

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tarceva 25 mg apvalkotās tabletes
Tarceva 100 mg apvalkotās tabletes
Tarceva 150 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Tarceva 25 mg apvalkotās tabletes

Katrā apvalkotajā tabletē ir 25 mg erlotiniba (*Erlotinib*) (erlotiniba hidrohlorīda veidā).

Tarceva 100 mg apvalkotās tabletes

Katrā apvalkotajā tabletē ir 100 mg erlotiniba (*Erlotinib*) (erlotiniba hidrohlorīda veidā).

Tarceva 150 mg apvalkotās tabletes

Katrā apvalkotajā tabletē ir 150 mg erlotiniba (*Erlotinib*) (erlotiniba hidrohlorīda veidā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Tarceva 25 mg apvalkotās tabletes

Katra 25 mg apvalkotā tablete satur 27,43 mg laktozes monohidrāta.

Tarceva 100 mg apvalkotās tabletes

Katra 100 mg apvalkotā tablete satur 69,21 mg laktozes monohidrāta.

Tarceva 150 mg apvalkotās tabletes

Katra 150 mg apvalkotā tablete satur 103,82 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Tarceva 25 mg apvalkotās tabletes

Baltas vai iedzeltenas, apaļas, abpusēji izliktas tabletes ar iegravētu 'T 25' vienā pusē.

Tarceva 100 mg apvalkotās tabletes

Baltas vai iedzeltenas, apaļas, abpusēji izliktas tabletes ar iegravētu 'T 100' vienā pusē.

Tarceva 150 mg apvalkotās tabletes

Baltas vai iedzeltenas, apaļas, abpusēji izliktas tabletes ar iegravētu 'T 150' vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Nesīkšūnu plaušu vēzis (NSŠPV)

Tarceva indicēts kā pirmās rindas terapija pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV) ar EGFR aktivācijas mutācijām.

Tarceva indicēts arī kā balstterapija pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV ar EGFR aktivācijas mutācijām un kuriem ir stabila slimība pēc pirmās rindas ķīmijterapijas saņemšanas.

Tarceva indicēts arī pacientu ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV ārstēšanai pēc vismaz viena neveiksmīga ķīmijterapijas kursa. Tarceva ir indicēts pacientiem ar audzējiem bez EGFR aktivizējošām mutācijām, ja nav piemērotas citas terapijas iespējas.

Ordinējot Tarceva, jāņem vērā faktori, kas saistīti ar dzīvildzes pieaugumu.

Pacientiem ar epidermas augšanas faktora receptoru (*Epidermal Growth Factor Receptor*; EGFR)-IHC negatīviem audzējiem ieguvums attiecībā uz dzīvildzi vai citi klīniski nozīmīgi efekti nav pierādīti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Aizkuņģa dziedzera vēzis

Tarceva kombinācijā ar gemcitabīnu indicēts pacientu ar metastātisku aizkuņģa dziedzera vēzi ārstēšanai.

Ordinējot Tarceva, jāņem vērā faktori, kas saistīti ar palielinātu dzīvildzi (skatīt 4.2. un 5.1 apakšpunktu).

Pacientiem ar lokāli progresējošu slimību labāku dzīvildzi nevar pierādīt.

4.2. Devas un lietošanas veids

Tarceva terapija jākontrolē ārstam ar pretvēža terapijas pieredzi.

Pacienti ar nesīkšūnu plaušu vēzi

Atbilstoši reģistrētajām indikācijām jāveic analīzes, lai noteiktu EGFR mutācijas klātbūtni (skatīt 4.1. apakšpunktu).

Ieteicamā Tarceva dienas deva ir 150 mg, ko lieto vismaz vienu stundu pirms vai divas stundas pēc ēšanas.

Pacienti ar aizkuņģa dziedzera vēzi

Ieteicamā Tarceva dienas deva ir 100 mg, ko lieto vismaz vienu stundu pirms vai divas stundas pēc ēšanas kombinācijā ar gemcitabīnu (skatīt gemcitabīna zāļu aprakstu par aizkuņģa dziedzera vēža indikāciju). Pacientiem, kuriem pirmo 4 – 8 terapijas nedēļu laikā nerodas izsitumi, turpmākā ārstēšana ar Tarceva jāpārvērtē (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja nepieciešama devas pielāgošana, tā pakāpeniski jāsamazina pa 50 mg (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tarceva ir pieejams pa 25 mg, 100 mg un 150 mg.

Vienlaicīgas CYP3A4 substrātu un modulatoru lietošanas gadījumā var būt jāpielāgo deva (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Erlotinibs tiek eliminēts aknu metabolisma ceļā un izvadīts ar žulti. Lai arī erlotiniba iedarbība pacientiem ar vidēji smagiem aknu funkciju traucējumiem (7-9 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) un pacientiem ar adekvātām aknu funkcijām bija līdzīga, lietojot Tarceva pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība. Ja rodas smagas blakusparādības, jāapsver Tarceva devas mazināšana vai lietošanas pārtraukšana. Erlotiniba lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar smagu aknu disfunkciju (AsAT un AlAT > 5 x ANR) nav pētīta. Tarceva nav ieteicams lietot pacientiem ar smagu aknu disfunkciju (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Erlotiniba lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (seruma kreatinīna koncentrācija >1,5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu) nav pētīta. Ņemot vērā farmakokinētikas datus, pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tarceva lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav ieteicama.

Pediātriskā populācija

Erlotiniba drošums un efektivitāte, reģistrēto indikāciju gadījumos lietojot pacientiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Tarceva lietošana bērniem nav ieteicama.

Smēķētāji

Pierādīts, ka smēķēšana samazina erlotiniba iedarbību par 50 – 60%. Maksimālā panesamā Tarceva deva smēķētājiem ar NSŠPV bija 300 mg. Pacientiem, kuri turpina smēķēt, 300 mg devu lietošana otrās izvēles terapijai pēc nesekmīgas ķīmijterapijas salīdzinājumā ar ieteicamo 150 mg devu lietošanu nav vairojusi efektivitāti. Drošuma dati 300 mg un 150 mg devām bija līdzvērtīgi; tomēr tiem pacientiem, kuri saņēma lielāko erlotiniba devu, paaugstinājās izsitumu, intersticiālas plaušu slimības un caurejas gadījumu sastopamības biežums. Cilvēkiem, kuri pašlaik smēķē, jāiesaka atstāt smēķēšanu (skatīt 4.4., 4.5., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret erlotinibu vai kādu no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

EGFR mutāciju statusa noteikšana

Lemjot par Tarceva lietošanu pirmās rindas terapijā vai balstterapijā, lai ārstētu lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV, ir svarīgi noteikt pacienta EGFR mutāciju statusu.

Validēts, stabils, uzticams un jutīgs tests ar iepriekš noteiktu pozitīvu rezultātu sliekšni un ar pierādītu derīgumu EGFR mutāciju statusa noteikšanā, izmantojot vai nu audzēja DNS, ko iegūst no audu parauga, vai cirkulējošo brīvo DNS (cbDNS), ko iegūst no asins (plazmas) parauga, ir jāveic saskaņā ar vietējo medicīnisko praksi.

Ja tiek izmantots tests cbDNS noteikšanai plazmā, un aktivizējošo mutāciju noteikšanas rezultāts ir negatīvs, ja iespējams, jāveic audu tests, jo plazmas testam ir iespējami viltus negatīvi rezultāti.

Smēķētāji

Smēķētājiem jāiesaka pārtraukt smēķēšanu, jo erlotiniba koncentrācija plazmā smēķētājiem ir mazāka, salīdzinot ar nesmēķētājiem. Samazinājuma pakāpe ir klīniski nozīmīga (skatīt 4.2., 4.5., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Intersticiāla plaušu slimība

Pacientiem, kuri saņēmuši Tarceva nesīkšņu plaušu vēža (NSŠPV), aizkuņģa dziedzera vēža vai citu progresējušu norobežotu audzēju ārstēšanai, reti ziņots par intersticiālai plaušu slimībai (IPS) līdzīgiem gadījumiem, tostarp ar letālu iznākumu. Pivotalā pētījumā BR.21 par NSŠPV IPS sastopamība (0,8%) placebo un Tarceva grupās bija vienāda. Randomizētu, kontrolētu NSŠPV klīnisko pētījumu meta analīzē (izņemot I fāzes un vienas grupas II fāzes pētījumus, sakarā ar kontroles grupu neesamību) IPS līdzīgu gadījumu sastopamība ar Tarceva ārstētiem pacientiem bija 0,9% salīdzinājumā ar 0,4% kontroles grupas pacientiem. Aizkuņģa dziedzera vēža pētījumā kombinācijā ar gemcitabīnu IPS līdzīgu gadījumu sastopamība bija 2,5% Tarceva un gemcitabīna grupā salīdzinājumā ar 0,4% ar placebo un gemcitabīnu ārstēto grupā. Pacientiem, kuriem bija aizdomas par IPS līdzīgiem gadījumiem, atklātās diagnozes bija pneimonīts, apstarojuma pneimonīts, paaugstinātas jutības pneimonīts, intersticiāla pneimonija, intersticiāla plaušu slimība, obliterējošs bronholīts, plaušu fibroze, akūts respirators distresa sindroms (ARDS), alveolīts un plaušu infiltrācija. Simptomi sākās dažas dienas vai pat vairākus mēnešus pēc Tarceva terapijas uzsākšanas. Bieži bija blakusfaktori vai veicinoši faktori, piemēram, vienlaikus vai iepriekš veikta ķīmijterapija, iepriekš veikta apstarošana, jau iepriekš diagnosticēta parenhimatoza plaušu slimība, metastazējoša plaušu slimība un plaušu infekcijas. Japānā veiktos pētījumos pacientiem IPS konstatē biežāk (aptuveni 5% ar mirstības biežumu 1,5%).

