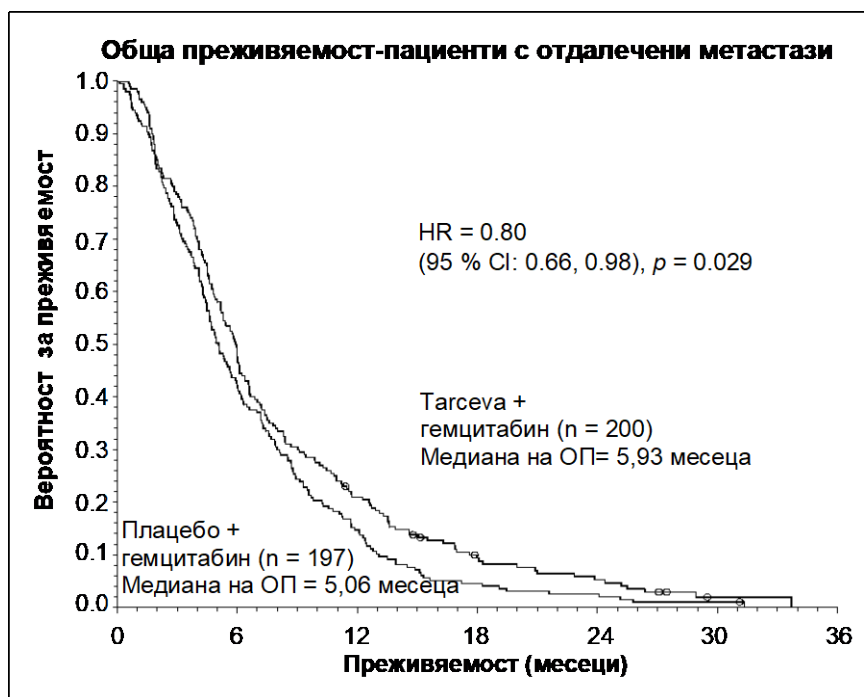
Исходните демографски данни и характеристики на заболяването на пациентите са били подобни в двете групи на лечение, 100 mg Tarceva плюс гемцитабин или плацебо плюс гемцитабин, с изключение на малко по-големия дял на жените в рамото на ерлотиниб/гемцитабин в сравнение с рамото на плацебо/гемцитабин:

Исходни резултати	Tarceva	Плацебо
Жени	51%	44%
Исходен статус на представяне на ECOG (СП) = 0	31%	32%
Исходен статус на представяне на ECOG (СП) = 1	51%	51%
Исходен статус на представяне на ECOG (СП) = 2	17%	17%
Метастазирало заболяване в началото	77%	76%

Преживяемостта е оценявана в *intent-to-treat* популацията въз основа на данните за преживяемостта при проследяването. Резултатите са показани в таблицата по-долу (резултати от групата на пациентите с метастазирало и локално авансирало заболяване са получени при изследователския анализ на подгрупите).

Исход	Tarceva (месеци)	Placebo (месеци)	Δ (месеци)	CI на Δ	HR	CI на HR	p-стойност
Обща популация							
Медиана на обща преживяемост	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Средна обща преживяемост	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Популация с метастазирало заболяване							
Медиана на обща преживяемост	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Средна обща преживяемост	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Популация с локално авансирало заболяване							
Медиана на обща преживяемост	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Средна обща преживяемост	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			





Според post-hoc анализа, пациентите с благоприятен клиничен статус в началото (слаба интензивност на болката, добро качество на живот и добър СП) могат да получат повече полза от лечението с Тарсева. Ползата се обуславя предимно от наличието на нисък скор на интензивност на болката.

Според post-hoc анализа, пациентите, лекувани с Тарсева, които получават обрив, имат по-продължителна обща преживяемост в сравнение с пациентите, които не получават обрив (медиана на ОП 7,2 месеца в сравнение с 5 месеца, HR:0,61). 90% от пациентите, лекувани с Тарсева, развиват обрив до първите 44 дни. Медианата на времето до появата на обрива е 10 дни.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Тарсева във всички подгрупи на педиатричната популация при показанията недребноклетъчен рак на белите дробове и рак на панкреаса (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение, максимални плазмени нива на ерлотиниб се получават приблизително 4 часа след приема на пероралната доза. Проучване при нормални здрави доброволци показва абсолютна бионаличност от 59%. Експозицията след перорално приложение може да се увеличи от храната.

