

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tarceva 25 mg filmtabletta
Tarceva 100 mg filmtabletta
Tarceva 150 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Tarceva 25 mg filmtabletta
25 mg erlotinib filmtablettánként (erlotinib-hidroklorid formájában).

Tarceva 100 mg filmtabletta
100 mg erlotinib filmtablettánként (erlotinib-hidroklorid formájában).

Tarceva 150 mg filmtabletta
150 mg erlotinib filmtablettánként (erlotinib-hidroklorid formájában).

Ismert hatású segédanyagok

Tarceva 25 mg filmtabletta
A 25 mg-os filmtabletta 27,43 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

Tarceva 100 mg filmtabletta
A 100 mg-os filmtabletta 69,21 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

Tarceva 150 mg filmtabletta
A 150 mg-os filmtabletta 103,82 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Tarceva 25 mg filmtabletta
Fehér vagy sárgás színű, kerek, bikonvex tablettá, „T 25” mélynyomású jelzéssel ellátva az egyik oldalán.

Tarceva 100 mg filmtabletta
Fehér vagy sárgás színű, kerek, bikonvex tablettá, „T 100” mélynyomású jelzéssel ellátva az egyik oldalán.

Tarceva 150 mg filmtabletta
Fehér vagy sárgás színű, kerek, bikonvex tablettá, „T 150” mélynyomású jelzéssel ellátva az egyik oldalán.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Nem kissejtes tüdőcarcinóma (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)

A Tarceva elsővonalbeli kezelésként javallott lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem kissejtes tüdőcarcinómában (NSCLC) szenvedő betegeknél, akiknél az EGFR aktiváló mutációja igazolható.

A Tarceva fenntartó kezelésre történő átváltás szintén javallott olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem kissejtes tüdőkarinómában szenvedő betegeknek, akiknél az EGFR aktiváló mutációja igazolható, és betegségük az elsővonalbeli kemoterápiát követően stabil.

A Tarceva szintén javasolt olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem kissejtes tüdőkarinómában szenvedő betegek kezelésére, akik már legalább egy eredménytelen kemoterápiás kezelésen átestek. Az EGFR aktiváló mutációt nem hordozó tumorokban szenvedő betegeknek a Tarceva akkor javallott, ha más terápiás lehetőségek nem tekinthetők megfelelőek.

A Tarceva felírásakor figyelembe kell venni a túlélés meghosszabbodásában szerepet játszó tényezőket.

Epidermális növekedési faktor receptor (EGFR)-IHC negatív tumoros betegek kezelésekor nem mutatkozott túlélési előny vagy más klinikailag releváns hatás (lásd 5.1 pont).

Hasnyálmirigy karcinóma

A Tarceva gemcitabinnal kombinálva metasztatikus hasnyálmirigy karcinómában szenvedő betegek kezelésére javasolt.

A Tarceva felírásakor figyelembe kell venni a túlélés meghosszabbodásában szerepet játszó tényezőket (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Lokálisan előrehaladott betegségben szenvedő betegeknek a túlélés tekintetében előnyös hatás nem volt kimutatható.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Tarceva-kezelést a daganatos betegségek terápiájában jártas orvos felügyelete mellett kell alkalmazni.

Nem kissejtes tüdőkarinómában szenvedő betegek

Az EGFR-mutáció meghatározását el kell végezni a jóváhagyott javallatoknak megfelelően (lásd 4.1 pont).

A Tarceva ajánlott napi adagja 150 mg, melyet legalább egy órával étkezés előtt, vagy két órával étkezés után kell bevenni.

Hasnyálmirigy karcinómában szenvedő betegek

A Tarceva ajánlott napi adagja 100 mg, melyet legalább egy órával étkezés előtt, vagy két órával étkezés után kell bevenni, gemcitabinnal kombinálva (lásd a gemcitabin alkalmazási előírásában a hasnyálmirigy karcinóma javallatot). Azoknál a betegeknek, akiknél a kezelés első 4 – 8 hetében nem fejlődik ki bőrkiütés, a további Tarceva kezelést újra kell értékelni (lásd 5.1 pont).

Ha az adagolás módosítására van szükség, az adagot 50 mg-onként, fokozatosan kell csökkenteni (lásd 4.4 pont).

A Tarceva 25 mg-os, 100 mg-os és 150 mg-os hatáserősségekben kapható.

CYP3A4 szubsztrátok és modulátorok egyidejű alkalmazása esetén szükségessé válhat az adag módosítása (lásd 4.5 pont).

Májkárosodás

Az erlotinib a májban metabolizálódik és az epével ürül. Habár az erlotinib-expozíció közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh pontszám 7-9) szenvedő betegeknek hasonló volt a megfelelő májfunkcióval rendelkező betegekéhez, óvatosan kell eljárni a Tarceva májkárosodásban szenvedő betegeknek történő adagolásakor. Súlyos mellékhatások kialakulása esetén meg kell fontolni a Tarceva dózisának csökkentését vagy a kezelés megszakítását. Az erlotinib biztonságosságát és hatásosságát súlyos májműködési zavarban (aszpartát-aminotranszferáz-szint [AST/SGOT] és

alanin-aminotranszferáz-szint [ALT/SGPT] a normálérték felső határának 5-szörösét meghaladja) szenvedő betegeknél nem vizsgálták. Súlyos májműködési zavarban szenvedő betegeknél a Tarceva-kezelés nem ajánlott (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Az erlotinib biztonságosságát és hatásosságát vesekárosodásban szenvedő betegeken nem vizsgálták (szérumkreatinin koncentráció a felső normálérték >1,5-szerese). Farmakokinetikai adatok alapján az adag módosítására nincs szükség enyhe vagy közepes vesekárosodás esetén (lásd 5.2 pont). A Tarceva alkalmazása súlyos vesekárosodás esetén nem javasolt.

Gyermekek és serdülők

A jóváhagyott indikációkban az erlotinib biztonságosságát és hatásosságát 18 évnél fiatalabb betegek esetében nem igazolták. A Tarceva alkalmazása gyermekeknek nem javasolt.

Dohányzó betegek

Bizonyítást nyert, hogy a cigarettázás 50-60%-kal csökkenti az erlotinib expozícióját. A Tarceva legnagyobb tolerálható adagja 300 mg volt olyan, nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegeknél, akik a kezelés alatt cigarettát szívtak. A 300 mg-os adag az eredménytelen kemoterápiát követő másodvonalbeli kezelésnél nem mutatott nagyobb hatásosságot az ajánlott 150 mg-os adaghoz képest, olyan betegeknél, akik folytatták a cigarettázást. A biztonságossági adatok hasonlóak voltak a 300 mg-os és a 150 mg-os adagnál, azonban a kiütés, az intersticiális tüdőbetegség és a hasmenés incidenciája számszerűleg magasabb volt azoknál a betegeknél, akik nagyobb erlotinib dózist kaptak. A dohányzó betegeknél javasolni kell, hogy hagyják abba a dohányzást (lásd 4.4, 4.5, 5.1 és 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

Az erlotinibbel, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az EGFR mutáció státuszának meghatározása

A lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegeknél a Tarceva elsővonalbeli alkalmazásának vagy a fenntartó kezelésre történő átváltásnak mérlegelésekor fontos, hogy a betegek EGFR-mutáció státuszát meghatározzák.

Az EGFR-mutáció státusz meghatározásához egy validált, robusztus, megbízható és az előzetesen definiált pozitívítási küszöbvel rendelkező, az EGFR mutáció státusz meghatározására bizonyítottan alkalmas és érzékeny módszert kell választani, a helyi orvosi gyakorlatnak megfelelően, a szövetmintából származó daganat- DNS-, vagy a vérből (plazmából) származó mintából kinyert keringő, szabad DNS vizsgálatával.

Ha a vérplazmából származó mintából kinyert keringő, szabad DNS vizsgálat esetében az aktiváló mutációkra kapott eredmény negatív, ahol lehetséges, a plazma alapú vizsgálatból származó téves negatív eredmény kiszűrése érdekében szövettani vizsgálatot is kell végezni.

Dohányzó betegek

A dohányzó betegeket meg kell győzni, hogy hagyják abba a dohányzást, mivel az erlotinib plazmakoncentrációja dohányzók esetében alacsonyabb, mint a nem-dohányzóknál. Valószínű, hogy a csökkenés mértéke klinikailag is jelentős (lásd 4.2, 4.5, 5.1, 5.2 pont).

Intersticiális tüdőbetegség

Nem jelentettek gyakran intersticiális tüdőbetegséghez hasonló eseményeket (interstitial lung disease, ILD) - beleértve a halálos kimenetelűeket is - olyan betegek esetében, akik nem kissejtes tüdőrákban szenvedő (non-small cell lung cancer, NSCLC), hasnyálmirigy karcinómájuk vagy más előrehaladott szolid tumorok kezelésére Tarceva-t kaptak. A BR.21-es pivotál, NSCLC vizsgálatban az ILD incidenciája (0,8%) megegyezett a placebót és a Tarceva-t kapó csoportban. A randomizált,

kontrollos NSCLC klinikai vizsgálatok meta-analízise során (kivéve a fázis I és az egykaros fázis II vizsgálatokat a kontroll csoportok hiánya miatt) az ILD-hez hasonló események incidenciája a Tarceva karon 0,9%, míg a kontroll karokon lévő betegeknél 0,4% volt. A hasnyálmirigy karcinóma gemcitabinnal kombinált kezelésének vizsgálata során az ILD-hez hasonló események incidenciája a Tarceva és gemcitabin kombinációval kezelt csoportban 2,5%, míg a placebóval és gemcitabinnal kezelt csoportban 0,4% volt. ILD-hez hasonló események gyanúja esetén a betegeken a következő betegségeket diagnosztizáltak: pneumonitis, irradiációs pneumonitis, hypersensitiv pneumonitis, intersticiális pneumonia, intersticiális tüdőbetegség, obliteratív bronchiolitis, tüdőfibrózis, akut respirációs distressz-szindróma (ARDS), alveolitis és tüdő infiltráció. A tünetek a Tarceva-kezelés megkezdésétől számítva néhány napon belül vagy néhány hónapon belül jelentkeztek. Gyakoriak voltak az állapot megítélését zavaró, illetve a kialakulását elősegítő faktorok, úgymint: egyidejű, vagy megelőző kemoterápia, előzetes radioterápia, már meglévő parenchimás tüdőbetegség, metasztázisos tüdőbetegség vagy tüdőfertőzések. Az ILD magasabb incidenciáját (megközelítőleg 5%, 1,5%-os halálozási aránnyal) figyelték meg a betegeknél a Japánban folytatott vizsgálatokban.

Azoknál a betegeknél, akiknél akutan új és/vagy progresszív, megmagyarázhatatlan, tüdőt érintő tünetek fejlődnek ki, pl. dyspnoe, köhögés és láz, a Tarceva-kezelést meg kell szakítani a diagnosztikus értékelés elvégzéséig. Az erlotinibbel és gemcitabinnal egyidejűleg kezelt betegeket gondosan ellenőrizni kell az ILD-hez hasonló toxicitás kifejlődésének lehetősége miatt. Ha ILD-t diagnosztizálnak, a Tarceva-kezelést abba kell hagyni és szükség szerint megfelelő kezelést kell elkezdni (lásd 4.8 pont).