Pacientiem, kuriem pēkšņi rodas jauni un/vai progresējoši neizskaidrojami plaušu simptomi, piemēram, aizdusa, klepus un drudzis, Tarceva terapija jāpārtrauc uz laiku, kamēr tiek noskaidrota

diagnoze. Pacientus, kas tiek vienlaikus ārstēti ar erlotinibu un gemcitabīnu, rūpīgi jānovēro, jo var attīstīties IPS līdzīga toksicitāte. Ja tiek atklāta IPS, Tarceva lietošana ir jāpārtrauc un jāsāk nepieciešamā atbilstošā ārstēšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Caureja, dehidratācija, elektrolītu līdzsvara traucējumi un nieru mazspēja

Caureja radusies aptuveni 50% pacientu, kuri lietojuši Tarceva (ietverot ļoti retus gadījumus ar letālu iznākumu). Vidēji smaga vai smaga caureja ārstējama, piemēram, ar loperamīdu. Dažos gadījumos var būt jāsamazina deva. Klīniskajos pētījumos devu samazināja ik pa 50 mg. Devas samazināšana ik pa 25 mg nav pētīta. Ja rodas smaga vai nepārejoša caureja, slikta dūša, anoreksija vai vemšana, kas saistīta ar dehidratāciju, Tarceva terapija jāpārtrauc un jāveic atbilstošā ārstēšana, lai novērstu dehidratāciju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Reti saņemti ziņojumi par hipokaliēmiju un nieru mazspēju (arī letāliem gadījumiem). Daži gadījumi bija sekundāri smagai dehidratācijai caurejas, vemšanas un/vai anoreksijas dēļ, bet citus bija izraisījusi arī vienlaicīga ķīmijterapija. Smagākas vai ilgstošākas caurejas gadījumā vai gadījumos, kad rodas dehidratācija, īpaši pacientu grupās ar pastiprinātiem riska faktoriem (īpaši – vienlaikus ķīmijterapija un citu zāļu lietošana, simptomi vai slimības vai citi predisponējoši stāvokļi, tostarp liels vecums), Tarceva terapija jāpārtrauc un jāveic atbilstoši pasākumi, lai intensīvi nodrošinātu pacienta intravenozu rehidratāciju. Pacientiem, kuriem pastāv dehidratācijas risks, jākontrolē arī nieru funkcija un elektrolītu, tostarp kālija līmenis serumā.

Hepafīts, aknu mazspēja

Tarceva lietošanas laikā ziņots par retiem aknu mazspējas gadījumiem (tostarp letāliem). Veicinošie faktori bija jau pastāvoša aknu slimība vai vienlaicīga hepatotoksisku zāļu lietošana. Tāpēc šādiem pacientiem jāapsver periodisku aknu darbības pārbauci nepieciešamība. Ja aknu darbības pārmaiņas ir smagas, Tarceva lietošana ir jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tarceva lietošana nav ieteicama pacientiem ar smagu aknu disfunkciju.

Kuņģa-zarnu trakta perforācija

Lietojot Tarceva, pacientiem ir palielināts retāk sastopamas kuņģa-zarnu trakta perforācijas risks (ietverot dažus gadījumus ar letālu iznākumu). Pacientiem, kas vienlaikus lieto antiangiogēniskus līdzekļus, kortikosteroīdus, NPL un/vai ķīmijterapiju ar taksānu, vai kam anamnēzē ir peptiska čūla vai divertikulīta slimība, ir palielināts risks. Pacientiem, kuriem rodas kuņģa-zarnu trakta perforācija, Tarceva lietošana pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pūšļveida un eksfoliatīvi ādas bojājumi

Ziņots par pūšļveida, erozīviem un eksfoliatīviem ādas bojājumiem, tai skaitā arī ļoti retiem gadījumiem ar aizdomām par Stīvensa-Džonsona sindromu/toksisku epidermālo nekrolīzi, dažos gadījumos ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja rodas smagi pūšļveida, erozīvi vai eksfoliatīvi ādas bojājumi, ārstēšana ar Tarceva jāpārtrauc uz laiku vai pavisam. Pacientiem ar buloziem un eksfoliatīviem ādas bojājumiem jāpārbauda ādas infekcijas esamība un jāveic ārstēšana atbilstoši vietējām ārstēšanas vadlīnijām.

Acu bojājumi

Pacientus, kuriem ir akūtas pazīmes vai simptomi, kas varētu liecināt par keratītu - acu iekaisums, asarošana, jutīgums pret gaismu, redzes dubultošanās, sāpes acī un/vai acu apsārtums, nekavējoties jāpārtrauc un jāpārtrauc uz laiku vai pavisam. Diagnosticējot keratītu, rūpīgi jāapsver ieguvumi no turpmākās ārstēšanas un tās riski. Tarceva piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē bijis keratīts, čūlainais keratīts vai smagas pakāpes acu sausums. Arī kontaktlēcu lietošana ir keratīta un čūlu rašanās riska faktors. Ziņots par ļoti retiem radzenes perforācijas vai čūlas rašanās gadījumiem Tarceva lietošanas laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar citām zālēm

Spēcīgi CYP3A4 induktori var pavājināt erlotiniba iedarbību, turpretim spēcīgi CYP3A4 inhibitori var izraisīt paaugstinātu toksicitāti. Jāizvairās no vienlaicīgas ārstēšanas ar šāda veida līdzekļiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Citi mijiedarbības veidi

Erlotinibam raksturīga samazināta šķīdība, ja pH ir augstāks par 5. Zāles, kas ietekmē kuņģa un zarnu trakta (KZT) augšējās daļas pH, piemēram, protonu sūkņa inhibitori, H2 antagonistu un antacīdu līdzekļi, var ietekmēt erlotiniba šķīdību un tādējādi tā biopieejamību. Tarceva devas palielināšana, lietojot to vienlaikus ar šiem līdzekļiem, nekompensēs iedarbības vājināšanos. Nav vēlams nozīmēt vienlaikus erlotinibu un protonu sūkņa inhibitorus. Vienlaicīgas erlotiniba un H2 antagonistu vai antacīdu līdzekļu lietošanas ietekme nav zināma, tomēr ir iespējams, ka biopieejamība ir samazināta. Tādēļ šo līdzekļu vienlaicīga lietošana nav vēlama (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja Tarceva lietošanas laikā ir nepieciešama antacīdu līdzekļu lietošana, tie jālieto vismaz 4 stundas pirms vai 2 stundas pēc Tarceva dienas devas lietošanas.

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Erlotinibs un citi CYP substrāti

Erlotinibs ir spēcīgs CYP1A1 inhibitors un vidēji spēcīgs CYP3A4 un CYP2C8 inhibitors, kā arī spēcīgs UGT1A1 pastarpinātās glikuronizācijas inhibitors *in vitro*.

Spēcīgas CYP1A1 inhibīcijas fizioloģiskā nozīme nav zināma, jo cilvēka audos ir ļoti ierobežota CYP1A1 ekspresija.

Lietojojot erlotinibu vienlaicīgi ar ciprofloksacīnu, vidēji izteiktu CYP1A2 inhibitoru, erlotiniba iedarbība [AUC] būtiski palielinājās par 39%, bet statistiski nozīmīgas C_{max} pārmaiņas netika novērotas. Līdzīgi attiecīgi par 60% un 48% palielinājās aktīvā metabolīta iedarbība attiecībā uz AUC un C_{max} . Šā pieauguma klīniskā nozīme nav noteikta. Kombinējot erlotinibu ar ciprofloksacīnu vai spēcīgiem CYP1A2 inhibitoriem (piemēram, fluvoksamīnu), jāievēro piesardzība. Ja novēro ar erlotiniba lietošanu saistītas nevēlamās blakus reakcijas, erlotiniba devu var samazināt.