Разпределение

Ерлотиниб има среден видим обем на разпределение от 232 l и се разпределя в туморните тъкани при хората. В едно проучване при 4 пациенти (3 с недребноклетъчен рак на белия дроб [НДКРБД] и 1 с рак на ларинкса), получавали перорално 150 mg дневно Тарсева, туморните проби при оперативното отстраняване на ден 9 от лечението са показали средни концентрации на ерлотиниб в тумора 1,185 ng/g тъкан. Това отговаря на общо средно 63% (граница 5-161%) от наблюдаваните максимални плазмени концентрации в стационарно състояние. Първичните активни метаболити са присъствали в тумора в средни концентрации 160 ng/g тъкан, което отговаря на общо средно 113% (граница 88-130%) от наблюдаваните максимални плазмени

концентрации в стационарно състояние. Свързването с плазмените протеини е приблизително 95%. Ерлотиниб се свързва със серумния албумин и с алфа-1 кисел гликопротеин (AAG).

Биотрансформация

При човека ерлотиниб се метаболизира в черния дроб от чернодробните цитохроми, предимно CYP3A4 и в по-малка степен от CYP1A2. Възможно е екстрахепаталният метаболизъм с помощта на CYP3A4 в червата, CYP1A1 в белите дробове, и 1B1 в туморната тъкан да допринася за метаболитното елиминиране на ерлотиниб.

Идентифицирани са три основни метаболитни пътища: 1) О-деметиране на всяка странична верига или и на двете, последвано от окисление до карбоксилни киселини; 2) окисление на ацетиленовата група, последвано от хидролиза до арил карбоксилна киселина; и 3) ароматно хидроксилане на фенил-ацетиленовата група. Първичните метаболити OSI-420 и OSI-413 на ерлотиниб, получени при О-деметиране на всяка странична верига, са имали активност, сравнима с ерлотиниб при неклиничните тестове *in vitro* и при туморни модели *in vivo*. Те присъстват в плазмата с нива < 10% от тези на ерлотиниб и показват подобни фармакокинетични свойства като ерлотиниб.

Елиминиране

Ерлотиниб се екскретира предимно под формата на метаболити чрез фекалиите (> 90%), като само малко количество се елиминира през бъбреците (приблизително 9%) от пероралната доза. Под 2% от перорално приложената доза се екскретира в непроменен вид. Популационен фармакокинетичен анализ на 591 пациенти, получаващи само Tarceva, показва среден видим клирънс от 4,47 l/час със средна стойност на полуживот от 36,2 часа. Поради това може да се очаква, че времето за достигане на стационарна плазмена концентрация ще бъде приблизително 7-8 дни.