Hasmenés, dehidráció, elektrolit-egyensúly hiány és veseelégtelenség

Tarceva-kezelés során a betegek kb. 50%-ánál fordult elő hasmenés (beleértve a nagyon ritka, halálos kimenetelű eseteket is). A mérsékelt vagy súlyos hasmenést kezelni kell, pl. loperamiddal. Egyes esetekben az adag csökkentésére lehet szükség. A klinikai vizsgálatokban az adag csökkentése 50 mg-onként történt. Az adag 25 mg-onként való csökkentését nem vizsgálták. Súlyos, vagy tartósan fennálló hasmenés, émelygés, anorexia vagy kiszáradással együttjáró hányás esetén a Tarceva-kezelést fel kell függeszteni és a dehidrációt megfelelően kezelni kell (lásd 4.8 pont). Ritkán jelentettek hypokalaemiát és veseelégtelenséget (a halálos kimenetelű eseteket is beleértve). Ezek néhány esetben hasmenés, hányás és/vagy anorexia miatt fellépő súlyos dehidráció következtében, míg más esetben az egyidejű kemoterápiás kezelés következtében alakultak ki. Súlyosabb és tartósabban fennálló hasmenéses esetekben vagy a dehidrációt kiváltó esetekben, különösen a súlyosbító rizikó faktorral rendelkező betegcsoportokban (különösen egyidejű kemoterápiás és egyéb gyógyszerezés, tünetek vagy betegségek vagy más predisponáló körülmények, beleértve az idős kort) a Tarceva kezelést meg kell szakítani és megfelelő intézkedéseket kell tenni a beteg intenzív, intravénás rehidráció érdekében. Ezen kívül olyan betegeknél, akiknél fennáll a dehidráció veszélye, ellenőrizni kell a vesefunkciót és a szérum elektrolitokat, beleértve a káliumot is.

Hepatitis, májelégtelenség

Ritkán jelentettek májelégtelenséget (beleértve a halálos kimenetelű eseteket is) Tarceva alkalmazása során. A zavaró tényezők közé tartoztak a korábbi májbetegség vagy egyidejű hepatotoxikus gyógyszeres kezelés. Ezért az ilyen betegeknél meg kell fontolni a májfunkció időszakos vizsgálatát. A májfunkció súlyos károsodása esetén a Tarceva adagolását meg kell szakítani (lásd 4.8 pont). A Tarceva alkalmazása súlyos májműködési zavarban szenvedő betegeknél nem ajánlott.

Gastrointestinalis perforáció

Tarceva-val kezelt betegeknél a gastrointestinalis perforáció kialakulásának fokozott kockázatát figyelték meg, melynek előfordulása nem volt gyakori (beleértve néhány halálos kimenetelű esetet is). Az egyidejű anti-angiogén szerekkel, kortikoszteroidokkal, NSAID-okkal és/vagy taxán alapú kemoterápiával kezelt betegeknél, illetve azoknál, akiknek a kórtörténetében peptikus fekély vagy diverticulosis szerepel, a kockázat nagyobb. A Tarceva-kezelést véglegesen abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél gastrointestinális perforáció alakul ki (lásd 4.8 pont).

Bullózus és exfoliatív bőrbetegségek

Bullózus, hólyagképződéssel járó és exfoliatív bőrbetegségeket, köztük nagyon ritkán a Stevens-Johnson szindrómára/toxikus epidermális necrolysisre utaló eseteket jelentettek, melyek néhány esetben halálos kimenetelűek voltak (lásd 4.8 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél súlyos bullózus, hólyagképződéssel járó, vagy exfoliatív betegségek fejlődnek ki, a Tarceva-kezelést meg kell szakítani vagy be kell fejezni. Azoknál a betegeknél, akik bullózus és exfoliatív bőrbetegségekben szenvednek, ellenőrizni kell a bőrfertőzéseket, és azokat a helyi előírásoknak megfelelően kezelni kell.

Szemészeti rendellenességek

Azokat a betegeket, akiknél keratitisre utaló panaszok és tünetek lépnek fel, mint az akut vagy súlyosbodó szemgyulladás, könnyezés, fényérzékenység, homályos látás, szemfájdalom és/vagy a szem vörössége, azonnal szemész szakorvoshoz kell irányítani. Ha a keratitis ulcerosa diagnózisa igazolódik, a Tarceva-kezelést meg kell szakítani vagy be kell fejezni. Keratitis diagnózisa esetén a kezelés folytatásával járó előnyöket és kockázatokat gondosan mérlegelni kell. A Tarceva-t óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek kórtörténetében keratitis, keratitis ulcerosa vagy súlyos szemszárazság szerepel. A kontaktlencse használat szintén kockázati tényező a keratitis és kifelélyesedés szempontjából. A Tarceva-kezelés során nagyon ritka esetekben cornea perforációt vagy kifelélyesedést jelentettek. (lásd 4.8 pont).

Gyógyszerkölsönhatások

A CYP3A4 erős induktorai csökkenthetik az erlotinib hatásosságát, míg a CYP3A4 erős inhibitorai fokozhatják a toxicitást. Az erlotinibnek ilyen típusú hatóanyagokkal való egyidejű alkalmazását kerülni kell (lásd 4.5 pont).

Egyéb interakciók

Az erlotinib oldhatósága csökken pH 5-nél magasabb tartományban. A gastrointestinalis traktus felső szakaszának pH-értékét módosító gyógyszerek, mint a proton-pumpa gátlók, a H₂-antagonisták és az antacidok megváltoztathatják az erlotinib oldhatóságát és ezáltal biohasznosulását. Nem valószínű, hogy az ilyen szerekekkel való együttadáskor a Tarceva adagjának emelése kompenzálja az expozíció csökkenését. Az erlotinib proton-pumpa gátlókkal történő együttadását kerülni kell. Az erlotinib H₂-antagonistákkal és antacidokkal történő együttes alkalmazásának hatása nem ismert, azonban a biohasznosulás csökkenése valószínű. Ezért ezeknek a kombinációknak az együttes alkalmazását kerülni kell (lásd 4.5 pont). Amennyiben a Tarceva-kezelés idején antacidok együttadását szükségesnek ítélik, az antacidokat legalább 4 órával a Tarceva napi adagjának bevétele előtt vagy 2 órával utána kell bevenni.

Ismert hatású segédanyagok

A tableta laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Erlotinib és egyéb CYP szubsztrátok

Az erlotinib a CYP1A1 erős, a CYP3A4 és CYP2C8 közepes inhibitora, valamint az UGT1A1 katalizálta glukuronidáció erős gátlója *in vitro*.

A CYP1A1 erős gátlásának fiziológiai jelentőségét nem ismerjük, mert a CYP1A1 igen kis mennyiségben található az emberi szövetekben.

Amikor az erlotinibet ciprofloxacinnal, egy közepes CYP1A2 gátlószerezrel adták együtt, az erlotinib expozíció (AUC) szignifikánsan, 39%-kal növekedett, míg a C_{max} tekintetében statisztikailag szignifikáns változás nem volt megfigyelhető. Hasonlóan, az aktív metabolit expozíció az AUC tekintetében kb. 60%-kal, míg a C_{max} tekintetében 48%-kal növekedett. E növekedés klinikai

jelentőségét még nem állapították meg. Óvatosan kell eljárni ciprofloxacín vagy erős CYP1A2 gátlók (pl. fluvoxamin) erlotinibbel történő kombinációja esetén. Az erlotinibbel összefüggő mellékhatások megjelenése esetén az erlotinib adagja csökkenthető.

A Tarceva előkezelés vagy együttadás nem változtatta meg a prototípusos CYP3A4 szubsztrátok, a midazolám és eritromicin clearance-ét, de legfeljebb 24%-kal csökkentette a midazolám orális biohasznosulását. Egy másik klinikai vizsgálatban az erlotinib nem befolyásolta az együtt adott CYP3A4/2C8 szubsztrát, a paklitaxel farmakokinetikáját. Jelentős kölcsönhatások más CYP3A4 szubsztrátok clearance-ével ezért nem valószínűek.

A glukuronidáció gátlása kölcsönhatást okozhat olyan gyógyszerekkel, melyek az UGT1A1 szubsztrátjai és kizárólag ezen az úton ürülnek. Azokat a betegeket, akik UGT1A1-szintje alacsony, vagy genetikai glukuronidációs zavarban (pl. Gilbert kór) szenvednek és ezért magasabb lehet a szérumbilirubin-szintjük, óvatosan kell kezelni.

Az erlotinib emberben a májban a citokróm enzimek, elsősorban a CYP3A4, és kisebb mértékben a CYP1A2 által metabolizálódik. A májon kívül a CYP3A4 a bélben, a CYP1A1 a tüdőben, a CYP1B1 a tumor szövetben is jelentősen hozzájárul az erlotinib metabolikus átalakításához. Potenciális kölcsönhatás lehetséges olyan hatóanyagokkal, melyek ezen enzimek által metabolizálódnak vagy melyek ezen enzimek inhibitorai vagy induktorai.

A CYP3A4 aktivitás erős gátlói csökkentik az erlotinib metabolizációját és növelik az erlotinib plazmakoncentrációját. Egy klinikai vizsgálatban az erlotinib és egy erős CYP3A4 inhibitor, a ketokonazol (naponta kétszer 200 mg, 5 napig szájon át adagolva) együttes alkalmazása növelte az erlotinib expozícióját (86%-os AUC és a 69%-os C_{max} emelkedés). Ezért óvatosan kell eljárni, ha az erlotinibet erős CYP3A4 inhibitorokkal, pl. azol típusú gombaellenes szerekkel (azaz ketokonazzal, itrakonazzal, vorikonazzal), valamint proteázgátlókkal, eritromicinnel, vagy klaritromicinnel kombinálják. Ha szükséges, az erlotinib adagját csökkenteni kell, különösen, ha toxikus hatásokat észlelnek.

A CYP3A4 aktivitás erős induktorai fokozzák az erlotinib metabolizmusát, és jelentősen csökkentik az erlotinib plazma-koncentrációját. Egy klinikai vizsgálatban az erlotinib és egy erős CYP3A4 induktor, a rifampicin (naponta egyszer 600 mg szájon át 7 napig) együttes alkalmazása 69%-kal csökkentette az erlotinib medián AUC értékét. A rifampicin és egyszeri 450 mg-os Tarceva adag együttadása esetén az átlagos erlotinib expozíció (AUC), az egyszeri, 150 mg-os Tarceva adag rifampicin kezelés nélküli alkalmazása után tapasztalt expozíciónak az 57,5%-a volt. A Tarceva együttadását CYP3A4 induktorokkal ezért kerülni kell. Azoknál a betegeknél, akik Tarceva-kezelés mellett erős CYP3A4 induktor, pl. rifampicin adagolást igényelnek, a Tarceva adag 300 mg-ig történő emelése megfontolandó a biztonságosság (beleértve a vese és májfunkciót és a szérum elektrolitokat is) szigorú ellenőrzése mellett. Ha a betegek ezt az adagot több mint 2 hétig jól tolerálják, az adag további emelése 450 mg-ig mérlegelhető megfelelő biztonságossági ellenőrzés mellett. Csökkenthetik az expozíciót más induktorok is, pl. fenitoin, karbamazepin, barbiturátok, vagy az orbáncfű (*Hypericum perforatum*). Óvatosan kell eljárni, ha ezeket a hatóanyagokat erlotinibbel kombinálják. Ha lehet, más, erős CYP3A4 indukáló hatással nem rendelkező szert kell adni.

Erlotinib és kumarin-származék antikoagulánsok

A Tarceva-val kezelt betegeknél kumarin-származék antikoagulánsokkal, köztük warfarinnal a nemzetközi normalizált arány (International Normalized Ratio, INR) emelkedéséhez és vérzéses eseményekhez vezető kölcsönhatásról számoltak be, amely néhány esetben halálos kimenetű volt. A kumarin-származék antikoagulánsokat szedő betegeket a protrombin idő vagy az INR bármilyen változásának felismerése érdekében rendszeresen ellenőrizni kell.

Erlotinib és sztatinok

A Tarceva és sztatin kombinációja növelheti a sztatin által kiváltott myopathia, beleértve a rhabdomyolysis lehetőségét, amit ritkán figyeltek meg.