Iepriekšēja vai vienlaicīga ārstēšana ar Tarceva nemainīja prototipisku CYP3A4 substrātu, midazolāma un eritromicīna klīrensu, bet samazināja midazolāma perorālo bioloģisko pieejamību līdz 24%. Citā klīniskā pētījumā novērots, ka erlotinibs neietekmē vienlaikus lietota CYP3A4/2C8 substrāta paklitaksela farmakokinētiku. Tāpēc maza ir nozīmīgas mijiedarbības iespējamība ar citu CYP3A4 substrātu metabolismu.

Glikuronizācijas nomākums var izraisīt mijiedarbību ar zālēm, kas ir UGT1A1 substrāti un tiek izvadīti tikai šajā ceļā. Pacientiem, kuriem ir zems UGT1A1 ekspresijas līmenis vai ģenētiski glikuronizācijas traucējumi (piemēram, Žilbēra slimība), serumā var paaugstināties bilirubīna koncentrācija, tāpēc viņi ir jāārstē piesardzīgi.

Erlotinibu cilvēka organismā aknās metabolizē aknu citohromi, galvenokārt CYP3A4, mazākā apjomā CYP1A2. Erlotiniba metabolisko klīrensu, iespējams, papildina arī ārpusaknu CYP3A4 pastarpinātais metabolisms zarnās, CYP1A1 pastarpinātais metabolisms plaušās un CYP1B1 pastarpinātais metabolisms audzēja audos. Iespējama mijiedarbība ar aktīvām vielām, ko metabolizē šie enzīmi vai kuras ir šo enzīmu inhibitori vai induktori.

Spēcīgi CYP3A4 aktivitātes inhibitori samazina erlotiniba metabolismu un paaugstina erlotiniba koncentrāciju plazmā. Klīniskā pētījumā vienlaicīga erlotiniba un ketokonazola lietošana (pa 200 mg perorāli divreiz dienā 5 dienas), kas ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors, izraisīja erlotiniba kopējās iedarbības palielināšanos (par 86% AUC un par 69% C_{max}). Tāpēc, kombinējot erlotinibu ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, piemēram, azolu pretēnīšu līdzekļiem (t. i., ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu), proteāzes inhibitoriem, eritromicīnu vai klaritromicīnu, jāievēro piesardzība. Ja nepieciešams, erlotiniba deva ir jāsamazina, īpaši ja vērojama toksiska ietekme.

Spēcīgi CYP3A4 aktivitātes induktori pastiprina erlotiniba metabolismu un nozīmīgi samazina erlotiniba koncentrāciju plazmā. Klīniskā pētījumā vienlaicīga erlotiniba un rifampicīna lietošana (pa 600 mg perorāli reizi dienā 7 dienas), kas ir spēcīgs CYP3A4 induktors, izraisīja erlotiniba AUC samazināšanos vidēji par 69%. Vienlaicīga rifampicīna lietošana kopā ar vienreizēju 450 mg Tarceva devu izraisīja vidējo kopējo erlotiniba iedarbību (AUC), kas bija 57,5% no tās, ko novēroja pēc vienreizējas 150 mg Tarceva devas lietošanas, ja netika veikta ārstēšana ar rifampicīnu. Tāpēc jāizvairās no Tarceva lietošanas vienlaikus ar CYP3A4 induktoriem. Pacientiem, kuriem nepieciešama vienlaicīga ārstēšana ar Tarceva un spēcīgu CYP3A4 induktoru, piemēram, rifampicīnu, jāapsver devas palielināšana līdz 300 mg, stingri kontrolējot drošumu (tostarp nieru un aknu darbību un seruma elektrolītu līmeni) un, ja panesamība ir laba ilgāk nekā 2 nedēļas, var apsvērt devas palielināšanu līdz 450 mg, stingri kontrolējot drošumu. Kopējās iedarbības samazināšanās iespējama arī tad, ja vienlaikus lieto citus induktorus, piemēram, fenitoīnu, karbamazepīnu, barbiturātus vai asinszāli (*Hypericum perforatum*). Jāievēro piesardzība, lietojot šīs aktīvās vielas apvienojumā ar erlotinību. Kad vien iespējams, jāapsver alternatīvas ārstēšanas iespējas ar zālēm, kurām nepiemīt spēcīga CYP3A4 induktora darbība.

Erlotinibs un kumarīna atvasinājumu grupas antikoagulanti

Ziņots, ka pacientiem, kuri lieto Tarceva, un kuriem ir novērota mijiedarbība ar kumarīna atvasinājumu grupas antikoagulantiem, arī varfarīnu, kā rezultātā pacientiem palielinājies starptautiskais standartizētais koeficients (*International Normalized Ratio* - INR) un asiņošanas gadījumu biežums. Daži no gadījumiem bija letāli. Pacientiem, kuri lieto kumarīna atvasinājumu grupas antikoagulantus, regulāri jākontrolē visas protrombīna laika vai INR izmaiņas.

Erlotinibs un statīni

Tarceva kombinācija ar statīniem var palielināt statīnu izraisītās miopātijas, kā arī reti novērotās rhabdomiolīzes, rašanās iespēju.

Erlotinibs un smēķētāji

Farmakokinētiskās mijiedarbības pētījuma rezultāti liecina par nozīmīgu AUC_{inf} , C_{max} un koncentrācijas plazmā samazināšanos pēc 24 stundām attiecīgi 2,8, 1,5 un 9 reizes pēc Tarceva lietošanas smēķētājiem, salīdzinot ar nesmēķētājiem. Tāpēc pacienti, kuri vēl arvien smēķē, jāmodina pārtraukt smēķēšanu pēc iespējas ātrāk pirms Tarceva lietošanas sākšanas, jo citādi var pazemināties erlotiniba koncentrācija plazmā. Pamatojoties uz pētījuma CURRENTS datiem, pacientiem, kuri aktīvi smēķē, 300 mg devu lietošana salīdzinājumā ar ieteicamo 150 mg devu lietošanu nav vairojusi efektivitāti. Drošuma dati 300 mg un 150 mg devām bija līdzvērtīgi; tomēr tiem pacientiem, kuri saņēma lielāko erlotiniba devu, paaugstinājās izsitumu, intersticiālas plaušu slimības un caurejas gadījumu sastopamības biežums (skatīt 4.2., 4.4., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Erlotinibs un P-glikoproteīna inhibitori

Erlotinibs ir P-glikoproteīna aktīvās vielas transportvielas substrāts. Lietojot kombinācijā ar P-glikoproteīna inhibitoriem, piemēram, ciklosporīnu un verapamilu, var mainīties erlotiniba sadalījums un/vai eliminācija. Šīs mijiedarbības sekas, piemēram, attiecībā uz CNS toksicitāti, nav noteiktas. Šādās situācijās jāievēro piesardzība.

Erlotinibs un zāļu izmainīts pH

Erlotinibam raksturīga samazināta šķīdība, ja pH ir augstāks par 5. Zāles, kas ietekmē kuņģa un zarnu trakta (KZT) augšdaļas pH, var ietekmēt erlotiniba šķīdību un, tādējādi, tā biopieejamību. Erlotiniba vienlaicīga lietošana ar omeprazolu, protonu sūkņa inhibitoru (PSI), samazināja erlotiniba iedarbību [AUC] un maksimālo koncentrāciju [C_{max}] attiecīgi par 46% un 61%. T_{max} vai pusperiods nemainījās. Vienlaicīga Tarceva lietošana ar 300 mg H2 receptoru antagonista ranitidīna samazināja erlotiniba iedarbību [AUC] un maksimālo koncentrāciju [C_{max}] attiecīgi par 33% un 54%. Tarceva devas palielināšana, lietojot to vienlaikus ar šiem līdzekļiem, nekompensēs iedarbības vājināšanos. Tomēr, lietojot Tarceva pārmaiņus 2 stundas pirms vai 10 stundas pēc ranitidīna pa 150 mg divas reizes dienā, erlotiniba iedarbība [AUC] un maksimālā koncentrācija [C_{max}] samazinājās tikai par attiecīgi 15% un 17%. Antacīdu ietekme uz erlotiniba uzsūkšanos nav pētīta, taču iespējama samazināta uzsūkšanās, radot zemāku koncentrāciju plazmā. Kopumā nav vēlama erlotiniba un protonu sūkņa inhibitoru kombinācijas lietošana. Ja Tarceva lietošanas laikā antacīdu līdzekļu lietošana ir nepieciešama, tie

jālieto vismaz 4 stundas pirms vai 2 stundas pēc Tarceva dienas devas lietošanas. Ja apsver ranitidīna lietošanas nepieciešamību, to jālieto pārmaiņus, proti, Tarceva jālieto vismaz 2 stundas pirms vai 10 stundas pēc ranitidīna lietošanas.