Фармакокинетика при специални популации

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ не е наблюдавана клинично значима връзка между очаквания видим клирънс и възрастта, телесното тегло, пола и етническата принадлежност на пациентите. Факторите от пациента, които корелират с фармакокинетиката на ерлотиниб, са общ серумен билирубин, AAG и тютюнопушене в момента. Повишените серумни концентрации на общия билирубин и концентрациите на AAG са свързани с намален клирънс на ерлотиниб. Клиничното значение на тези разлики е неясно. Пушачите обаче са имали увеличен клирънс на ерлотиниб. Това е потвърдено в едно фармакокинетично проучване при непушачи и пушачи в момента здрави индивиди, получавали еднократна перорална доза от 150 mg ерлотиниб. Геометричната средна стойност на C_{max} е 1056 ng/ml при непушачите и 689 ng/ml при пушачите със средно съотношение за пушачи към непушачи от 65,2% (95% CI: 44,3 до 95,9, $p = 0,031$). Геометричната средна стойност на AUC_{0-inf} е 18726 ng•h/ml при непушачите и 6718 ng•h/ml при пушачите със средно съотношение от 35,9% (95% CI: 23,7 до 54,3, $p < 0,0001$). Геометричната средна стойност на C_{24h} е 288 ng/ml при непушачите и 34,8 ng/ml при пушачите със средно съотношение от 12,1% (95% CI: 4,82 до 30,2, $p = 0,0001$). В основното проучване фаза III при НДКРБД, настоящите пушачи са постигнали най-ниска плазмена концентрация на ерлотиниб в стационарно състояние 0,65 µg/ml ($n = 16$), което е приблизително два пъти по-малко от бивши пушачи или пациенти, които никога не са пушили (1,28 µg/ml, $n = 108$). Този ефект се придружава от 24-процентно повишение на привидния плазмен клирънс на ерлотиниб. В едно проучване фаза I с покачващи се дози при пациенти с НДКРБД, които са настоящи пушачи, фармакокинетичните анализи в стационарно състояние показват пропорционално на дозата увеличение на експозицията на ерлотиниб, когато дозата на Tarceva се е повишила от 150 mg до максималната поносима доза от 300 mg. Минималните плазмени концентрации в стационарно състояние при доза от 300 mg при настоящи пушачи в това проучване са били 1,22 µg/ml ($n = 17$). Вижте точки 4.2, 4.4, 4.5 and 5.1.

Въз основа на резултатите от фармакокинетичните проучвания настоящите пушачи трябва да се посъветват да преустановят пушенето, докато се лекуват с Tarceva, тъй като в противен случай плазмените концентрации може да се намалят.

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ наличието на опиат изглежда увеличава експозицията с около 11%.

Проведен е втори популационен фармакокинетичен анализ, който включва данни за ерлотиниб от 204 пациенти с рак на панкреаса, които са получавали ерлотиниб плюс гемцитабин. Този анализ показва, че ковариантите, които имат отношение към клирънса на ерлотиниб при пациентите от панкреатичното проучване, са подобни на тези, наблюдавани в предишния фармакокинетичен анализ при прилагане само на едно лекарство. Не са установени нови ковариантни ефекти. Едновременното приложение на гемцитабин няма ефект върху плазмения клирънс на ерлотиниб.

Педиатрична популация

Не са провеждани специфични проучвания при педиатрични пациенти.

Популация в старческа възраст

Не са провеждани специфични проучвания при пациенти в старческа възраст.

Чернодробно увреждане

Ерлотиниб се елиминира предимно чрез черния дроб. При пациенти със солидни тумори и с умерено увредена чернодробна функция (Child-Pugh скор 7-9) геометричната средна стойност на AUC_{0-t} и C_{max} на ерлотиниб е съответно 27 000 ng•h/ml и 805 ng/ml, в сравнение с 29 300 ng•h/ml и 1 090 ng/ml при пациенти с нормална чернодробна функция, включително и при пациенти с първичен рак на черния дроб или чернодробни метастази. Въпреки че стойността на C_{max} е статистически значимо по-ниска при пациенти с умерено чернодробно увреждане, тази разлика не се счита клинично значима. Няма данни относно влиянието на тежка чернодробна дисфункция върху фармакокинетиката на ерлотиниб. При популационния фармакокинетичен анализ повишените серумни концентрации на общия билирубин са били свързани с по-бавна скорост на клирънс на ерлотиниб.

Бъбречно увреждане

Ерлотиниб и неговите метаболити не се екскретират в значително количество през бъбреците, като под 9% от еднократната доза се екскретира с урината. При популационния фармакокинетичен анализ не е наблюдавана клинично значима връзка между клирънса на ерлотиниб и креатининовия клирънс, но няма данни за пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/min.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ефектите при хронично третиране, наблюдавани при най-малко един животински вид или проучване, включват ефекти върху роговицата (атрофия, улцерация), кожата (фоликуларна дегенерация и възпаление, зачервяване и алопеция), яйчниците (атрофия), черния дроб (чернодробна некроза), бъбреците (бъбречна папиларна некроза и дилатация на тубулите) и на стомашно-чревния тракт (забавено изпразване на стомаха и диария). Броят на червените кръвни клетки е бил намален, а на белите кръвни клетки, предимно неутрофилите – увеличен. Наблюдавано е повишение на ALT, AST и билирубин, свързано с третирането. Тези находки са наблюдавани при експозиция доста под клинично значимата.