Erlotinib és a dohányzó betegek

Egy farmakokinetikai kölcsönhatás vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a dohányzás jelentősen, sorrendben 2,8-, 1,5- és 9-ed részére csökkentette a 24. órában mért AUC_{inf} , C_{max} és plazmakoncentráció értékeket Tarceva adása után a dohányzó személyeknél a nem-dohányzókhöz képest. A dohányzó betegeket ezért meg kell győzni, hogy amint lehetséges, hagyják abba a dohányzást a Tarceva-kezelés megkezdése előtt, mivel ellenkező esetben az erlotinib plazmakoncentrációja csökken. A CURRENTS klinikai vizsgálatból származó adatok alapján nincs bizonyíték arra, hogy egy magasabb, 300 mg-os erlotinib adag előnyösebb lenne, mint az aktív dohányos betegeknek ajánlott 150 mg-os adag. A biztonságossági adatok hasonlóak voltak a 300 mg-os és a 150 mg-os adagnál, azonban a kiütés, az interstitialis tüdőbetegség és a hasmenés incidenciája számszerűleg magasabb volt azoknál a betegeknél, akik nagyobb erlotinib dózist kaptak. (lásd 4.2, 4.4, 5.1 és 5.2 pont).

Erlotinib és P-glycoprotein inhibitorok

Az erlotinib a P-glycoprotein hatóanyagtranszportáló fehérje szubsztrátja. P-glycoprotein gátlókkal, pl. ciklosporinnal, verapamillal való együttadás az erlotinib eloszlását és/vagy eliminációját megváltoztathatja. Ennek az interakciónak a következményeit, pl. a központi idegrendszeri toxicitás tekintetében még nem állapították meg, ezért ilyen helyzetben megfelelő óvatossággal kell eljárni.

Erlotinib és a pH-értéket módosító gyógyszerek

Az erlotinib oldhatósága csökken pH 5-nél magasabb tartományban. A gastrointestinalis traktus felső szakaszának pH-értékét módosító gyógyszerek megváltoztathatják az erlotinib oldhatóságát és ezáltal biohasznosulását. Az erlotinib omeprazollal, egy proton-pumpa gátlóval történő együttadásakor az erlotinib expozíció (AUC) 46%-kal, a maximális koncentráció (C_{max}) 61%-kal csökkent. A T_{max} és a felezési idő nem változott. A Tarceva 300 mg ranitidinnel, egy H_2 -receptor antagonistával történő együttadásakor az erlotinib expozíció (AUC) 33%-kal, a maximális koncentráció (C_{max}) 54%-kal csökkent. Nem valószínű, hogy az ilyen szerekkel való együttadásakor a Tarceva adagjának emelése kompenzálja az expozíció ilyen mértékű csökkenését. Azonban amikor a napi kétszeri 150 mg ranitidin adagolás mellett a Tarcevat eltérő időben alkalmazták a ranitidin előtt 2 órával vagy utána 10 órával, az erlotinib expozíció (AUC) csak 15%-kal, a maximális koncentráció (C_{max}) pedig csak 17%-kal csökkent. Az antacidok hatását az erlotinib felszívódására nem vizsgálták, de a felszívódás csökkenhet, ami alacsonyabb plazmaszintek kialakulásához vezethet. Összefoglalva, az erlotinib proton-pumpa gátlókkal történő együttadását kerülni kell. Amennyiben a Tarceva-kezelés idején antacidok együttadását szükségesnek ítélik, az antacidokat legalább 4 órával a Tarceva napi adagjának bevétele előtt vagy 2 órával utána kell bevenni. Amennyiben a ranitidin alkalmazását szükségesnek ítélik, eltérő időpontban kell bevenni, mint a Tarcevat, illetve a Tarcevat a ranitidin bevétele előtt legalább 2 órával vagy utána legalább 10 órával kell alkalmazni.

Erlotinib és gemcitabin

Egy fázis Ib vizsgálatban a gemcitabinnak nem volt jelentős hatása az erlotinib farmakokinetikájára és az erlotinibnek sem volt jelentős hatása a gemcitabin farmakokinetikájára.

Erlotinib és karboplatin/paklitaxel

Az erlotinib növeli a platina-koncentrációt. Egy klinikai vizsgálatban az erlotinib karboplatinval és paklitaxellel való együttadásakor az össz-platina AUC_{0-48} 10,6%-kal emelkedett. Habár ez statisztikailag szignifikáns, a különbség mértéke nem tekinthető klinikailag jelentősnek. A klinikai gyakorlatban más együttes tényezők, pl. a vesekárosodás is emelhetik a karboplatin expozíciót. A karboplatinval vagy paklitaxellel nem volt jelentős hatása az erlotinib farmakokinetikájára.

Erlotinib és capecitabin

A capecitabin emelheti az erlotinib koncentrációt. Amikor az erlotinibet capecitabinnal együtt adták, az erlotinib AUC statisztikailag szignifikánsan emelkedett, és a C_{max} szignifikancia-határ közeli emelkedést mutatott azokhoz az értékekhez képest, melyeket egy másik vizsgálatban figyeltek meg, ahol az erlotinibet önmagában adták. Az erlotinibnek nem volt jelentős hatása a capecitabin farmakokinetikájára.

Erlotinib és proteaszóma inhibitorok

A proteaszóma inhibitorok, mint pl. bortezomib, a működési mechanizmusuk miatt várhatóan befolyásolják az EGFR inhibitorok, köztük az erlotinib hatását is. Ezt a hatást korlátozott mennyiségű klinikai adat támasztja alá, és a preklinikai vizsgálatok proteaszómán keresztüli EGFR lebomlást mutatnak.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az erlotinib tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek nem igazoltak teratogenitást vagy rendellenes ellést. Azonban a terhességre gyakorolt káros hatás nem zárható ki, mivel patkányon és nyúlön végzett vizsgálatok fokozott embrionális/foetalis letalitást mutattak ki (lásd 5.3 pont). Az emberre vonatkozó potenciális veszély nem ismert.

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőket figyelmeztetni kell arra, hogy kerüljék el a terhességet a Tarceva-kezelés alatt. A kezelés alatt és még legalább két hétig a kezelés befejezése után hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni. A kezelés terhes nőknél csak akkor folytatható, ha az anyára vonatkozó potenciális előny meghaladja a magzatra vonatkozó kockázatot.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az erlotinib átjut-e az anyatejbe. Nem végeztek olyan klinikai vizsgálatokat, amely a Tarceva tejtermelésre kifejtett hatását vagy az anyatejben való jelenlétét vizsgálja. Mivel nem ismert, hogy a szoptatás az újszülöttre potenciálisan ártalmas hatással lehet-e, az anyákat figyelmeztetni kell, hogy mellőzzék a szoptatást a Tarceva-kezelés alatt és az utolsó adagot követően legalább 2 hétig.

Termékenység

Az állatokon végzett kísérletek nem igazoltak károsodott fertilitást. Azonban a fertilitásra gyakorolt káros hatás nem zárható ki, mivel az állatokon végzett vizsgálatok reprodukzív paraméterekre gyakorolt hatásokat mutattak ki (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem vizsgálták a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásokat; azonban az erlotinibhez nem társul a mentális képesség romlása.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A Tarceva biztonságosságának értékelése annak a több mint 1500 betegnek az adatain alapul, akik monoterápiaként legalább egy 150 mg-os Tarceva adagot kaptak, valamint annak a több mint 300 betegnek az adatain, akik 100 mg vagy 150 mg Tarceva és gemcitabin kombinációját kapták.

Az 1. táblázat foglalja össze a klinikai vizsgálatokból jelentett gyógyszer mellékhatások előfordulását a Tarceva-monoterápiával vagy kemoterápiás kombinációban az NCI-CTC (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria) fokozatok szerint. A felsorolt gyógyszer mellékhatásokat a betegek legalább 10%-ánál jelentették (Tarceva-kezelési csoportban) és a Tarceva-val kezelt betegeknél gyakrabban ($\geq 3\%$) fordultak elő, mint a komparátor karon. A további gyógyszer mellékhatások, beleértve a további vizsgálatokból származókat is, a 2. táblázatban vannak felsorolva.

A klinikai vizsgálatokból származó gyógyszer mellékhatások (1. táblázat) a MedDRA szervrendszerenként vannak felsorolva. Az egyes mellékhatások a következő, egyezményes gyakorisági kategóriák szerint vannak feltüntetve: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10000 - < 1/1000$) vagy nagyon ritka ($< 1/10000$).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Nem kissejtes tüdőkarzinóma (Tarceva monoterápia):

Elsővonalbeli kezelés EGFR mutációs betegeknél

A 154 beteggel végzett, ML20650 nyílt, randomizált, fázis III vizsgálatban a Tarceva biztonságosságát a nem kissejtes tüdőkarzinómában szenvedő, EGFR aktiváló mutációval bíró betegek elsővonalbeli kezelésében 75 betegnél értékelték. Új biztonságossági információt ezeknél a betegeknél nem figyeltek meg.

A leggyakoribb mellékhatás a Tarceva-val kezelt betegeknél az ML20650-vizsgálatban a bőrkiütés és a hasmenés volt (bármely fokozat sorrendben 80%, ill. 57%), legtöbbjük súlyossága 1/2 fokozatú volt, és beavatkozás nélkül rendeződtek. Három fokozatú bőrkiütés és hasmenés a betegek 9%-ánál, ill. 4%-ánál fordult elő. Négyes fokozatú bőrkiütést vagy hasmenést nem észleltek. A Tarceva-kezelést mind a bőrkiütés, mind a hasmenés miatt a betegek 1%-ánál kellett abbahagyni. Bőrkiütés és hasmenés miatt az adag módosítására (felfüggesztésére vagy csökkentésére) a betegek 11%-ánál, ill. 7%-ánál volt szükség.

Fenntartó kezelés

Két másik kettős-vak, randomizált, placebo-kontrollos fázis III vizsgálatban, a BO18192- (SATURN) és a BO25460- (IUNO) vizsgálatokban, a Tarceva-t fenntartó kezelésként adták az elsővonalbeli kemoterápia után. Ezeket a vizsgálatokat összesen 1532, előrehaladott, recidiváló vagy metasztatikus nem kissejtes tüdőkarzinómában szenvedő betegnél végezték elsővonalbeli standard platina-alapú kemoterápiát követően, és új biztonságossági információt nem azonosítottak.

A leggyakoribb mellékhatás a Tarceva-val kezelt betegeknél a BO18192- és BO25460-vizsgálatokban a bőrkiütés (BO18192 bármely fokozat 49,2%, 3-as fokozat: 6,0%; BO25460: bármely fokozat 39,4%, 3-as fokozat: 5,0%) és a hasmenés (BO18192 bármely fokozat 20,3%, 3-as fokozat: 1,8%; BO25460: bármely fokozat 24,2%, 3-as fokozat: 2,5%) volt. Négyes fokozatú bőrkiütést vagy hasmenést nem észleltek egyik vizsgálatban sem. Bőrkiütés és hasmenés miatt a BO18192-vizsgálatban a betegek 1%-ánál, illetve kevesebb mint 1%-ánál kellett abbahagyni a Tarceva-kezelést, míg a BO25460-vizsgálatban egyetlen betegnél sem kellett abbahagyni a kezelést bőrkiütés vagy hasmenés miatt. Bőrkiütés és hasmenés miatt az adag módosítására (felfüggesztésére vagy csökkentésére) a BO18192-vizsgálatban a betegek 8,3%-ánál, ill. 3%-ánál, míg a BO25460-vizsgálatban a betegek 5,6%-ánál illetve 2,8%-ánál volt szükség.

Másod- vagy többvonalbeli kezelés

Egy randomizált, kettős-vak vizsgálatban (BR.21; a Tarceva másodvonalbeli alkalmazásánál) a bőrkiütés (75%) és hasmenés (54%) voltak a leggyakrabban közölt gyógyszer mellékhatások. Legtöbbjük súlyossága 1/2 fokozatú volt és beavatkozás nélkül rendeződtek. 3/4 fokozatú kiütés és hasmenés 9%-ban ill. 6%-ban fordultak elő a Tarceva-kezelésben részesülő betegeknél és mindkét tünet esetében a betegek 1%-ánál kellett a kezelést abbahagyni. Bőrkiütés és hasmenés miatt az adag csökkentésére volt szükség a betegek 6%-ánál ill. 1%-ánál. A BR.21-es vizsgálatban a medián idő a bőrkiütés megjelenéséig 8 nap, a hasmenés megjelenéséig pedig 12 nap volt.