Erlotinibs un gemcitabīns

Ib fāzes pētījumā nekonstatēja nozīmīgu gemcitabīna ietekmi uz erlotiniba farmakokinētiku, nebija arī nozīmīgas erlotiniba ietekmes uz gemcitabīna farmakokinētiku.

Erlotinibs un karboplatīns/paklitaksels

Erlotinibs palielina platīna koncentrāciju. Klīniskā pētījumā erlotiniba lietošana vienlaikus ar karboplatīnu un paklitakselu izraisīja kopējā platīna AUC_{0-48} palielināšanos pa 10,6%. Lai gan statistiski nozīmīgs, šis atšķirības apmērs netiek uzskatīts par klīniski nozīmīgu. Klīniskajā praksē var būt citi blakusfaktori, kas izraisa palielinātu karboplatīna kopējo iedarbību, piemēram, nieru darbības traucējumi. Nozīmīgu karboplatīna vai paklitaksela ietekmi uz erlotiniba farmakokinētiku nekonstatēja.

Erlotinibs un kapecitabīns

Kapecitabīns var palielināt erlotiniba koncentrāciju. Kad erlotinibs tika lietots kombinācijā ar kapecitabīnu, konstatēja statistiski nozīmīgu erlotiniba AUC palielināšanos un C_{max} palielināšanos, kas tuvs normas augšējai robežai, salīdzinot ar raksturlielumiem, kas novēroti citā pētījumā, kurā erlotinibs tika lietots kā vienīgais līdzeklis. Erlotinibs nozīmīgi neietekmēja kapecitabīna farmakokinētiku.

Erlotinibs un proteasomu inhibitori

Darbības mehānisma dēļ proteasomu inhibitori, arī bortezumibs, varētu ietekmēt EGFR inhibitoru, arī erlotiniba, iedarbību. Šādu ietekmi apstiprina neliels klīnisko datu un preklīnisko pētījumu datu apjoms, kas parāda proteasomu izraisītu EGFR sabrukšanu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pietiekošu datu par erlotiniba lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar dzīvniekiem nav pierādīta teratogēniska ietekme vai patoloģisku dzemdību izraisīšana. Tomēr nevar izslēgt nevēlamas ietekmes iespējamību uz grūtniecību, jo pētījumos ar žurkām un trušiem palielinājās embrija/augļa mirstība, (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkam nav zināms.

Reproduktīvā vecuma sievietes

Reproduktīvā vecuma sievietēm Tarceva terapijas laikā jāizsargājas no grūtniecības. Ārstēšanas laikā, kā arī vismaz 2 nedēļas pēc ārstēšanas pabeigšanas jāizmanto piemēroti pretapaugļošanās līdzekļi. Grūtniecei ārstēšanu drīkst turpināt tikai tad, ja iespējamais ieguvums mātei ir lielāks nekā risks auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai erlotinibs izdalās mātes pienā. Nav pētīta Tarceva ietekme uz piena sekrēciju vai to klātbūtni krūts pienā. Tā kā iespējamais kaitējums zīdāinim nav zināms, mātēm jāiesaka nebarot bērnu ar krūti gan Tarceva lietošanas laikā, gan vismaz divas nedēļas pēc pēdējās devas saņemšanas.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem nav pierādīta kaitīga ietekme uz auglību. Tomēr nevar izslēgt kaitīgu ietekmi uz auglību, jo pētījumos ar dzīvniekiem parādījās ietekme uz reprodūktīvajiem rādītājiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, tomēr erlotiniba lietošanas laikā nav novēroti garīgo spēju traucējumi.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Tarceva drošuma novērtējumu pamato dati par vairāk nekā 1500 pacientiem, kuri ir ārstēti ar vismaz vienu 150 mg monoterapijas veidā lietotu Tarceva devu, un 300 pacientiem, kuri 100 vai 150 mg Tarceva devas ir saņēmuši kombinācijā ar gemcitabīnu.

Informācija par zāļu izraisīto nevēlamo blakusparādību (NBP) sastopamību, par kurām pēc Tarceva monoterapijas vai lietošanas kopā ar ķīmijterapijas līdzekļiem ir ziņots klīnisko pētījumu laikā, ir apkopota, grupējot pēc Nacionālā Vēža pētījumu institūta kopējiem toksicitātes (NCI-CTC) un smaguma pakāpes noteikšanas kritērijiem (1. tabula). Par sarakstā minētajām NBP ir ziņots vismaz 10 % (Tarceva grupas) pacientu, un ar Tarceva ārstētajiem pacientiem tās ir bijušas par ≥ 3 % biežāk nekā ar salīdzināmajām zālēm ārstētajiem pacientiem. Pārējās NBP, arī tās, kas novērotas citos pētījumos, ir apkopotas 2. tabulā.

Klīnisko pētījumu laikā novērotās nevēlamās blakusparādības 1. tabulā ir parādītas atbilstoši *MedDRA* orgānu sistēmu klasifikācijai. Visu zāļu izraisīto nevēlamo blakusparādību sastopamības raksturošanai ir izmantoti šādi pieņemtie apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$) un ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības norādītas to nopietnības samazināšanās secībā.

Nesīkšūnu plaušu vēzis (Tarceva lietots monoterapijā)

Pirmās izvēles terapija pacientiem ar EGFR mutācijām

Nemaskētā randomizētā III fāzes pētījumā ML20650, kurā piedalījās 154 pacienti, Tarceva lietošanas drošums tika vērtēts pirmās līnijas terapijā 75 pacientiem ar NSŠPV un EGFR aktivējošām mutācijām. Jauni drošuma signāli par šiem pacientiem netika atklāti.

Visbiežākās NBP, kas pētījuma ML20650 laikā tika novērotas ar Tarceva ārstētajiem pacientiem, bija izsitumi (jebkuras smaguma pakāpes – 80 % pacientu) un caureja (57 % pacientu). Lielākā daļa bija 1. vai 2. smaguma pakāpes un kontrolējamas bez intervences. 3. smaguma pakāpes izsitumi un caureja bija attiecīgi 9 un 4 % pacientu. 4. smaguma pakāpes izsitumi vai caureja netika novērota. Gan izsitumu, gan caurejas dēļ ārstēšana ar Tarceva bija jāpārtrauc 1 % pacientu. Lietošanas veida maiņa – lietošanas pārtraukšana vai devas samazināšana – bija nepieciešama attiecīgi 11 un 7 % pacientu.

Balstterapija

Divos citos dubultmaskētos randomizētos, ar placebo kontrolētos III fāzes pētījumos BO18192 (SATURN) un BO25460 (IUNO) Tarceva tika lietots balstterapijai pēc pirmās izvēles ķīmijterapijas. Šajos pētījumos, kuros kopumā piedalījās 1532 pacienti ar progresējošu, recidivējošu vai metastātisku NSŠPV, pēc pirmās izvēles standartterapijas uz platīna savienojumu bāzes jauni drošuma signāli netika atklāti.

Pētījumā BO18192 un BO25460 ar Tarceva ārstētajiem pacientiem visbiežākās NBP bija izsitumi (pētījumā BO18192 jebkuras smaguma pakāpes – 49,2 % pacientu, 3. pakāpes – 6,0 % pacientu; pētījumā BO25460 jebkuras smaguma pakāpes – 39,4 % pacientu, 3. pakāpes – 5,0% pacientu) un caureja (pētījumā BO18192 jebkuras smaguma pakāpes – 20,3 % pacientu, 3. pakāpes – 1,8 % pacientu; pētījumā BO25460 jebkuras smaguma pakāpes – 24,2% pacientu, 3. pakāpes – 2,5 % pacientu). Neviens no šiem pētījumiem netika novēroti 4. smaguma pakāpes izsitumi vai caureja. Pētījumā BO18192 Tarceva lietošana izsitumu un caurejas dēļ bija jāpārtrauc attiecīgi 1 un <1 % pacientu, bet pētījumā BO25460 izsitumu vai caurejas dēļ šo zāļu lietošana nebija jāpārtrauc nevienam pacientam. Pētījumā BO18192 izsitumu un caurejas dēļ Tarceva lietošanas pārtraukšana vai tā devas samazināšana bija nepieciešama attiecīgi 8,3 un 3% pacientu, bet pētījumā BO25460 – attiecīgi 5,6 un 2,8% pacientu.