От начина на действие на ерлотиниб може да се заключи, че той може да бъде потенциален тератоген. Данни от тестовите за репродуктивна токсичност върху плъхове и зайци в дози, близки до максимално поносимите и/или дози, токсични за майката, са показали репродуктивна токсичност (ембриотоксичност при плъхове, ембрионална резорбция и фетотоксичност при зайци) и увреждане на развитието (намаление на растежа на малките и на преживяемостта при плъхове), но продуктът няма тератогенен ефект и не уврежда фертилитета. Тези находки са наблюдавани при клинично значима експозиция.

Ерлотиниб не е показал генотоксичен ефект при конвенционалните проучвания за генотоксичност. Двугодишните проучвания за карциногенност с ерлотиниб, проведени върху плъхове и мишки са отрицателни до експозиции, надхвърлящи терапевтичната експозиция при човека (съответно до 2 и 10 пъти по-висока, въз основа на C_{max} и/или AUC).

При плъхове е наблюдавана лека фототоксична кожна реакция след облъчване с UV лъчи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

лактоза монохидрат
микрокристална целулоза (E460)
натриев нишестен гликолат тип А
натриев лаурилсулфат
магнезиев стеарат (E470 b)

Обвивка на таблетката

хидроксипропил целулоза (E463)
титанов диоксид (E171)
макрогол
хипромелоза (E464)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC блистери, запечатани с алуминиево фолио, съдържащи 30 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CHEPLAPHARM Registration GmbH
Weiler Straße 5e
79540 Lörrach
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/311/001

EU/1/05/311/002

EU/1/05/311/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 септември 2005 г.

Дата на последно подновяване: 2 юли 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Delpharm Milano S.r.l.
Via Carnevale 1
20054 Segrate
Италия

CHEPLAPHARM Registration GmbH
Weiler Straße 5e
79540 Lörrach
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтни дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. (7) от Директива 2001/83/ЕО и всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при, всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата.
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tarceva 25 mg филмирани таблетки
ерлотиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg ерлотиниб (като ерлотиниб хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и лактоза монохидрат. Прочетете листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CHEPLAPHARM Registration GmbH
Weiler Straße 5e
79540 Lörrach
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/311/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

tarceva 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tarceva 25 mg филмирани таблетки
ерлотиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

CHEPLAPHARM

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tarseva 100 mg филмирани таблетки
ерлотиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg ерлотиниб (като ерлотиниб хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и лактоза монохидрат. Прочетете листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CHEPLAPHARM Registration GmbH
Weiler Straße 5e
79540 Lörrach
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/311/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

tarceva 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tarceva 100 mg филмирани таблетки
ерлотиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

CHEPLAPHARM

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tarceva 150 mg филмирани таблетки
ерлотиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg ерлотиниб (като ерлотиниб хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и лактоза монохидрат. Прочетете листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CHEPLAPHARM Registration GmbH
Weiler Straße 5e
79540 Lörrach
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/311/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

tarceva 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tarceva 150 mg филмирани таблетки
ерлотиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

CHEPLAPHARM

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Tarceva 25 mg филмирани таблетки
Tarceva 100 mg филмирани таблетки
Tarceva 150 mg филмирани таблетки
ерлотиниб (erlotinib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Tarceva и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tarceva
3. Как да приемате Tarceva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tarceva
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Tarceva и за какво се използва

Tarceva съдържа активното вещество ерлотиниб. Tarceva е лекарство, което се използва за лечение на рак, като предотвратява активността на белтък, наречен рецептор на епидермалния растежен фактор (EGFR). Известно е, че този белтък участва в разрастването и разпространението на раковите клетки.