Általában a bőrkiütés enyhe vagy közepesen súlyos erythematosus és papulo-pustularis bőrkiütés formájában nyilvánul meg, mely napfénynek kitett bőrterületeken jelentkezhet vagy rosszabbodhat. A napfényben tartózkodó betegeknél javasolt védőruházatot viselniük és/vagy fényvédőt (pl. ásványianyag tartalmú) alkalmazniuk.

Hasnyálmirigy karcinóma (Tarceva és gemcitabin kombinált kezelés):

A PA.3 pivotális vizsgálatban, melyben hasnyálmirigy karcinómában szenvedő betegeket 100 mg Tarceva és gemcitabin kombinációjával kezelték, a leggyakoribb mellékhatások a fáradtság, a bőrkiütés és a hasmenés voltak. A Tarceva és gemcitabin kombinációval kezelt karon 3/4-es fokozatú bőrkiütés és hasmenés egyenlő mértékben, a betegek 5%-ánál fordult elő. A bőrkiütés és hasmenés kialakulásáig eltelt medián idő 10 nap, ill. 15 nap volt. Tarceva és gemcitabin kombinációval kezelt betegeknél a bőrkiütés és hasmenés jelentkezése miatt a betegek 2%-ánál kellett az adagot csökkenteni, és a vizsgálatot legfeljebb a betegek 1%-ánál kellett abbahagyni.

1. táblázat: A betegek $\geq 10\%$ -ánál jelentkező gyógyszer mellékhatások a BR.21-es (Tarceva-kezelés) és PA.3 (Tarceva- és gemcitabin-kezelés) vizsgálatokban, és a placebohoz képest gyakrabban ($\geq 3\%$) jelentkező gyógyszer mellékhatások a BR.21-es (Tarceva-kezelés) és PA.3 (Tarceva- és gemcitabin-kezelés) vizsgálatokban

NCI-CTC Fokozat	Tarceva (BR.21) N = 485			Tarceva (PA.3) N = 259			Legmagasabb incidencia gyakorisági kategória
	Bármely fokozat	3	4	Bármely fokozat	3	4	
MedDRA megnevezések	%	%	%	%	%	%	
<i>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</i> Fertőzés*	24	4	0	31	3	≤ 1	nagyon gyakori
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i> Anorexia	52	8	1	-	-	-	nagyon gyakori
Testsúlycsökkenés	-	-	-	39	2	0	nagyon gyakori
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i> Keratoconjunctivitis sicca	12	0	0	-	-	-	nagyon gyakori
Conjunctivitis	12	<1	0	-	-	-	nagyon gyakori
<i>Pszichiátriai kórképek</i> Depresszió	-	-	-	19	2	0	nagyon gyakori
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i> Neuropathia	-	-	-	13	1	≤ 1	nagyon gyakori
Fejfájás	-	-	-	15	≤ 1	0	nagyon gyakori
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i> Dyspnoe	41	17	11	-	-	-	nagyon gyakori
Köhögés	33	4	0	16	0	0	nagyon gyakori

NCI-CTC Fokozat	Tarceva (BR.21) N = 485			Tarceva (PA.3) N = 259			Legmagasabb incidencia gyakorisági kategória
	Bármely fokozat	3	4	Bármely fokozat	3	4	
	%	%	%	%	%	%	
MedDRA megnevezések							
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>							
Hasmenés**	54	6	<1	48	5	<1	nagyon gyakori
Hányinger	33	3	0	-	-	-	nagyon gyakori
Hányás	23	2	<1	-	-	-	nagyon gyakori
Stomatitis	17	<1	0	22	<1	0	nagyon gyakori
Hasi fájdalom	11	2	<1	-	-	-	nagyon gyakori
Dyspepsia	-	-	-	17	<1	0	nagyon gyakori
Flatulencia	-	-	-	13	0	0	nagyon gyakori
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>							
Bőrkiütés***	75	8	<1	69	5	0	nagyon gyakori
Pruritus	13	<1	0	-	-	-	nagyon gyakori
Száraz bőr	12	0	0	-	-	-	nagyon gyakori
Alopecia	-	-	-	14	0	0	nagyon gyakori
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>							
Fáradtság	52	14	4	73	14	2	nagyon gyakori
Láz	-	-	-	36	3	0	nagyon gyakori
Hidegrázás	-	-	-	12	0	0	nagyon gyakori

* Súlyos fertőzések neutropeniával vagy anélkül, beleértve a pneumóniát, szepszist és cellulitist.

** Dehidrációhoz, hypokalaemiához és veseelégtelenséghez vezethet.

*** Bőrkiütés, beleértve a dermatitis acneiformist is.

- Megfelel a küszöbérték alatti százaléknak.

2. táblázat: Mellékhatások összefoglalása gyakorisági kategóriák szerint

Szervrendszer	Nagyon gyakori (≥ 1/10)	Gyakori (≥ 1/100 - <1/10)	Nem gyakori (≥ 1/1000 - <1/100)	Ritka (≥ 1/10 000 - <1/1000)	Nagyon ritka (<1/10 000)
Szembetegségek és szemészeti tünetek		-Keratitis -Conjunctivitis ¹	-Szempilla elváltozások ²		-Cornea perforációk -Cornea fekélyek -Uveitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek		-Epistaxis	Interstitialis tüdőbetegség (ILD) ³		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	-Hasmenés ⁷	-Emésztőrendszeri vérzés ^{4,7}	-Gastro-intestinalis perforáció ⁷		
Máj- és epebetegségek illetve tünetek	-Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények ⁵			-Májelégtelenség ⁶	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	- Kiütés	-Alopecia -Bőrszárazság ¹ -Paronychia -Folliculitis -Acne/ Acneiform dermatitis -Fissurák a bőrön	-Hirsutismus -Szemöldök elváltozások - Törekeny és leváló körmök - Enyhe bőrreakciók, így pl. hyperpigmentáció	-Palmoplantaris erythrodysesthesia szindróma	-Stevens-Johnson szindrómára / toxicus epidermalis necrolysis ⁷
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		-Vese elégtelenség	-Nephritis ¹ -Proteinuria		

¹A PA.3 klinikai vizsgálatban.

²Beleértve a benövő szempillákat, a szempillák túlzott növekedését és megvastagodását.

³Beleértve a halálos kimenetelű eseteket is olyan betegeknél, akik NSCLC vagy más, előrehaladott szolid tumor miatt Tarceva-kezelést kaptak (lásd 4.4 pont). Magasabb incidenciát figyeltek meg a betegeknél Japánban (lásd 4.4 pont).

⁴A klinikai vizsgálatok során néhány eset egyidejű warfarin-kezeléssel, néhány eset pedig egyidejű NSAID-kezeléssel függött össze (lásd 4.5 pont).

⁵Beleértve az emelkedett alanin aminotranszferáz- [ALT], aszpartát aminotranszferáz- [AST] és bilirubinszintet. Ezek a PA. 3 klinikai vizsgálatban nagyon gyakoriak, a BR. 21 klinikai vizsgálatban gyakoriak voltak. Az esetek nagyrészt enyhe vagy közepes súlyosságúak és átmenetiek voltak, vagy máj metasztázissal jártak együtt

⁶Beleértve halálos kimenetelű eseteket is. A zavaró tényezők közé tartoztak a korábbi májbetegség vagy egyidejű hepatotoxikus gyógyszeres kezelés (lásd 4.4 pont).

⁷Beleértve halálos kimenetelű eseteket is (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek

Az egyszeri legfeljebb 1000 mg-os erlotinib adagot az egészséges önkéntesek, a legfeljebb 1600 mg-os adagot a rákos betegek jól tolerálták. Az ismételt, napi kétszer 200 mg-ot az egészséges önkéntesek már néhány napos kezelés után rosszul tolerálták. E vizsgálatokból származó adatok alapján súlyos mellékhatások, pl. hasmenés, kiütés, és esetleg a máj transzaminázok aktivitásának növekedése fordulhatnak elő az ajánlottól nagyobb adagok alkalmazása esetén.

Kezelés

Ha túladagolás gyanúja áll fenn, a Tarceva-kezelést fel kell függeszteni és tüneti kezelést kell kezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szer protein kináz inhibitorok, ATC kód: L01EB02

Hatásmechanizmus

Az erlotinib epidermális növekedési faktor receptor / egyes típusú humán epidermális növekedési faktor receptor (EGFR, más néven HER1) tirozinkináz gátló. Az erlotinib hatékonyan gátolja az EGFR intracelluláris foszforilációját. Az EGFR a normális sejtek és a ráksejtek felszínén expresszálódik. Nem-klinikai modelleken az EGFR foszfortirozin gátlása a sejt stasisát és/vagy halálát okozza.

Az EGFR mutációja az anti-apoptotikus és proliferációs jelátviteli útvonalak folyamatos aktivációjához vezethet. Ezekben az EGFR-mutáció pozitív tumorokban az erlotinibnek az EGFR-mediálta jelátvitel blokkolására gyakorolt erős hatásossága az erlotinibnek az EGFR-mutálódott kináz-doménben lévő ATP-kötő helyekhez történő szoros kötődésének tulajdonítható. A jelátviteli útvonal blokkolása révén a sejtek proliferációja leáll, és intrinsic apoptózis indukció általi sejthalál következik be. Azoknál az egereknél, ahol az EGFR aktiváló mutációját idézték elő, a tumor regresszióját figyelték meg.

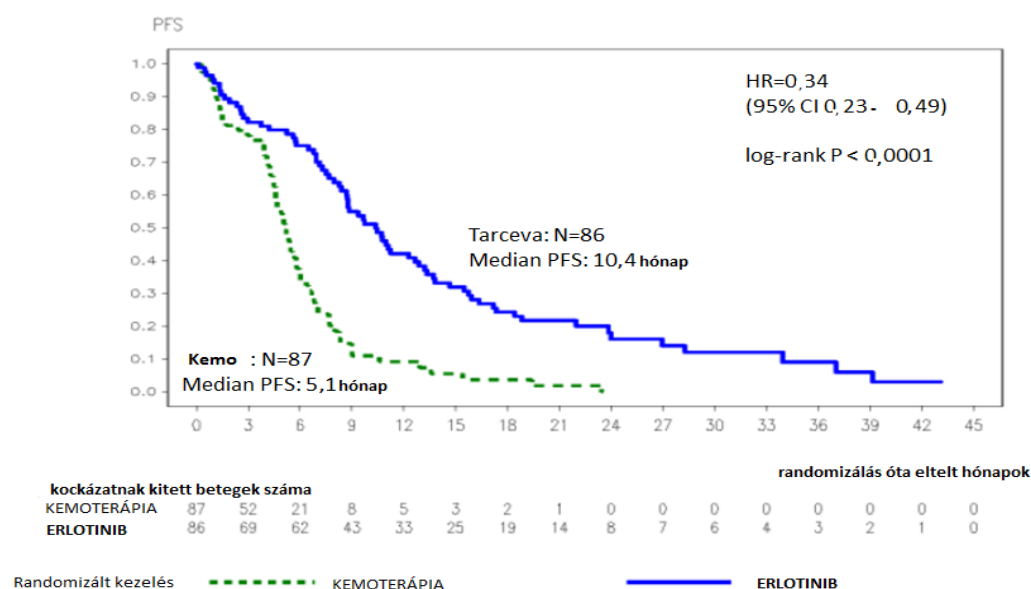
Klinikai hatásosság

Nem kissejtes tüdőkarcinóma elsővonalbeli kezelése EGFR aktiváló mutációval bíró betegeknél (Tarceva monoterápiában való alkalmazása)

A Tarceva hatásosságát EGFR aktiváló mutációval bíró, nem kissejtes tüdőkarcinómában szenvedő betegek elsővonalbeli kezelésében egy fázis III, randomizált, nyílt vizsgálatban tanulmányozták (ML20650, EURTAC). Ezt a vizsgálatot olyan fehérbőrű betegekké végezték, akik metasztatikus vagy lokálisan előrehaladott nem kissejtes tüdőkarcinómában (IIIB és IV stádium) szenvedtek, és korábban nem kaptak kemoterápiát vagy semmilyen szisztémás tumorellenes terápiát az előrehaladott betegségükre, valamint akiknél az EGFR tirozin-kináz doménben mutáció mutatható ki (exon 19 deléción vagy exon 21 mutáció). A betegeket 1:1 arányban randomizálták 150 mg Tarceva-kezelésre vagy platina-alapú kettős kemoterápiára.