Otrās un nākamo izvēļu terapija

Randomizētā, dubultmaskētā pētījumā (BR.21; Tarceva lietojot otrās izvēles terapijai) izsitumi (75 %) un caureja (54 %) bija visbiežāk novērotās blakusparādības (BP). Vairums bija 1./2. smaguma pakāpes un izzuda bez ārstēšanas. 3./4. pakāpes izsitumi un caureja radās attiecīgi 9 % un 6 % ar Tarceva ārstēto pacientu, 1 % pacientu to dēļ pārtrauca pētījumu. Devas samazināšana izsitumu un caurejas dēļ bija nepieciešama attiecīgi 6 % un 1 % pacientu. BR.21 pētījumā vidējais laiks līdz izsitumu parādīšanās brīdim bija 8 dienas, vidējais laiks līdz caurejas rašanās brīdim bija 12 dienas.

Parasti izsitumi ir vieglu vai vidēji smagu eritematozu un papulopustulāru elementu veidā, un var rasties vai pastiprināties saules starojumam pakļautos ādas apvidos. Pacientiem, kas uzturas saulē, var ieteikt aizsargājošu apģērbu un/vai krēmu ar saules aizsargfiltru (piemēram, minerālus saturošu līdzekļu) lietošanu.

Aizkuņģa dziedzera vēzis (Tarceva lietojot vienlaicīgi ar gemcitabīnu)

Pivotālajā pētījumā PA.3 pacientiem ar aizkuņģa dziedzera vēzi, kuri saņēma 100 mg Tarceva kombinācijā ar gemcitabīnu, visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija nespēks, izsitumi un caureja. Ziņots, ka Tarceva un gemcitabīna kombinācijas grupā 3. un 4. pakāpes izsitumi un caureja ir bijusi 5 % pacientu. Laika mediāna līdz izsitumu un caurejas parādīšanās brīdim bija attiecīgi 10 un 15 dienas. 2 % pacientu izsitumu un caurejas dēļ bija jāsamazina deva, un līdz 1 % Tarceva un gemcitabīna kombināciju saņēmušo pacientu šo parādību dēļ bija jāpārtrauc piedalīšanās pētījumā.

1. tabula. NBP, kas novērotas $\geq 10\%$ pacientu pētījumā BR.21 (ar Tarceva ārstētajiem) un pētījumā PA.3 (ar Tarceva un gemcitabīnu ārstētajiem), un NBP, kas novērotas biežāk ($\geq 3\%$ pacientu) nekā pēc placebo lietošanas pētījumā BR.21 (ar Tarceva ārstētajiem) un pētījumā PA.3 (ar Tarceva un gemcitabīnu ārstētajiem).

NCI-CTC pakāpe	Tarceva (BR.21) N = 485			Tarceva (PA.3) N = 259			Visbiežāk novēroto blakusparādību biežuma kategorija
	Jebkuras pakāpes	3.	4.	Jebkuras pakāpes	3.	4.	
MedDRA ieteiktais termins	%	%	%	%	%	%	
<i>Infekcijas un infestācijas</i> Infekcija*	24	4	0	31	3	< 1	ļoti bieži
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i> Anoreksija	52	8	1	-	-	-	ļoti bieži
Ķermeņa masas samazināšanās	-	-	-	39	2	0	ļoti bieži
<i>Acu bojājumi</i> Keratoconjunctivitis sicca	12	0	0	-	-	-	ļoti bieži
Konjunktivīts	12	<1	0	-	-	-	ļoti bieži
<i>Psihiskie traucējumi</i> Depresija	-	-	-	19	2	0	ļoti bieži
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i> Neiropātija	-	-	-	13	1	< 1	ļoti bieži
Galvassāpes	-	-	-	15	< 1	0	ļoti bieži
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i> Aizdusa	41	17	11	-	-	-	ļoti bieži
Klepus	33	4	0	16	0	0	ļoti bieži
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i> Caureja**	54	6	< 1	48	5	< 1	ļoti bieži
Slikta dūša	33	3	0	-	-	-	ļoti bieži
Vemšana	23	2	< 1	-	-	-	ļoti bieži
Stomatīts	17	< 1	0	22	< 1	0	ļoti bieži
Vēdera sāpes	11	2	< 1	-	-	-	ļoti bieži
Dispepsija	-	-	-	17	< 1	0	ļoti bieži
Flatulence	-	-	-	13	0	0	ļoti bieži
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i> Izsitumi***	75	8	< 1	697	5	0	ļoti bieži
Nieze	13	< 1	0	-	-	-	ļoti bieži
Sausa āda	12	0	0	-	-	-	ļoti bieži
Alopēcija	-	-	-	14	0	0	ļoti bieži
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i> Nogurums	52	14	4	73	14	2	ļoti bieži
Drudzis	-	-	-	36	3	0	ļoti bieži
Drebuļi	-	-	-	12	0	0	ļoti bieži

* Smagas infekcijas ar neitropēniju vai bez tās: pneimonija, sepse un celulīts.

** Var izraisīt dehidratāciju, hipokaliēmiju un nieru mazspēju.

*** Izsitumi bija aknes veida dermatīts.

– atbilst procentuālajai daļai zem robežvērtības

2. tabula. NBP apkopojums pēc sastopamības kategorijām

Organisma sistēma	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (≥ 1/100 līdz <1/10)	Retāk (≥ 1/1000 līdz <1/100)	Reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000)	Ļoti reti (< 1/10 000)
Acu bojājumi		- Keratīts - Konjunktivīts ¹	- Skropstu pārmaiņas ²		- Radzenes perforācijas - Radzenes čūlas - Uveīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		- Asiņošana no deguna	- Intersticiāla plaušu slimība (IPS) ³		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	- Caureja ⁷	-Kuņģa-zarnu trakta asiņošana ^{4,7}	- Kuņģa- zarnu trakta perforācijas ⁷		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	- Aknu funkcionālo testu novirzes ⁵			- Aknu mazspēja ⁶	
Ādas un zemādas audu bojājumi	- Izsitumi	- Alopecija. - Sausa āda ¹ - Paronihija -Folikulīts - Akne/aknes veida dermatīts - Ādas fisūras	- Hirsutisms - Uzacu pārmaiņas - Trausli un irdeni nagi. - Viegla ādas reakcijas, piemēram, hiperpigmentācija.	- Palmārs/plantārs eritrodizestēzijas sindroms	- Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiska epidermāla nekrolīze ⁷
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		- Nieru mazspēja ¹	- Nefrīts ¹ - Proteīnūrija ¹		

¹ Klīniskajā pētījumā PA.3.

² Tostarp arī skropstu izaugšana, pārmērīga skropstu augšana un biežuma palielināšanās.

³ Tostarp arī nāves gadījumi pacientiem, kuri Tarceva saņēmuši NSSPV vai citu progresējošu norobežotu audzēju ārstēšanai (skatīt 4.4. apakšpunktu). Japānā pacientiem novērots biežāk (skatīt 4.4. apakšpunktu).

⁴ Klīnisko pētījumu laikā daži gadījumi bija saistīti ar vienlaicīgu varfarīna lietošanu un daži – ar vienlaicīgu NPL lietošanu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

⁵ Tostarp arī paaugstināta alanīnaminotransferāzes [AlAT], aspartātaminotransferāzes [AsAT] un bilirubīna koncentrācija. Šī parādība klīniskajā pētījumā PA.3 ir novērota ļoti bieži, bet klīniskajā pētījumā BR.21 – bieži. Lielākajā daļā gadījumi bija viegli vai vidēji smagi, pārejoši vai saistīti ar metastāzēm aknās.

⁶ Tostarp arī nāves gadījumi. Veicinošie faktori bija jau iepriekš esoša aknu slimība vai vienlaicīga hepatotoksisku zāļu lietošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

⁷ Tostarp arī nāves gadījumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Bez sekām lietotas atsevišķas Tarceva devas līdz 1000 mg erlotiniba veseliem cilvēkiem un līdz 1600 mg vēža slimniekiem. Atkārtotām 200 mg devām divreiz dienā veseliem cilvēkiem bija slikta panesamība jau tikai pēc dažu dienu lietošanas. Ņemot vērā šo pētījumu datus, lietojot par ieteikto lielāku devu, iespējamās smagas nevēlamas reakcijas, piemēram, caureja, izsitumi un varbūt arī aknu aminotransferāžu aktivitātes paaugstināšanās.

Ārstēšana

Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, Tarceva lietošana uz brīdi jāpārtrauc un jāsāk simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01XE03

Darbības mehānisms

Erlotinibs ir epidermas augšanas faktora receptoru/cilvēka epidermas augšanas faktora 1. tipa receptoru (EGFR, pazīstams arī kā HER1) tirozīnkināzes inhibitori. Erlotinibs spēcīgi kavē intracelulāro EGFR fosforilēšanos. EGFR ir ekspresēts uz veselu šūnu un vēža šūnu virsmas. Neklīniskajos modeļos EGFR fosfotirozīna inhibīcija izraisa šūnu stāzi un/vai bojāeju.