Tarceva е показан при възрастни. Това лекарство може да Ви бъде предписано, ако имате недребноклетъчен рак на белия дроб в напреднал стадий. То може да се предпише като начално лечение или като лечение, ако заболяването Ви остава в голяма степен непроменено след началната химиотерапия при условие, че раковите клетки в организма Ви имат специфични EGFR мутации. То може да се предпише също и ако предшестващата химиотерапия не е помогнала за спиране на Вашето заболяване.

Това лекарство също може да Ви бъде предписано в комбинация с друго, наречено гемцитабин, ако Вие имате рак на панкреаса с метастази.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tarceva

Не приемайте Tarceva

- ако сте алергични към ерлотиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

- говорете с Вашия лекар, ако приемате други лекарства, които може да увеличат или намалят количеството на ерлотиниб в кръвта Ви или да повлияят неговия ефект (например противогъбичкови лекарства като кетоконазол, протеазни инхибитори, еритромицин, кларитромицин, фенитоин, карбамазепин, барбитурати, рифампицин, ципрофлоксацин, омепразол, ранитидин или жълт кантарион или протеазомни инхибитори). В някои случаи тези лекарства може да намалят ефикасността или да засилят нежеланите реакции на Tarceva и може да се наложи Вашият лекар да коригира лечението Ви. Вашият лекуващ лекар може да избегне лечението Ви с такива лекарства, докато приемате Tarceva.
- ако приемате антикоагуланти (лекарство, което помага за предотвратяване на тромбоза или съсирване на кръвта, например варфарин), Tarceva може да увеличи склоността Ви към кървене. Говорете с Вашия лекар, той ще трябва да извършва редовно някои изследвания на кръвта Ви.
- ако се лекувате със статини (лекарства, които понижават холестерола в кръвта Ви), Tarceva може да увеличи риска от мускулни проблеми, свързани със статините, които в редки случаи може да доведат до сериозно мускулно нарушение (рабдомиолиза), водещо до увреждане на бъбреците. Говорете с Вашия лекар.
- ако използвате контактни лещи и/или имате анамнеза за проблеми с очите, напр. силно изразена сухота в очите, възпаление на предната част на окото (роговицата) или язви, засягащи предната част на окото, кажете на Вашия лекар.

Вижте също по-долу “Други лекарства и Tarceva”.

Трябва да информирате Вашия лекар:

- ако внезапно се появи затруднение в дишането, свързано с кашлица или повишена температура, тъй като може да се наложи Вашият лекар да Ви лекува с други лекарства и да прекъсне лечението Ви с Tarceva;
- ако имате диария, защото може да се наложи Вашият лекар да Ви лекува с лекарства против диария (например лоперамид);
- незабавно, ако имате тежка или продължителна диария, гадене, загуба на апетит или повръщане, защото може да се наложи Вашият лекар да прекъсне лечението Ви с Tarceva и може да се наложи да Ви приемат за лечение в болница;
- ако някога сте имали проблеми с черния дроб. Tarceva може да причини сериозни проблеми с черния дроб и някои случаи са били фатални. Вашият лекар може да проведе кръвни изследвания, докато приемате това лекарство, за да проследи дали Вашият черен дроб функционира правилно;
- ако имате силна болка в корема, тежко заболяване с образуване на мехури или обелване на кожата. Може да се наложи Вашият лекар да прекъсне или да спре Вашето лечение;
- ако получите остро зачервяване или влошаване на зачервяването и болка в окото, засилено слъзоотделяне, замъглено зрение и/или чувствителност към светлина, моля кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, тъй като може да се нуждаете от спешно лечение (вижте “Възможни нежелани реакции” по-долу);
- ако приемате също и статин и почувствате необяснима мускулна болка, чувствителност, слабост или спазми. Може да се наложи Вашият лекар да прекъсне или да спре лечението Ви.

Вижте също и точка 4 “Възможни нежелани реакции”.