Az elsődleges végpont a vizsgáló által értékelt progressziómentes túlélés (PFS) volt. A hatásossági eredmények összefoglalása a 3. táblázatban található.

1. ábra: A vizsgálok által értékelt progressziómentes túlélés Kaplan-Meier görbéje az ML20650-(EURTAC) vizsgálatban (2012. áprilisi adatzárás)



3. táblázat: A Tarceva hatásossági eredményei kemoterápiával összehasonlítva az ML20650-(EURTAC) vizsgálatban

		Tarceva	Kemoterápia	Relatív hazard (95% CI)	p-érték
Előre eltervezett interim analízis (teljes túlélés tekintetében 35%-os érettség) (n = 153) adatzárs: 2010 augusztus		n = 77	n = 76		
	elsődleges végpont: progressziómentes túlélés (PFS, medián hónapok)* Vizsgálók értékelése **	9,4	5,2	0,42 [0,27-0,64]	p<0,0001
	Független felülvizsgálat **	10,4	5,4	0,47 [0,27-0,78]	p = 0,003
	Legjobb teljes válaszarány (CR/PR)	54,5%	10,5%		p<0,0001
	Teljes túlélés (OS) (hónapok)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p = 0,4170
Feltáró analízis (teljes túlélés tekintetében 40%-os érettség) (n = 173) adatzárs: 2011 január		n = 86	n = 87		
	PFS (medián hónapok), Vizsgálók értékelése	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p<0,0001
	Legjobb teljes válaszarány (CR/PR)	58,1%	14,9%		p<0,0001
	Teljes túlélés (hónapok)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p = 0,8702
Frissített analízis (teljes túlélés tekintetében 62%-os érettség) (n = 173) Adatzárás: 2012 április		n = 86	n = 87		
	PFS (medián hónapok)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p<0,0001
	Teljes túlélés*** (hónapok)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p = 0,7149

CR=teljes válasz; PR=részleges válasz

* A betegség progressziójának vagy a halál kockázatának 58%-os csökkenését figyelték meg.

** A vizsgálok általi és a független értékelés közötti teljes konkordancia arány 70% volt.

*** Magas crossover-t figyeltek meg a kemoterápiás karon, ahol a betegek 82%-a követő terápiaként EGFR tirozinkináz-gátló kezelést kapott, és ezek a betegek - kettő beteg kivételével - követő terápiaként Tarceva kezelésben részesültek.

Nem kissejtes tüdőkarinóma fenntartó kezelése elsővonalbeli kemoterápiát követően (Tarceva monoterápiában való alkalmazása)

A Tarceva hatásosságát és biztonságosságát elsővonalbeli kemoterápiát követő fenntartó kezelésként nem kissejtes tüdőkarinómában egy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban (BO18192, SATURN) értékelték. Ezt a vizsgálatot 889 olyan betegen végezték, akiknek lokálisan előrehaladott, vagy metasztatikus nem kissejtes tüdőkarinómájuk volt, ami nem progrediált a platina-alapú kettős kombinációs kemoterápia 4 ciklusa után. A betegek random módon 1:1 arányban kaptak 150 mg Tarceva-t vagy placebót orálisan, naponta egyszer, a betegség progressziójáig. A vizsgálat elsődleges végpontjai között szerepelt a progressziómentes túlélés (PFS) az összes betegnél. A kiindulási demográfiai és betegség jellemzők megközelítőleg azonosak voltak a két kezelési csoport között. Az 1-nél nagyobb ECOG teljesítmény státusszal (performance status, PS) rendelkező betegek, illetve a jelentős máj- vagy vesebetegségben is szenvedő betegek nem vettek részt a vizsgálatban.

Ebben a vizsgálatban a teljes populációnál előny mutatkozott az elsődleges PFS végpont (HR=0,71 $p<0,0001$) és a másodlagos OS végpont (HR=0,81 $p=0,0088$) tekintetében. Azonban a legnagyobb előnyt egy előre meghatározott feltáró analízis szerint azoknál a betegeknél tapasztalták, akiknél az EGFR aktiváló mutációja fennállt ($n=49$), ami jelentős PFS előnyt (HR=0,10, 95% CI, 0,04-0,25; $p<0,0001$) és 0,83 teljes túlélés relatív házárót (95% CI, 0,34-2,02) igazolt. Az EGFR-mutáció pozitív alcsoportban a placebo-kezelésben részesült betegek 67%-a kapott másod- vagy többedvonalbeli EGFR-tirozinkináz gátló kezelést.

A BO25460- (IUNO) vizsgálatot 643, olyan előrehaladott nem kissejtes tüdőkarinómában szenvedő betegen végezték, akiknél az EGFR aktiváló mutációja (exon 19 delécio vagy exon 21 L858R mutáció) nem mutatható ki, és betegségük nem progrediált a platina-alapú kemoterápia 4 ciklusa után.

A vizsgálat célja a teljes túlélés (overall survival, OS) összehasonlítása volt az elsővonalbeli fenntartó erlotinib-kezelés és a betegség progressziójakor alkalmazott erlotinib-kezelés esetén. A vizsgálat elsődleges végpontja nem teljesült. A teljes túlélés az elsővonalbeli fenntartó Tarceva-kezelés esetén nem volt hosszabb, mint a másodvonalban alkalmazott Tarceva-kezelés esetén olyan betegeknél, akiknél az EGFR aktiváló mutációja nem mutatható ki (HR= 1,02, 95% CI, 0,85-1,22, $p=0,82$). A másodlagos végpontban, a PFS-ben nem mutatkozott különbség a Tarceva és a placebo fenntartó kezelés között (HR=0,94, 95 % CI, 0,80-1,11; $p=0,48$).

A BO25460- (IUNO) vizsgálat adatai alapján a Tarceva alkalmazása nem javasolt elsővonalbeli fenntartó kezelésre EGFR aktiváló mutációval nem rendelkező betegeknél.

Nem kissejtes tüdőkarinóma kezelése legalább egy eredménytelen kemoterápiás kezelés után (Tarceva monoterápiában való alkalmazása)

A Tarceva hatásosságát és biztonságosságát másod-/harmadvonalbeli kezelésként egy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban (BR.21) igazolták 731 olyan betegen, akiknek lokálisan előrehaladott, vagy metasztázisos nem kissejtes tüdőkarinómájuk volt, és már legalább egy eredménytelen kemoterápiás kezelésen átestek. A betegek random módon, 2:1 arányban kaptak naponta egyszer 150 mg Tarceva-t, vagy placebót orálisan. A vizsgálat végpontjai a következők voltak: teljes túlélés, progressziómentes túlélés, válaszarány, a válasz időtartama, a tüdőkarinóma tüneteinek (köhögés, dyspnoe, és fájdalom) rosszabbodásáig eltelt idő, és biztonságosság. Az elsődleges végpont a túlélés volt.

A demográfiai jellemzők jól kiegyenlítették voltak a két kezelési csoport között. A betegek kb. kétharmada férfi volt, és kb. egyharmad részüknél a kiindulási ECOG (European Cooperative Group) teljesítmény státus (performance status, PS) 2-es, 9%-uknál a kiindulási ECOG teljesítmény státus 3-as volt. A Tarceva-csoportban az összes beteg 93%-a kapott előzetesen platina tartalmú kezelést és 36%-a kapott előzetesen taxán-kezelést míg a placebo-csoportban az összes beteg 92%-a kapott előzetesen platina tartalmú kezelést és 37%-a kapott előzetesen taxán-kezelést.

A halálozás korrigált kockázati aránya (hazard ratio, HR) a Tarceva-csoportban a placebo-csoporthoz viszonyítva 0,73 (95%-os CI, 0,60-0,87) ($p = 0,001$) volt. A 12. hónapban még életben lévő betegek aránya 31,2% volt a Tarceva-csoportban és 21,5% a placebo-csoportban. A medián teljes túlélés 6,7 hónap volt a Tarceva-csoportban (95%-os CI, 5,5-7,8 hónap), míg 4,7 hónap (95%-os CI, 4,1-6,3 hónap) volt a placebo-csoportban.

A teljes túlélésre kifejtett hatást a betegek különböző alcsoportjaiban vizsgálták. A Tarceva hatása a teljes túlélésre hasonlóan bizonyult a kiinduláskor 2-3-as (HR = 0,77, 95%-os CI 0,6-1,0) és 0-1-es ECOG teljesítmény státusú betegeknek (HR = 0,73, 95%-os CI 0,6-0,9), férfiak HR = 0,76, 95%-os CI 0,6-0,9) és nők esetében (HR = 0,80, 95%-os CI 0,6-1,1), 65 évnél fiatalabb (HR = 0,75, 95%-os CI 0,6-0,9) és idősebb betegek esetében (HR = 0,79, 95%-os CI 0,6-1,0), egy előzetes kezelésen átesett (HR = 0,76, 95%-os CI 0,6-1,0) és több előzetes kezelésen átesett betegek esetében (HR = 0,75, 95%-os CI 0,6-1,0), kaukázusi (HR = 0,79, 95%-os CI 0,6-1,0) és ázsiai betegek esetében (HR = 0,61, 95%-os CI 0,4-1,0), a diagnózis idején IV stádiumú (HR = 0,92, 95%-os CI 0,7-1,2) és < IV stádiumú betegek esetében (HR = 0,65, 95%-os CI 0,5-0,8), adenocarcinomás (HR = 0,71, 95%-os CI 0,6-0,9) és squamosus sejtes carcinomás betegek esetében (HR = 0,67, 95%-os CI 0,5-0,9), de egyéb hisztológiai típusú betegek esetében nem (HR 1,04, 95%-os CI 0,7-1,5). Azon betegeknek, akik sohasem dohányoztak, az erlotinib hatása sokkal előnyösebb volt (túlélés HR = 0,42, 95%-os CI 0,28-0,64) összehasonlítva a jelenleg is, illetve korábban dohányzó betegekkel (HR = 0,87, 95%-os CI 0,71-1,05).

A betegek azon 45%-ánál, akiknél az EGFR expressziós státusz ismert volt, a halálozási kockázat aránya az EGFR pozitív tumoros betegek körében 0,68 (95%-os CI 0,49-0,94), míg az EGFR-negatív tumoros betegeknek 0,93 (95%-os CI 0,63-1,36) volt (a meghatározás EGFR pharmDx kit felhasználásával IHC [immunhisztokémiai] módszerrel történt, és a tumorsejtek kevesebb mint 10%-ának festődése esetén tekintették a daganatot EGFR-negatívnak). A betegek maradék 55%-ánál, akiknél az EGFR expressziós státust nem vizsgálták, a kockázati arány 0,77 (95%-os CI 0,61-0,98) volt.

A medián progressziómentes túlélés 9,7 hét volt a Tarceva-csoportban (95%-os CI, 8,4-12,4 hét) és 8,0 hét a placebo-csoportban (95%-os CI, 7,9-8,1 hét).

A RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) szerinti objektív válaszarány a Tarceva-csoportban 8,9% volt (95%-os CI, 6,4-12,0).

Az első 330 beteg értékelése központilag (válaszarány 6,2%), míg a többi 401 betegé a vizsgálók által történt (válaszarány 11,2%).

A válasz medián időtartama 34,3 hét volt, a 9,7 és 57,6+ hét közötti tartományban. Azon betegek aránya, akiknél komplett választ, részleges választ, vagy stabil betegséget tapasztaltak, 44,0% volt a Tarceva-csoportban és 27,5% a placebo-csoportban ($p = 0,004$).