EGFR mutācijas var izraisīt būtisku antiapoptotisko un proliferācijas signālceļu aktivāciju. Erlotiniba izteiktā spēja bloķēt EGFR-mediēto signālceļu šādos audzējos ar EGFR mutācijām ir saistīta ar erlotiniba ciešo saistīšanos pie ATF piesaistīšanās vietas mutējošajā EGFR kināzes domēnā. Tā kā tiek bloķēta lejupejošā signālu kaskāde, tiek pārtraukta šūnu proliferācija un inducēta to bojāeja, realizējoties iekšējiem apoptozes ceļiem. Audzēju regresija ir novērota modeļos ar pelēm, kurām ir forsēta šādu EGFR aktivējošu mutāciju ekspresija.

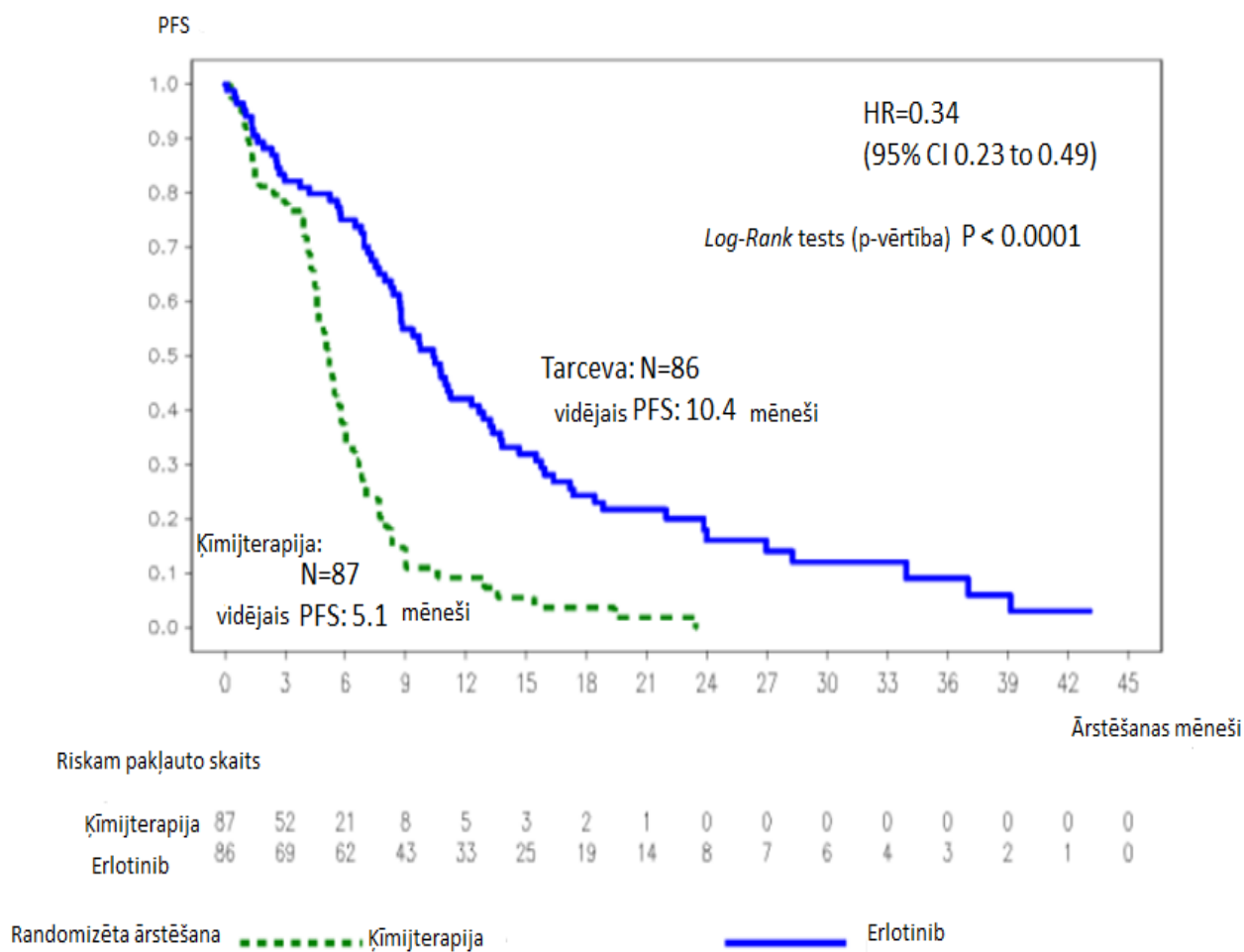
Klīniskā efektivitāte

- Pirmās rindas nesīkšūnu plaušu vēža terapija pacientiem ar EGFR aktivācijas mutācijām (Tarceva lietots monoterapijā)

Tarceva efektivitāte, lietojot to kā pirmās rindas terapiju pacientiem ar EGFR aktivācijas mutācijām NSŠPV gadījumā, tika pierādīta randomizētā, atklātā III fāzes pētījumā (ML20650, EORTC). Šajā pētījumā piedalījās baltās rases pacienti ar metastātisku vai lokāli progresējošu NSŠPV (IIIB vai IV stadija), kuri iepriekš nebija saņēmuši ķīmijterapiju vai jebkāda veida sistēmisku pretaudzēju terapiju progresējošās slimības ārstēšanai un kuriem bija mutācijas EGFR tirozīnkināzes domēnā (19. eksona delēcija vai 21. eksona mutācija). Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu 150 mg Tarceva dienā vai līdz pat 4 platīnu saturošas dupleta ķīmijterapijas ciklus.

Primārais mērķa kritērijs bija pētnieka novērtētā PFS. Efektivitātes rezultāti apkopoti 3.tabulā.

1.attēls. Kaplan-Meier līkne pētnieku novērtētā PFS pētījumā ML20650 (EURTAC) (2012. gada aprīlis - pārtraukšanas datums)



3. tabula. Tarceva efektivitātes rezultāti salīdzinājumā ar ķīmijterapiju pētījumā ML20650 (EURTAC)

		Tarceva	Ķīmijterapija	Riska attiecība (<i>Hazard Ratio- HR</i> (95% CI))	p-vērtība
Iepriekš plānotā starposma analīze (35% OS periods) (n=153) Pārtraukšanas datums: 2010.gada augusts		n=77	n=76		
	Primārais mērķa kritērijs: Dzīvildze bez slimības progresēšanas (<i>Progression Free Survival</i> PFS, vidēji mēnešos)* Pētnieka vērtējums **	9.4	5.2	0.42 [0.27-0.64]	p<0.0001
	Neatkarīgs pārskats **	10.4	5.4	0.47 [0.27-0.78]	p=0.003
	Labākā objektīvā atbildreakcija (CR/PR)	54.5%	10.5%		p<0.0001
	<i>Overall Survival</i> (OS) (months)	22.9	18.8	0.80 [0.47-1.37]	p=0.4170
Papildu pētnieciskā analīze (40% OS periods) (n=173) Pārtraukšanas datums: 2011.gada janvāris		n=86	n=87		
	PFS (vidēji mēnešos), Pētnieka vērtējums	9.7	5.2	0.37 [0.27-0.54]	p<0.0001
	Labākā objektīvā atbildreakcija (CR/PR)	58.1%	14.9%		p<0.0001
	OS (mēneši)	19.3	19.5	1.04 [0.65-1.68]	p=0.8702
Atjaunotā analīze (62% OS periods) (n=173) Pārtraukšanas datums: 2012.gada aprīlis		n=86	n=87		
	PFS (vidēji mēnešos)	10.4	5.1	0.34 [0.23-0.49]	p<0.0001
	OS*** (mēneši)	22.9	20.8	0.93 [0.64-1.36]	p=0.7149

CR=galīgā atbilde (*complete response*); PR=daļēja atbilde (*partial response*)

* Par 58% novērota slimības progresēšanas vai mirstības riska samazināšanās

** atbilstība starp pētnieku veikto un netakarīgo novērtējumu bija 70%

*** Augstu pāreju uz citu terapiju kopumā novēroja 82% pacientu ķīmijterapijas grupā, kuri saņēma sekojošu terapiju ar EGFR tirozīnkināzes inhibitoru, bet visi, izņemot 2 no šiem pacientiem saņēma sekojošu ārstēšanu ar Tarceva.