Чернодробно или бъбречно заболяване

Не е известно дали Tarceva има различен ефект, ако черният дроб или бъбреците Ви не функционират нормално. Не се препоръчва лечение с това лекарство, ако имате тежко чернодробно заболяване или тежко бъбречно заболяване.

Нарушение на глюкуронидирането като синдром на Гилбърт

Вашият лекар трябва да Ви лекува внимателно, ако имате нарушение на глюкуронидирането като синдром на Гилбърт.

Тютюнопушене

Съветваме Ви да спрете да пушите, ако се лекувате с Tarceva, тъй като тютюнопушенето може да намали количеството на лекарството в кръвта Ви.

Деца и юноши

Приложението на Tarceva при пациенти под 18-годишна възраст не е проучвано. Не се препоръчва лечение на деца и юноши с това лекарство.

Други лекарства и Tarceva

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Tarceva с храна и напитки

Не приемайте Tarceva с храна. Вижте също точка 3 „Как да приемате Tarceva”.

Бременност и кърмене

Избягвайте бременност, докато се лекувате с Tarceva. Ако бихте могли да забременеете, използвайте адекватни методи за предпазване от забременяване по време на лечението и най-малко 2 седмици след като сте приели и последната таблетка.

Ако забременеете по време на лечение с Tarceva, незабавно уведомете Вашия лекар, който ще реши дали да продължи лечението Ви.

Не кърмете, ако се лекувате с Tarceva и в продължение на най-малко 2 седмици след последната таблетка.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Възможните ефекти на Tarceva върху способността за шофиране и работа с машини не са изследвани, но не е много вероятно лечението Ви да повлияе тези способности.

Tarceva съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (по-малко от 23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Tarceva съдържа захар, наречена лактоза монохидрат.

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да приемете Tarceva.

3. Как да приемате Tarceva

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е посъветвал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Таблетката трябва да се приема най-малко един час преди или два часа след приемане на храна.

Обичайната доза е една таблетка Tarceva 150 mg всеки ден, ако имате недребноклетъчен рак на белия дроб.

Обичайната доза е една таблетка Tarceva 100 mg всеки ден, ако имате рак на панкреаса с метастази. Tarceva се прилага в комбинация с лечение с гемцитабин.

Вашият лекар може да коригира дозата с по 50 mg наведнъж. За различните схеми на дозиране има таблетки Tarceva от 25 mg, 100 mg или 150 mg.

Ако сте приели повече от необходимата доза Tarceva

Свържете се незабавно с Вашия лекар или фармацевт.

Може да получите засилени нежелани реакции и Вашият лекар може да прекъсне лечението Ви.

Ако сте пропуснали да приемете Tarceva

Ако сте пропуснали една или повече дози Tarceva, свържете се с Вашия лекар или фармацевт колкото е възможно по-бързо.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Tarceva

Важно е да приемате Tarceva всеки ден, докато Вашият лекар Ви го предписва.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Свържете се с Вашия лекар възможно най-бързо, ако получите някоя от нежеланите реакции по-долу. В някои случаи може да се наложи Вашият лекар да намали дозата на Tarceva или да прекъсне лечението:

- Диария и повръщане (много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души). Продължителната и тежка диария може да доведе до понижаване на калия в кръвта и нарушение на бъбречната функция, особено ако получавате други видове химиотерапия по същото време. Ако получите по-тежка или продължителна диария, **свържете се с Вашия лекар незабавно**, тъй като може да се наложи Вашият лекар да Ви лекува в болница.
- Очно дразнене, дължащо се на кератоконюнктивит (много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души), конюнктивит и кератит (чести: може да засегнат до 1 на 10 души).
- Форма на белодробно възпаление, наречено интерстициална белодробна болест (нечести при европейци; чести при японски пациенти: може да засегнат до 1 на 100 души в Европа и до 1 на 10 души в Япония). Тази болест може също да се свърже с естественото развитие на Вашето здравословно състояние и в някои случаи може да има фатален изход. Ако развиете симптоми като внезапно затруднение на дишането, свързано с кашлица или повишена температура, свържете се с Вашия лекар незабавно, тъй като може да страдате от тази болест. Вашият лекар може да реши да прекрати трайно лечението Ви с Tarceva.
- Наблюдавани са перфорации на стомашно-чревния тракт (нечести: може да засегнат до 1 на 100 души). Кажете на Вашия лекар, ако имате силна болка в корема. Кажете също на Вашия лекар, ако сте имали пептична язва или дивертикулна болест в миналото, тъй като това може да увеличи този риск.
- В редки случаи се наблюдава възпаление на черния дроб (хепатит) (може да засегне до 1 на 1 000 души). Симптомите може да включват усещане за общо неразположение, със или без възможна жълтеница (пожълтяване на кожата и очите), потъмняване на урината, гадене, повръщане и коремна болка. В редки случаи е