A Tarceva előnyös hatását a túlélésre azoknál a betegeknek is megfigyelték, akiknél nem értek el objektív tumor választ (RECIST szerint). Ezt bizonyította a halálozás 0,82-es kockázati aránya (95%-os CI 0,68-0,99) azon betegek körében, akiknél a legjobb válasz a stabil betegség volt, vagy a betegség progrediált.

A Tarceva hatása a tünetekre is előnyösebb volt mint a placebo, jelentősen növelte a köhögés, a dyspnoe és a fájdalom rosszabbodásáig eltelt időt.

Egy kettős-vak, randomizált fázis III vizsgálatban (MO22162, CURRENTS) a Tarceva 2 adagját hasonlították össze (300 mg versus 150 mg) aktuálisan is dohányzó (átlagosan 38 doboz évente), lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegek eredménytelen kemoterápiát követő másodvonalbeli kezelése esetén, és a Tarceva 300 mg-os adagja nem mutatott előnyt a progressziómentes túlélésben az ajánlott adaghoz képest (sorban 7,00 vs 6,86 hét).

A másodlagos hatásossági végpontok mindegyike összhangban volt az elsődleges végponttal, és nem észleltek különbséget a naponta 300 mg és 150 mg erlotinibbel kezelt betegek teljes túlélése között

(HR 1,03, 95% CI 0,80 – 1,32). A biztonságossági adatok hasonlóak voltak a 300 mg-os és a 150 mg-os adagnál, azonban a kiütés, az interstitialis tüdőbetegség és a hasmenés incidenciája számszerűleg magasabb volt azoknál a betegeknél, akik nagyobb erlotinib dózist kaptak. A CURRENTS klinikai vizsgálatból származó adatok alapján nincs bizonyíték arra, hogy egy magasabb, 300 mg-os erlotinib adag előnyösebb lenne, mint az aktív dohányos betegeknél ajánlott 150 mg-os adag.

Ebbe a vizsgálatba a betegeket nem az EGFR mutációs státuszok alapján választották be. Lásd 4.2, 4.4, 4.5 és 5.2 pont.

Hasnyálmirigy karcinóma (Tarceva és gemcitabin kombinált kezelés a PA.3-as vizsgálatban)

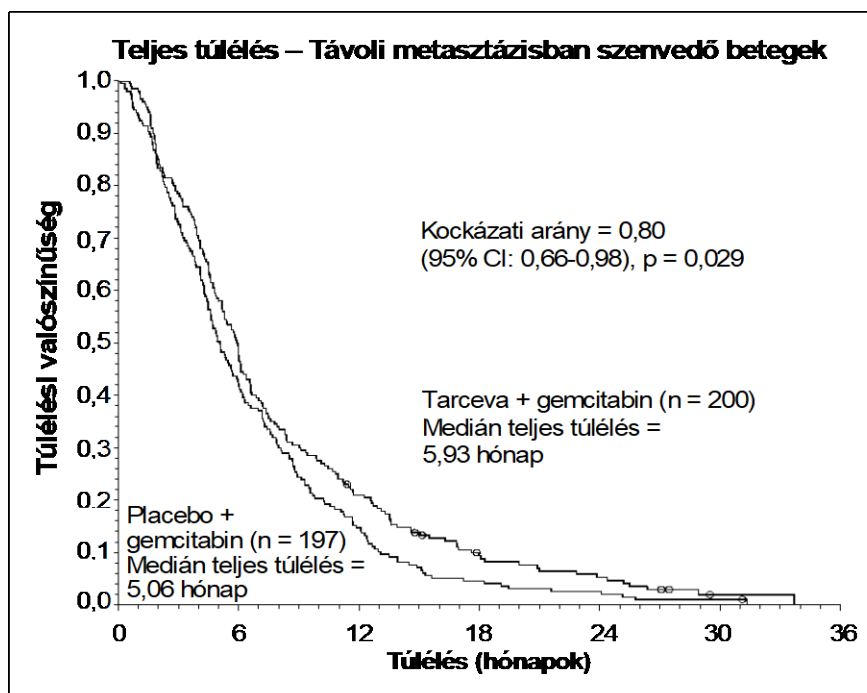
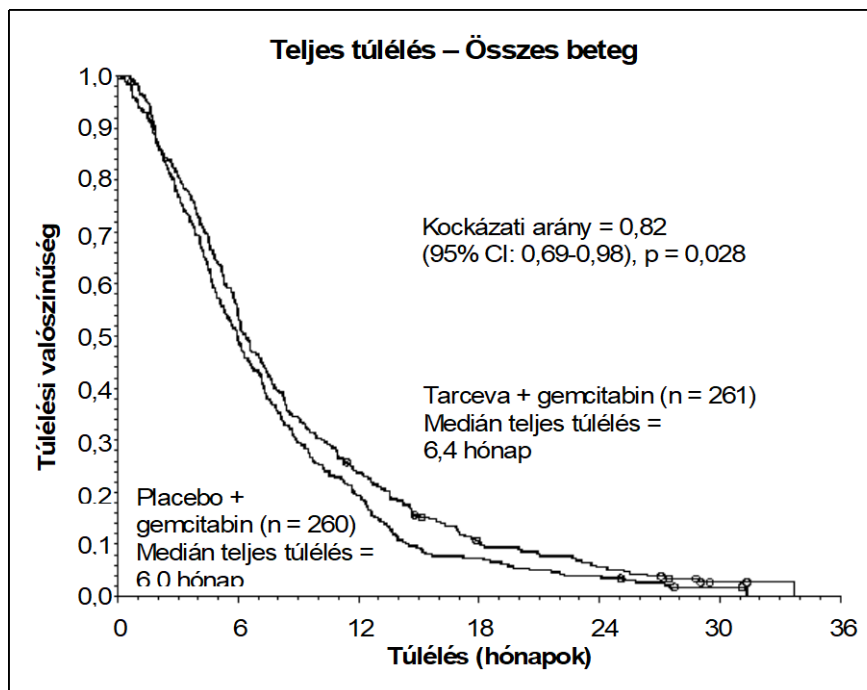
A Tarceva hatásosságát és biztonságosságát gemcitabinnal kombinálva, elsővonalbeli kezelésként, egy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban, lokálisan előrehaladott, inoperábilis vagy metasztatikus hasnyálmirigy karcinómában szenvedő betegeknél értékelték. A randomizálásnak megfelelően a betegek folyamatosan, naponta egyszer kaptak Tarceva-t vagy placebót, és ezt mindkét karon intravénás gemcitabin-kezeléssel kombinálták (1000 mg/m², az első ciklus során az 1., 8., 15., 22., 29., 36. és 43. napokon egy 8-hetes ciklusban; a 2. ciklus és az azt követő ciklusok során az 1., 8. és 15. napokon egy négy-hetes ciklusban [hasnyálmirigy karcinóma kezelésére jóváhagyott adagolás és adagolási séma, lásd a gemcitabin alkalmazási előírásában is]). A Tarceva-t vagy placebót a betegek szájon keresztül, naponta egyszer szedték a betegség progressziójáig vagy elviselhetetlen toxikus hatások megjelenéséig. A vizsgálat elsődleges végpontja a teljes túlélés volt.

A betegek demográfiai és a betegségre vonatkozó kiindulási jellemzői hasonlóak voltak a két kezelési csoportban, azaz a 100 mg Tarceva és gemcitabin kombinációval vagy a placebo és gemcitabin kombinációval kezelt csoportban, kivéve a nők kissé nagyobb arányát az erlotinib/gemcitabin csoportban a placebo/gemcitabin csoporthoz hasonlítva:

Kiindulási adatok	Tarceva	Placebo
Nők	51%	44%
Kiindulási ECOG teljesítmény státus (PS) = 0	31%	32%
Kiindulási ECOG teljesítmény státus (PS) = 1	51%	51%
Kiindulási ECOG teljesítmény státus (PS) = 2	17%	17%
Metasztatikus betegség a bevonáskor	77%	76%

A túlélést a kezelni szándékozott (intent-to-treat) populáción értékelték, a követés során nyert túlélési adatok alapján. Az eredményeket az alábbi táblázat tartalmazza (a metasztatikus és a lokálisan előrehaladott betegségben szenvedők csoportjának adatai a feltáró alcsoport-analízisből származnak).

Eredmények	Tarceva (hónap)	Placebo (hónap)	Különbség (hónap)	Különbség CI	Kockázati arány	Kockázati arány CI	pérték
Teljes populáció							
Medián teljes túlélés	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Átlagos teljes túlélés	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Metasztatikus betegségben szenvedő populáció							
Medián teljes túlélés	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Átlagos teljes túlélés	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Lokálisan előrehaladott betegségben szenvedő populáció							
Medián teljes túlélés	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Átlagos teljes túlélés	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			



Egy post-hoc analízis szerint a Tarceva-kezelés hatása előnyösebb lehet azoknál a betegeknél, akiknek a kiindulási klinikai állapota kedvezőbb (alacsony fájdalomintenzitás, jó életminőség és jó teljesítmény státus). Az előnyös hatás elsősorban az alacsony fájdalomintenzitási pontszámmal függ össze.

Egy post-hoc analízis szerint azoknál a betegeknél, akiknél bőrkiütés jelent meg a Tarceva-kezelés során, a teljes túlélés hosszabbnak bizonyult, mint azoknál, akiknél bőrkiütés nem fordult elő (medián teljes túlélés 7,2 hónap vs. 5 hónap, kockázati arány: 0,61). A Tarceva-kezelésben részesülő betegek 90%-ánál fordult elő bőrkiütés az első 44 napon. A bőrkiütés megjelenéséig eltelt idő medián értéke 10 nap volt.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Tarceva vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől nem kissejtes tüdőkarcinóma és hasnyálmirigy karcinóma indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Orális adagolás után az erlotinib csúcs plazmakoncentrációi 4 óra múlva alakulnak ki. Egy egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban az abszolút biohasznosíthatóság 59% volt. Az orális adást követően kialakuló expozíció egyidejűleg elfogyasztott étel hatására növekedhet.

Eloszlás

Az erlotinib átlagos látszólagos megoszlási térfogata 232 l, és bejut az emberi tumorszövetbe is. Egy 4 betegen végzett vizsgálatban (három beteg nem kissejtes tüdőrákban [NSCLC] és egy pedig gégerákban szenvedett), ahol 150 mg napi adagban Tarceva-t adtak orálisan, a kezelés 9. napján a tumorszövetből sebészileg kimetszett szövettani minta vizsgálata szerint az erlotinib szöveti koncentrációja átlagosan 1,185 ng/g volt. Ez az egyensúlyi állapotban (steady state) megfigyelt csúcs plazmakoncentrációk összesített átlaga 63%-ának felelt meg (tartomány 5-161%). Az elsődleges aktív metabolitok átlagosan 160 ng/g szöveti koncentrációban voltak jelen a tumorban, mely érték a megfigyelt egyensúlyi átlagos csúcs plazmakoncentráció 113%-a (tartomány 88-130%). A plazmafehérje kötődés kb. 95%. Az erlotinib a szérumalbuminhoz és az alfa-1-savas glikoproteinhez (AAG) kötődik.

Biotranszformáció

Emberben az erlotinib a hepatikus citokrómok, elsősorban a CYP3A4 és kisebb mértékben a CYP1A2 segítségével metabolizálódik. Extrahepatikusan a bélben a CYP3A4, a tüdőben a CYP1A1, és a tumor szövetben az 1B1 járul hozzá potenciálisan az erlotinib metabolikus átalakulásához.

Három fő metabolikus utat azonosítottak: 1) O-demetiláció az egyik vagy mindkét oldalláncon, amit karboxilsavvá történő oxidáció követ; 2) az acetilén gyök oxidációja, amit aril karboxilsavvá történő hidrolízis követ, és 3) a fenil-acetilén gyök aromás hidroxilációja. Az erlotinib primer metabolitjai, az OSI-420 és OSI-413, melyek valamelyik oldallánc O-demetilációja révén keletkeznek, az erlotinibéhez hasonló hatásosságot mutattak a nem-klinikai *in vitro* vizsgálatokban és az *in vivo* tumor modellekben. Plazmakoncentrációjuk az erlotinib vérszintjének <10%-a, és farmakokinetikájuk hasonló az erlotinibéhez.