- NSŠPV balstterapija pēc pirmās rindas ķīmijterapijas (Tarceva lietots monoterapijā)

Tarceva efektivitāte un drošums NSŠPV balstterapijā pēc pirmās rindas ķīmijterapijas tika pētīts randomizētā, dubulmaskētā, ar placebo kontrolētā klīniskā pētījumā (BO18192, SATURN). Tajā piedalījās 889 pacienti ar lokāli progresējušu vai metastātisku NSŠPV, kuru slimība nebija progresējusi pēc platīna līdzekli saturošas dupleta ķīmijterapijas shēmas 4 cikliem. Pacienti attiecībā 1:1 nejaušināti tika iedalīti šādās grupās: Tarceva 150 mg vai placebo iekšķīgi vienu reizi dienā līdz slimības progresēšanai. Pētījuma primārais mērķa parametrs iekļāva dzīvildzi bez slimības progresēšanas (*progression free survival*; PFS) visiem pacientiem. Pēc demogrāfiskajiem datiem un slimības raksturojuma pētījuma sākumā abas terapijas grupas bija labi līdzsvarotas. Šajā pētījumā netika iekļauti pacienti ar ECOG PS > 1, kā arī ar vienlaicīgām nozīmīgām aknu vai nieru slimībām.

Visā šī pētījuma populācijā tika novērots ieguvums, vērtējot gan primāro mērķa kritēriju PFS (RA = 0,71; p < 0,0001), gan sekundāro mērķa kritēriju OS (RA = 0,81; p = 0,0088). Tomēr lielākais ieguvums tika novērots iepriekš ielānotā pētnieciskā analīzē par pacientiem ar EGFR aktivizējošām mutācijām (n = 49). Šiem pacientiem tika pierādīts nozīmīgs PFS ieguvums (RA = 0,10; 95 % TI, no

0,04 līdz 0,25; $p < 0,0001$) un kopējās dzīvildzes RA bija 0,83 (95 % TI, no 0,34 līdz 2,02). 67 % placebo grupas pacientu no apakšgrupas ar EGFR aktivizējošu mutāciju saņēma otrās vai nākamās rindas terapiju ar EGFR-TKI.

BO25460 (IUNO) pētījumā piedalījās 643 pacienti, kuriem bija NSŠPV bez EGFR aktivizējošas mutācijas (19. eksona delēcijas vai L858R mutācijas 21. eksonā) un slimība nebija progresējusi pēc četriem platīna līdzekļu saturošas ķīmijterapijas cikliem.

Pētījuma mērķis bija kopējo dzīvildzi pēc pirmās rindas terapijas ar erlotinibu salīdzināt ar dzīvildzi, erlotinibu lietojot slimības progresēšanas laikā. Pētījuma primārais mērķa kritērijs netika sasniegts. Pacientiem ar audzēju bez EGFR aktivizējošas mutācijas OS pēc Tarceva lietošanas pirmās rindas balstterapijā nebija pārkāpta par OS pēc Tarceva lietošanas otrās rindas terapijā (RA = 1,02; 95 % TI, no 0,85 līdz 1,22; $p = 0,82$). Sekundārais mērķa kritērijs PFS Tarceva un placebo balstterapijas grupās neatšķīrās (RA = 0,94; 95 % TI, no 0,80 līdz 1,11; $p = 0,48$).

Pamatojoties uz BO25460 (IUNO) pētījuma datiem, Tarceva lietošana pacientiem bez EGFR aktivizējošas mutācijas pirmās rindas balstterapijā nav ieteicama.

- NSŠPV terapija pēc neveiksmīgas ārstēšanas ar vismaz vienu agrāk izmantotu ķīmijterapijas shēmu (Tarceva lietots monoterapijā)

Tarceva efektivitāte un drošums otrās/ trešās rindas terapijā tika pierādīts randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (BR.21) 731 pacientiem ar lokāli progresējušu vai metastātisku NSŠPV pēc vismaz viena neveiksmīga ķīmijterapijas kursa. Pacienti tika nejaušināti iedalīti 2:1, lai saņemtu 150 mg Tarceva vai placebo iekšķīgi reizi dienā. Pētījumā vērtētie raksturlielumi bija kopējā dzīvildze, dzīvildze līdz slimības progresēšanai (PFS), reakcijas pakāpe, reakcijas ilgums, laiks līdz simptomu, kas saistīti ar plaušu vēzi (klepus, aizdusa un sāpes), pastiprināšanās brīdim un drošums. Primārais vērtētais raksturlielums bija dzīvildze.

Demogrāfiskais raksturojums abās terapijas grupās bija labi līdzsvarots. Aptuveni divas trešdaļas pacientu bija vīrieši un aptuveni vienai trešdaļai sākotnējais ECOG rīcības spēju raksturojums (PS) bija 2 un 9% sākotnējais ECOG PS bija 3. Attiecīgi 93 un 92% visu pacientu Tarceva un placebo grupā bija iepriekš saņēmuši platīnu saturošu ārstēšanas shēmu un attiecīgi 36% un 37% visu pacientu bija iepriekš saņēmuši ārstēšanu ar taksānu.

Koriģētais nāves riska koeficients (*Hazard ratio* - HR) Tarceva grupā, salīdzinot ar placebo grupu, bija 0,73 (95 % TI, 0,60, salīdzinot ar 0,87), ($p=0,001$). Izdzīvojušo pacientu procentuālā daļa pēc 12 mēnešiem bija 31,2 % un 21,5 % attiecīgi Tarceva un placebo grupās. Tarceva grupā vidējā kopējā dzīvildze bija 6,7 mēneši (95% TI, 5,5-7,8 mēneši) salīdzinājumā ar 4,7 mēnešiem placebo grupā (95% TI, 4,1-6,3 mēneši).

Ietekmi uz kopējo dzīvildzi novēroja atšķirīgās pacientu apakšgrupās. Tarceva ietekme uz kopējo dzīvildzi bija līdzīga pacientiem ar sākotnējo PS (ECOG) 2-3 (HR = 0,77, 95% TI 0,6-1,0) un 0-1 (HR = 0,73, 95% TI 0,6-0,9), vīriešu (HR = 0,76, 95% TI 0,6-0,9) un sieviešu dzimuma pacientiem (HR = 0,80, 95% TI 0,6-1,1), pacientiem vecumā līdz 65 gadiem (HR = 0,75, 95% TI 0,6-0,9) un vecākiem pacientiem (HR = 0,79, 95% TI 0,6-1,0), pacientiem ar vienu iepriekšēju shēmu (HR = 0,76, 95% TI 0,6-1,0) vai vairāk kā vienu iepriekšēju shēmu (HR = 0,75, 95% TI 0,6-1,0), baltās rases pacientiem (HR = 0,79, 95% TI 0,6-1,0) vai aziātu rases pacientiem (HR = 0,61, 95% TI 0,4-1,0), pacientiem ar adenokarcinomu (HR = 0,71, 95% TI 0,6-0,9) vai plakano šūnu karcinomu HR = 0,67, 95% TI 0,5-0,9), bet ne pacientiem ar citām histoloģiskām atradēm (HR 1,04, 95% TI 0,7-1,5), pacientiem ar slimības IV stadiju diagnosticēšanas brīdī (HR = 0,92, 95% TI 0,7-1,2) un ar slimības agrīnāku stadiju par IV diagnosticēšanas brīdī (HR = 0,65, 95% TI 0,5-0,8). Daudz lielāks ieguvums no erlotiniba terapijas bija pacientiem, kas nekad nav smēķējuši (dzīvildzes HR = 0,42, 95% TI 0,28-0,64), salīdzinot ar smēķētājiem vai cilvēkiem, kas smēķēšanu atmetuši (HR = 0,87, 95% TI 0,71-1,05).

45% pacientu ar zināmu EGFR ekspresijas stāvokli riska koeficients bija 0,68 (95% TI 0,49-0,94) pacientiem ar EGFR pozitīviem audzējiem un 0,93 (95% TI 0,63-1,36) pacientiem ar EGFR negatīviem audzējiem (definēti kā IHC, izmantojot EGFR *pharmDx* testu, EGFR-negativitāte ir mazāk kā 10 % iekrāsotu audzēja šūnu). Atlikušajiem 55% pacientu ar nezināmu EGFR ekspresijas stāvokli riska koeficients bija 0,77 (95% TI 0,61-0,98).

Tarceva grupā vidējais PFS bija 9,7 nedēļas (95 % TI, 8,4 līdz 12,4 nedēļas), salīdzinot ar 8,0 nedēļām placebo grupā (95 % TI, 7,9 līdz 8,1 nedēļas).

Objektīvā reakcijas pakāpe pēc RECIST Tarceva grupā bija 8,9 % (95 % TI, 6,4 līdz 12,0). Pirmos 330 pacientus vērtēja centralizēti (reakcijas pakāpe – 6,2 %); 401 pacientu vērtēja pētnieki (reakcijas pakāpe – 11,2 %).