наблюдавана чернодробна недостатъчност. Това може да бъде потенциално фатално. Ако кръвните Ви тестове показват големи промени на чернодробната Ви функция, може да се наложи Вашият лекар да прекъсне лечението Ви.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Обрив, който може да се появи или да се влоши върху участъци, изложени на слънце. Ако сте изложени на слънце, може да се препоръча защитно облекло и/или приложение на слънцезащитни средства (напр. минерал-съдържащи)
- Инфекция
- Загуба на апетит, намаляване на теглото
- Депресия
- Главоболие, променена чувствителност на кожата или изтръпване на крайниците
- Затруднение при дишане, кашлица
- Гадене
- Възпаление на устата
- Стомашна болка, нарушено храносмилане и газове
- Отклонения в кръвните тестове за чернодробната функция
- Сърбеж
- Умора, повишена температура, тръпки

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Суха кожа
- Косопад
- Кървене от носа
- Кървене от стомаха или червата
- Възпалителни реакции около ноктите
- Инфекция на космените фоликули
- Акне
- Напукана кожа (фисури по кожата)
- Намалена бъбречна функция (когато се прилага извън одобрените показания в комбинация с химиотерапия)

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Бъбречно възпаление (нефрит)
- Белтък в урината (протеинурия)
- Промени на миглите
- Засилено окосмяване от мъжки тип на тялото и лицето
- Прекомерна пигментация на кожата
- Промени на веждите
- Чупливост и загуба на нокти

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Зачервени и болезнени длани или ходила (Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия)

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- Случаи на перфорация или разязвяване на роговицата
- Усилено образуване на мехури или лющене на кожата (показателно за синдром на Stevens-Johnson)
- Възпаление на оцветената част на окото

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Tarceva

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след надписа “Годен до”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Tarceva

- **Активното вещество** на Tarceva е ерлотиниб. Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg, 100 mg или 150 mg ерлотиниб (като ерлотиниб хидрохлорид) в зависимост от количеството на активното вещество.
- **Другите съставки** са:
Ядро на таблетката: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, натриев нишестен гликолат тип А, натриев лаурилсулфат, магнезиев стеарат (вижте също точка 2 за лактоза монохидрат и натрий).
Обвивка на таблетката: хипромелоза, хидроксипропил целулоза, титанов диоксид, макрогол.

Как изглежда Tarceva и какво съдържа опаковката

Tarceva 25 mg представлява бяла до жълтеникава, кръгла, филмирана таблетка с гравирани надпис ‘T 25’ от едната страна, и се произвежда в опаковки по 30 таблетки.

Tarceva 100 mg представлява бяла до жълтеникава, кръгла, филмирана таблетка с гравирани надпис ‘T100’ от едната страна, и се произвежда в опаковки по 30 таблетки.

Tarceva 150 mg представлява бяла до жълтеникава, кръгла, филмирана таблетка с гравирани надпис ‘T 150’ от едната страна, и се произвежда в опаковки по 30 таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

CHEPLAPHARM Registration GmbH
Weiler Straße 5e
79540 Lörrach
Германия

Производител

Delpharm Milano S.r.l.
Via Carnevale 1
20054 Segrate
Италия

CHEPLAPHARM Registration GmbH

Weiler Straße 5e
79540 Lörrach
Германия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>.