Elimináció

Az erlotinib elsősorban metabolitok formájában a széklettel ürül (>90%), az orális adagnak csak kis mennyisége ürül a vesén keresztül (kb. 9%). Az orálisan beadott adag kevesebb mint 2%-a ürül változatlan formában. Egy populáció farmakokinetikai vizsgálatban 591 Tarceva monoterápiával kezelt betegen az átlagos látszólagos clearance 4,47 l/óra, a medián felezési idő pedig 36,2 óra volt. Ezért az egyensúlyi plazmakoncentráció várhatóan kb. 7-8 nap alatt alakul ki.

Farmakokinetika különleges populáción

Populáció farmakokinetikai analízis alapján nem figyeltek meg klinikailag jelentős kapcsolatot a várható látszólagos clearance és a beteg kora, testtömege, neme és etnikai hovatartozása között. A beteg egyedi tényezői közül a szérum összbilirubinszint, az AAG-szint és az aktuális dohányzás volt összefüggésben az erlotinib farmakokinetikájával. Az összbilirubin és az AAG emelkedett szérum koncentrációja csökkentette az erlotinib kiürülését. Ezeknek az eltéréseknek a klinikai jelentősége nem tisztázott. Mindazonáltal a dohányzó betegek esetében az erlotinib gyorsabban ürült. Ezt egy farmakokinetikai vizsgálatban igazolták nem-dohányzó és aktuálisan cigarettát szívó egészséges önkénteseken, akik egyetlen orális 150 mg erlotinib adagot kaptak. A C_{max} mértani középértéke 1056 ng/ml volt a nem-dohányzóknál és 689 ng/ml a dohányzóknál, így a középértékek aránya a dohányzók illetve a nem-dohányzók esetében 65,2% volt (95%-os CI: 44,3-tól 95,9-ig, $p = 0,031$). Az AUC_{0-inf} mértani középértéke 18726 ng•h/ml volt a nem-dohányzókon és 6718 ng•h/ml volt a

dohányzókon, így a középértékek aránya 35,9% volt (95%-os CI: 23,7-től 54,3-ig $p < 0,0001$). A C_{24h} mértani középértéke 288 ng/ml volt a nem-dohányzóknál és 34,8 ng/ml volt a dohányzóknál, a középértékek aránya 12,1% volt (95%-os CI: 4,82-től 30,2-ig, $p = 0,0001$).

A pivotális, fázis III, nem kissejtes tüdőkarinóma vizsgálatban a kezelés alatt dohányzó betegek 0,65 $\mu\text{g/ml}$ ($n = 16$) legalacsonyabb erlotinib egyensúlyi plazmakoncentrációt értek el, mely kb. fele volt a korábbi dohányos illetve soha nem dohányzó betegekénél tapasztalt értéknek (1,28 $\mu\text{g/ml}$, $n = 108$). Ez a hatás együtt járt az erlotinib látszólagos plazma clearance 24%-os növekedésével. Egy fázis I, dóziseszkalációs vizsgálatban, melyben nem kissejtes tüdőkarinómában szenvedő és aktívan dohányzó betegek vettek részt, és a Tarceva adagot 150 mg-ról a legnagyobb tolerálható dózissig, 300 mg-ig emelték, az egyensúlyi állapotban végzett farmakokinetikai analízis az erlotinib expozíció dózis arányos növekedését mutatta. Ebben a vizsgálatban az aktív dohányos betegekénél 300 mg-os adagnál tapasztalt legalacsonyabb egyensúlyi plazmakoncentráció 1,22 $\mu\text{g/ml}$ ($n = 17$) volt. Lásd 4.2, 4.4, 4.5 és 5.1 pont.

A farmakokinetikai vizsgálatok eredményei alapján a dohányzó betegeket meg kell győzni, hogy hagyják abba a dohányzást a Tarceva-kezelés idejére, mivel ellenkező esetben a gyógyszer plazmakoncentrációja csökkenhet.

A populáció farmakokinetikai analízis szerint egy opioid jelenléte a vérszintet 11%-kal növelte.

Egy második, populáció-farmakokinetikai analízist is végeztek erlotinibre vonatkozóan, melyben 204 olyan hasnyálmirigy karcinómában szenvedő beteg adatait használták fel, akik erlotinib és gemcitabin kombinációs kezelést kaptak. Ez az analízis azt mutatta, hogy azok a kovariánsok, amelyek a hasnyálmirigy vizsgálatban résztvevő betegek erlotinib clearance-ét befolyásolták, nagyon hasonlóak voltak azokhoz, amelyeket az előző, monoterápiás farmakokinetikai analízisben észleltek. Nem figyeltek meg új kovariáns hatásokat. A gemcitabin együttdadása nem befolyásolta az erlotinib plazma clearance-ét.

Gyermekek és serdülők

Gyermekeken nem végeztek célzott vizsgálatokat.

Időskorú populáció

Idős betegeken nem végeztek célzott vizsgálatokat.

Májkárosodás:

Az erlotinib elsősorban a májon át ürül. Az erlotinib AUC_{0-t} és C_{max} mértani középértéke 27000 $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$, illetve 805 ng/ml volt szolid tumoros betegségben és közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh pontszám 7-9) szenvedő betegekénél, míg 29 300 $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ és 1090 ng/ml volt a megfelelő májfunkcióval rendelkező betegekénél, beleértve a primer májrákban szenvedő vagy májmetasztázisos betegeket is. Habár a C_{max} statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegekénél, ezt a különbséget nem tekintették klinikailag lényegesnek. A máj súlyos működési zavarának az erlotinib farmakokinetikájára gyakorolt hatásáról nincsenek adatok. A populáció farmakokinetikai vizsgálatokban a szérum emelkedett összbilirubinszintje együtt járt az erlotinib lassúbb kiürülésével.

Vesekárosodás

Az erlotinib és metabolitjai jelentéktelen mértékben ürülnek a vesén keresztül, az egyszeri dózis kevesebb mint 9%-a választódik ki a vizeletbe. Populáció farmakokinetikai vizsgálatokban nem figyeltek meg klinikailag jelentős kapcsolatot az erlotinib kiürülése és a kreatinin clearance között, de nincs adat olyan betegekről, akiknek a kreatinin clearance értéke < 15 ml/perc.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A krónikus adagolás hatásai, melyeket legalább egy állatfajon, vagy egy vizsgálatban megfigyeltek a következők voltak: hatás a corneára (atrófia, fekélyesedés), a bőrre (follikuláris degeneráció és gyulladás, vörösség és alopecia), a petefészkekre (atrófia), a májra (májnekrózis), a vesékre (renális

papilláris nekrozis és tubuláris dilatáció) és a gastrointestinalis rendszerre (késedelmes gyomorürülés és hasmenés). A vörösvérsejt paraméterek csökkentek, a fehérvérsejtszám, főleg a neutrofilszám emelkedtek. A kezeléssel összefüggésben emelkedett az ALT, az AST és a bilirubin. Ezeket a jelenségeket a klinikailag releváns expozícióknál jóval alacsonyabb expozíciós szintek esetén észlelték.

Hatásmechanizmusa alapján az erlotinib potenciálisan teratogén hatású lehet. Patkányon és nyúlön végzett reprodukív toxicitási tesztek alapján, a maximális tolerált dózishoz és/vagy a maternális toxikus dózishoz közeli adagokban reprodukív toxicitást (embriotoxicitást patkányon, embrió felszívódást és foetotoxicitást nyúlön), és fejlődési toxicitást (a kölykök növekedésének lassulását és a túlélési idő csökkenését patkányon) figyelték meg, de az erlotinib nem volt teratogén és nem károsította a fertilitást. Ezeket a jelenségeket klinikailag releváns vérszinteknél figyelték meg.

Az erlotinib a hagyományos tesztekkel vizsgálva nem mutatott genotoxikus hatást. Patkányokon és egereken erlotinibbel végzett kétéves karcinogenitási vizsgálatok a humán terápiás expozíciós szinteket meghaladó expozíciókig negatív eredményt hoztak (sorrendben a C_{max} és/vagy az AUC alapján 2-szer, ill. 10-szer magasabb).

Enyhe fototoxikus bőrreakciót figyelték meg patkányon UV besugárzás után.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

Laktóz-monohidrát,

Mikrokristályos cellulóz (E460),

A típusú karboximetil-keményítő-nátrium,

Nátrium-lauril-szulfát,

Magnézium-sztearát (E470 b).

Tabletta bevonat Hidroxipropilcellulóz (E463),

Titán-dioxid (E171),

Makrogol,

Hipromellóz (E464).

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/alumínium buboréksomagolás, mely 30 tablettát tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.
Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/05/311/001
EU/1/05/311/002
EU/1/05/311/003

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2005. szeptember 19.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2010. július 2.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések** (Periodic safety update report, PSUR)
Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referenciaidőpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2. moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza,
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
DOBOZ**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tarceva 25 mg filmtabletta
erlotinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg erlotinib filmtablettánként (erlotinib-hidroklorid formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz. A további tájékoztatást lásd a betegájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/05/311/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

tarceva 25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tarceva 25 mg filmtabletta
erlotinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Roche Registration GmbH.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
DOBOZ**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tarceva 100 mg filmtabletta
erlotinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg erlotinib filmtablettánként (erlotinib-hidroklorid formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz. A további tájékoztatást lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/05/311/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

tarceva 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tarceva 100 mg filmtabletta
erlotinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Roche Registration GmbH.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
DOBOZ**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tarceva 150 mg filmtabletta
erlotinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg erlotinib filmtablettánként (erlotinib-hidroklorid formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz. A további tájékoztatást lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/05/311/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

tarceva 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tarceva 150 mg filmtabletta
erlotinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Roche Registration GmbH.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Tarceva 25 mg filmtabletta
Tarceva 100 mg filmtabletta
Tarceva 150 mg filmtabletta
erlotinib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Tarceva és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tarceva szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Tarceva-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tarceva-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Tarceva és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Tarceva hatóanyagként erlotinibet tartalmaz. A Tarceva rosszindulatú daganat kezelésére szolgáló gyógyszer. Meggátolja egy fehérje, az ún. epidermális növekedési faktor receptor működését. Ez a fehérje szerepet játszik a daganatsejtek növekedésében és szétterjedésében.

A Tarceva felnőtteknek javasolt. Ezt a gyógyszert akkor rendelheti Önnek a kezelőorvos, ha előrehaladott stádiumú nem kissejtes tüdődaganata van. A felírás történhet első kezelésként vagy akkor, ha a kezdeti kemoterápia után betegsége gyakorlatilag változatlan marad, ha az Ön daganatának sejtjeiben specifikus EGFR-mutáció van. A felírás akkor is történhet, ha az előző kemoterápia nem állította meg a betegséget.

Ezt a gyógyszert a kezelőorvos akkor is rendelheti Önnek egy másik, gemcitabin nevű gyógyszerrel kombinálva, ha áttétes hasnyálmirigy daganata van.

2. Tudnivalók a Tarceva szedése előtt

Ne szedje a Tarceva-t

- ha allergiás az erlotinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

- ha más gyógyszereket szed, melyek növelhetik, vagy csökkenthetik az erlotinib mennyiségét a vérben vagy befolyásolhatják annak hatását (pl. olyan gombaellenes szerek mint a ketokonazol, továbbá proteázgátlók, eritromicin, klaritromicin, fenitoin, karbamazepin, barbiturátok, rifampicin, ciprofloxacín, omeprazol, ranitidin, orbáncfű vagy proteaszóma-gátlók), beszéljen kezelőorvosával. Bizonyos esetekben ezek a gyógyszerek csökkenthetik a Tarceva hatását vagy fokozhatják a mellékhatásokat, ilyenkor szükséges lehet, hogy a kezelőorvos módosítsa a kezelést. Lehetséges, hogy az Ön Tarceva-kezelése alatt kezelőorvosa kerülni fogja ezeknek a szereknek az alkalmazását.
- ha antikoagulánsokat szed (olyan gyógyszer, ami segít a trombózis megelőzésében vagy gátolja a véralvadását, pl. warfarin), mert a Tarceva fokozhatja a vérzésre való hajlamot. Beszéljen kezelőorvosával, mert neki rendszeresen ellenőriznie kell majd Önt néhány vérvizsgálattal.
- ha sztatínokat szed (a vér koleszterinszintjét csökkentő gyógyszerek) beszéljen kezelőorvosával, a Tarceva növelheti a sztatínokkal összefüggő izombetegségek kockázatát, amelyek ritka esetekben az izomszövet súlyos széteséséhez (rabdomiolízis) vezethetnek, ami vesekárosodást eredményez.
- ha kontaktlencsét hord és/vagy volt már szembetegsége, mint például súlyos szemszárazság, a szem külső részének (szaruhártya) gyulladása vagy fekélyek a szem külső részén, mondja el kezelőorvosának.

Lásd alább az „Egyéb gyógyszerek és Tarceva” címszót is.

El kell mondania kezelőorvosának:

- ha hirtelen légzési nehézséget észlel, mely köhögéssel és lázzal jár együtt, mert ilyenkor más gyógyszerekkel történő kezelésre lehet szüksége, és lehet, hogy meg kell szakítani a Tarceva kezelést;
- ha hasmenése van, mivel szükséges lehet, hogy kezelőorvosa hasmenés elleni szerekkel kezelje (pl. loperamiddal);
- azonnal, ha súlyos vagy tartós hasmenése, hányingere van, ha csökkent az étvágya vagy hány, mert szükséges lehet, hogy a kezelőorvos felfüggeszesse a Tarceva-kezelést és döntsön az esetleg szükségessé váló kórházi kezelésről.
- ha súlyos hasi fájdalma van, a bőr súlyosan felhólyagosodik vagy lehámlik. Lehetséges, hogy kezelőorvosának meg kell szakítania vagy le kell állítania az Ön kezelését.
- ha szemén hevenyen kialakuló vagy súlyosbodó vörösséget és fájdalmat, fokozott könnyezést, homályos látást és/vagy fényérzékenységet tapasztal, azonnal mondja el kezelőorvosának vagy a nővérnek, mert lehet, hogy sürgős kezelést kell kapnia (lásd alább: Lehetséges mellékhatások).
- ha egy sztatint is szed, és megmagyarázhatatlan izomfájdalmat, az izom nyomásérzékenységét, gyengeséget vagy görcsöket tapasztal. Lehetséges, hogy kezelőorvosának meg kell szakítania vagy le kell állítania az Ön kezelését.

Lásd a 4. pontot is: „Lehetséges mellékhatások”.

Máj- vagy vesebetegség

Nem ismeretes, hogy megváltozik-e a Tarceva hatása, ha májműködése vagy veseműködése nem megfelelő. A gyógyszerrel történő kezelés nem ajánlott, ha súlyos máj- vagy vesebetegsége van.

Glükuronidációs zavar, pl. Gilbert kór

A kezelőorvosnak nagyon óvatosan kell kezelnie Önt, ha Önnek glükuronidációs zavara van, pl. Gilbert kórban szenved.

Dohányzás

Tarceva-kezelés alatt tanácsos abbahagyni a dohányzást, mert az csökkentheti a vérben lévő gyógyszer mennyiségét.

Gyermekek és serdülők

A Tarceva-t nem vizsgálták 18 éves kor alatti betegeken. Gyermekek és serdülők ezzel a gyógyszerrel végzett kezelése nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Tarceva

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Tarceva egyidejű bevétele étellel és itallal

A Tarceva-t ne vegye be étkezéskor. Lásd a 3. pontot is: „Hogyan kell szedni a Tarceva-t?”

Terhesség és szoptatás

Tarceva-kezelés ideje alatt kerülje a teherbe esést. Ha fennáll a teherbe esés lehetősége, alkalmazzon hatékony fogamzásgátlást a kezelés alatt és még legalább 2 hétig az utolsó tablettá bevétele után.

Ha a Tarceva-kezelés alatt terhes lesz, azonnal tudassa ezt kezelőorvosával, aki eldönti, hogy folytatja-e a kezelést.

A Tarceva-kezelés ideje alatt és az utolsó adagot követően legalább 2 hétig ne szoptasson.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem vizsgálták, hogy a Tarceva-nak van-e hatása a járművezetéshez, vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességekre, de nagyon valószínű, hogy a kezelésnek nincs ilyen hatása.

A Tarceva nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A Tarceva egy laktóz-monohidrát nevű cukrot tartalmaz. Ha tudomása van róla, hogy bizonyos cukrokkal szemben érzékeny, beszélje ezt meg kezelőorvosával a Tarceva-kezelés megkezdése előtt.

3. Hogyan kell szedni a Tarceva-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A tablettát legalább egy órával étkezés előtt, vagy két órával étkezés után kell bevenni.

A szokásos adag naponta egy 150 mg-os Tarceva tablettá, ha Önnek nem kissejtes tüdődaganata van.

A szokásos adag minden nap egy 100 mg-os Tarceva tablettá, ha áttétes hasnyálmirigy daganata van.

A Tarceva-t gemcitabin kezeléssel kombinálva kapja.

Kezelőorvosa akár több lépésben, 50 mg-onként módosíthatja az Ön adagját. A különböző adagolások kialakításához a Tarceva 25 mg-os, 100 mg-os és 150 mg-os hatáserősségekben kapható.

Ha az előírtnál több Tarceva-t vett be

Azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, vagy gyógyszerészével.

Lehet, hogy a mellékhatások fokozódnak és az kezelőorvos megszakítja a kezelést.

Ha elfelejtette bevenni a Tarceva-t

Ha egy vagy több adagot elfelejtett bevenni a Tarceva-ból, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, vagy gyógyszerészével amint lehetséges.

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Tarceva szedését

Fontos, hogy a Tarceva tablettát folyamatosan, minden nap bevegye, mindaddig, amíg az kezelőorvos így rendeli.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszerkészítmény is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Lépjen kapcsolatba kezelőorvosával minél előbb, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét tapasztalja. Bizonyos esetekben szükséges lehet, hogy az kezelőorvos csökkentse az Ön Tarceva adagját vagy abbahagyja a kezelést:

- Hasmenés és hányás (nagyon gyakori: 10 beteg közül több mint 1 betegnél fordulhat elő). A tartósan fennálló és súlyos hasmenés a vér káliumszintjének csökkenését és vesekárosodást okozhat, különösen akkor, ha Ön egyidejűleg más kemoterápiás kezelésben is részesül. Amennyiben súlyosabb vagy elhúzódó hasmenése van, **azonnal forduljon kezelőorvosához**, mivel lehetséges, hogy kezelőorvosa szükségesnek tartja az Ön kórházi kezelését.
- Kötőhártya-gyulladás vagy a szaruhártya és kötőhártya egyidejű gyulladása miatt (nagyon gyakori: 10 beteg közül több mint 1 betegnél fordulhat elő) és szaruhártya-gyulladás miatt (gyakori: 10 beteg közül legfeljebb 1 betegnél fordulhat elő) kialakuló szemirritáció.
- A tüdőirritáció egy formája, az ún. intersticiális tüdőbetegség (nem gyakori európai betegeknel és gyakori japán betegek körében: 100 beteg közül legfeljebb 1 betegnél fordulhat elő Európában, és 10 beteg közül legfeljebb 1 betegnél fordulhat elő Japánban). Ez a betegség összefüggésben lehet a betegsége természetes rosszabbodásával, és egyes esetekben akár halálos kimenetelű is lehet. Ha olyan tünetek jelennek meg Önnél, mint a hirtelen kialakuló nehézlégzés, mely köhögéssel és lázzal jár együtt, **azonnal forduljon kezelőorvosához**, mert lehet, hogy ebben a betegségben szenved. Lehet, hogy kezelőorvosa úgy határoz, hogy végleg abbahagyja az Ön Tarceva-kezelését.
- A tápcsatorna falának kilyukadása előfordult (nem gyakori: 100 beteg közül legfeljebb 1 betegnél fordulhat elő). Mondja el kezelőorvosának, ha erős hasi fájdalmai vannak. Azt is mondja el kezelőorvosának, ha korábban peptikus fekélye vagy divertikulózis (a bélfal kiöblösödése) volt, mivel ezek fokozhatják a kockázatot.
- Ritka esetekben májelégtelenséget figyeltek meg (ritka: 1000 beteg közül legfeljebb 1 betegnél fordulhat elő). Ha az Ön vérvizsgálata a májfunkció súlyos eltéréseit mutatja, szükséges lehet, hogy kezelőorvosa megszakítsa a kezelést.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 betegnél fordulhat elő):

- Kiütés, ami a napfénynek kitett bőrterületeken fordulhat elő vagy rosszabbodhat. Ha Ön napfényben tartózkodik, javasolt védőruházatot viselnie és/vagy fényvédőt (pl. ásványianyag tartalmú) alkalmaznia.
- Fertőzés
- Étvágytalanság, súlycsökkenés
- Depresszió
- Fejfájás, megváltozott bőrérzékelés vagy zsibbadás a végtagokban
- Nehézlégzés, köhögés
- Émelygés
- Szájjirritáció
- Hasfájás, emésztési zavar, szélgörcs

- Kóros májműködésre utaló vérvizsgálati eredmények
- Viszketés, bőrszárazság, hajhullás
- Fáradtság, láz, hidegrázás

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 betegnél fordulhat elő):

- Orrvérzés
- Gyomor- vagy bélvérzés
- Gyulladásos reakciók a kezujjak körmei körül
- Szórtüszőgyulladás
- Akné
- Repedezett bőr
- Csökkent vesefunkció (amikor a jóváhagyott javallaton kívül kemoterápiával kombinációban adják).

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 betegnél fordulhat elő):

- Szempilla-elváltozások
- A férfias szőrzetre jellemző, kiterjedt test- és arcszőrzet
- Szemöldök elváltozások
- Törekeny és elváló körmök

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 betegnél fordulhat elő)

- Tenyerek vagy talpak kivörösödése vagy fájdalma (Palmoplantáris eritrodizisztézia szindróma)

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 beteg közül kevesebb mint 1 betegnél fordul elő):

- Szaruhártya kifeléyesedés vagy átfúródás
- A bőr súlyos felhólyagosodása vagy hámlása (ami Stevens-Johnson szindrómára emlékeztet)
- A szem színes részének gyulladása

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Tarceva-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

A buborécsomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP és Felhasználható) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tarceva

- A Tarceva **hatóanyaga** az erlotinib. Egy filmtabletta – a hatáserősségtől függően – 25 mg, 100 mg vagy 150 mg erlotinibet tartalmaz, erlotinib-hidroklorid formájában.
- **Egyéb összetevők:**
Tabletta mag: laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, A típusú karboximetil-keményítő-nátrium, nátrium-laurilszulfát, magnézium-sztearát (a laktóz-monohidrát és a nátrium vonatkozásában lásd a 2. pontot is).
Tabletta bevonat: hipromellóz, hidroxipropil-cellulóz, titán-dioxid, makrogol.

Milyen a Tarceva külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Tarceva 25 mg fehér vagy sárgás színű, kerek filmtabletta, melynek egyik oldalán „T 25” mélynyomású jelzés látható; egy dobozban 30 tabletta van.

A Tarceva 100 mg fehér vagy sárgás színű, kerek filmtabletta, melynek egyik oldalán „T 100” mélynyomású jelzés látható; egy dobozban 30 tabletta van.

A Tarceva 150 mg fehér vagy sárgás színű, kerek filmtabletta, melynek egyik oldalán „T 150” mélynyomású jelzés látható; egy dobozban 30 tabletta van.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: +372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

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 7 039831

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.