Vidējais reakcijas ilgums bija 34,3 nedēļas, robežās no 9,7 līdz 57,6 un vairāk nedēļām. Pacientu proporcija, kuriem novēroja pilnīgu reakciju, daļēju reakciju vai slimības stabilizāciju Tarceva un placebo grupās bija attiecīgi 44,0 % un 27,5 % (p=0,004).

Tarceva sniegtā pozitīvā ietekme uz dzīvildzi bija vērojama arī pacientiem, kuri nesaņiedza objektīvu audzēja atbildes reakciju (pēc RECIST). Par to liecināja riska koeficients nāvei 0,82 (95 % TI, 0,68 līdz 0,99) pacientiem, kuru labākā atbildes reakcija bija stabila slimība vai progresējoša slimība.

Tarceva lietošana mazināja simptomus, nozīmīgi palielinot laiku līdz klepus, aizdusas un sāpju pastiprināšanās brīdim salīdzinājumā ar placebo.

Dubultmaskētā randomizētā III fāzes pētījumā (MO22162, CURRENTS), kurā tika salīdzināta divu Tarceva devu (300 mg salīdzinot ar 150 mg) lietošana aktīviem smēķētājiem (vidēji pēc 38 paciņgadiem) ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSSPV otrās izvēles terapijai pēc nesekmīgas ķīmijterapijas, ir novērots, ka salīdzinājumā ar ieteicamās devas lietošanu, 300 mg Tarceva devas nerada lielāku ieguvumu, vērtējot pēc dzīvildzes bez slimības progresijas (PFS) (attiecīgi, 7,00 nedēļas salīdzinot ar 6,86 nedēļas).

Sekundārie mērķa kritēriji bija atbilstoši primāram mērķa kritērijam un netika konstatēta OS atšķirība pacientiem, kuri tika ārstēti ar 300mg erlotinibu dienā un tiem, kuri saņēma 150 mg erlotinibu dienā (HR 1,03, 95% TI 0,80 līdz 1,32). Drošuma dati 300 mg un 150 mg devām bija līdzvērtīgi; tomēr tiem pacientiem, kuri saņēma lielāko erlotiniba devu, paaugstinājās izsitumu, intersticiālas plaušu slimības un caurejas gadījumu sastopamības biežums. Pamatojoties uz pētījuma CURRENTS datiem, nav konstatēti pierādījumi, ka pacientiem, kuri aktīvi smēķē, 300 mg devu lietošana salīdzinājumā ar ieteicamo 150 mg devu lietošanu sniegtu lielāku efektivitāti.

Šajā pētījumā pacienti netika atlasīti pēc EGFR mutāciju statusa. Skatīt 4.2., 4.4., 4.5. un 5.2. apakšpunktu.

- Aizkuņģa dziedera vēzis (Tarceva lietots vienlaikus ar gemcitabīnu PA.3 pētījumā)

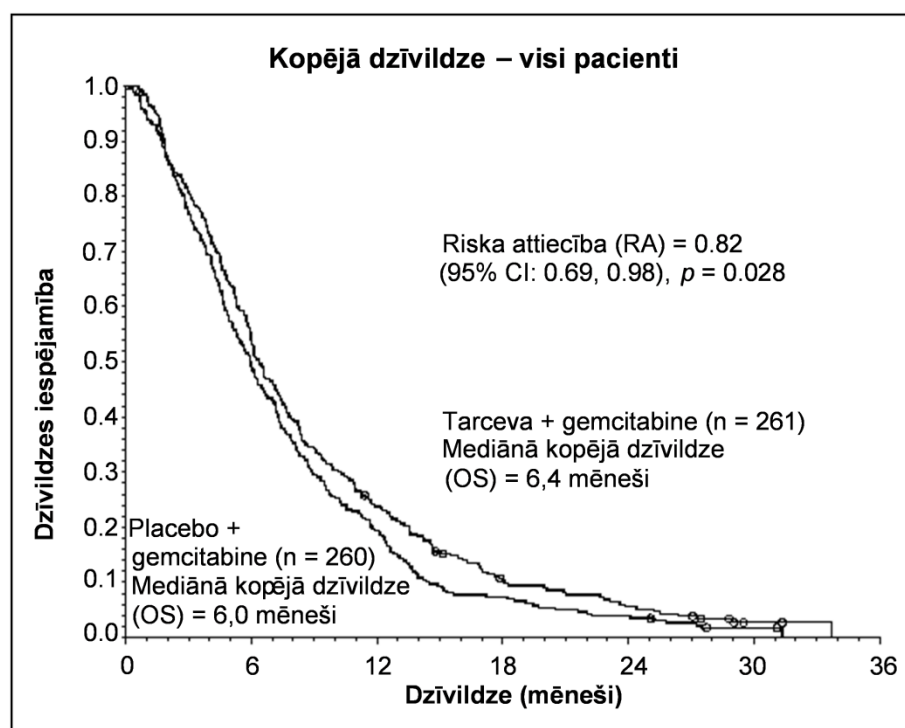
Tarceva lietošanas efektivitāte un drošums kombinācijā ar gemcitabīnu kā sākotnējā ārstēšana tika vērtēts randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar lokāli progresējušu, nerezecējamu vai metastātisku aizkuņģa dziedera vēzi. Pacienti tika iedalīti, lai saņemtu Tarceva vai placebo reizi dienā nepārtrauktā shēmā un gemcitabīnu i/v (1000 mg/m², 1. cikls – 1., 8., 15., 22., 29., 36. un 43. dienā 8 nedēļu cikla laikā; 2. un turpmākie cikli – 1., 8. un 15. dienā 4 nedēļu cikla laikā [apstiprināto devu un lietošanas shēmu aizkuņģa dziedera vēža ārstēšanai skatīt gemcitabīna zāļu aprakstā]). Tarceva vai placebo tika lietots iekšķīgi reizi dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamas toksicitātes attīstībai. Primārais kritērijs bija kopējā dzīvildze.

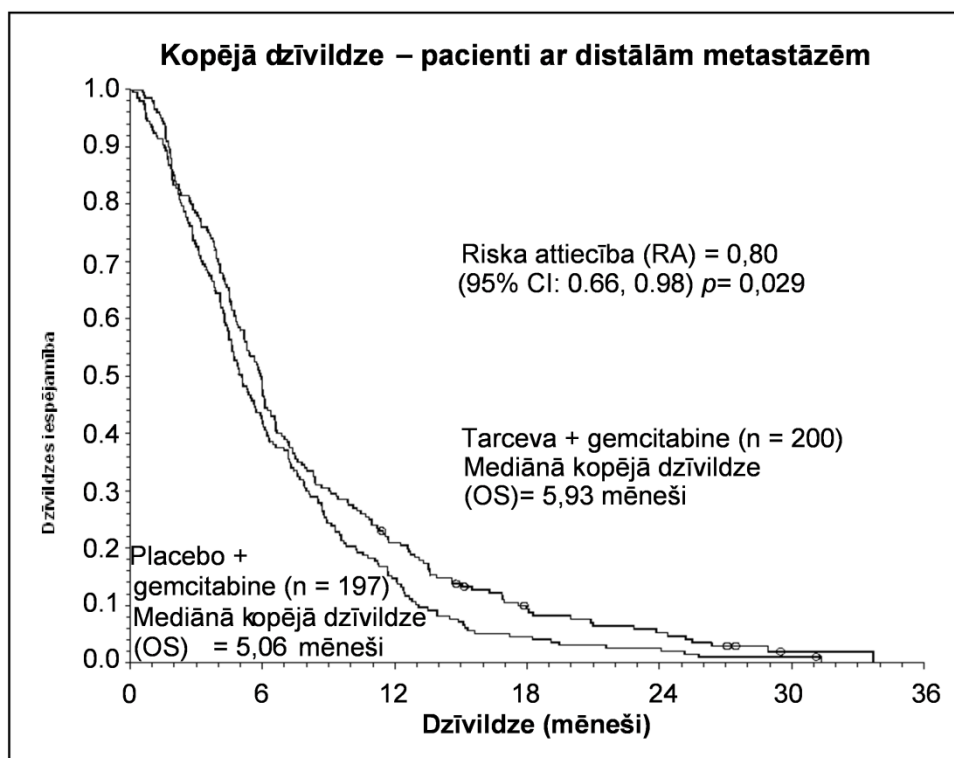
Pacientu sākotnējais demogrāfiskais un slimības raksturojums abās ārstēšanas grupās – 100 mg Tarceva un gemcitabīns un placebo un gemcitabīns – bija vienāds, izņemot nedaudz lielāku sieviešu daļu erlotiniba/gemcitabīna grupā salīdzinājumā ar placebo/gemcitabīna grupu:

Sākumstāvoklis	Tarceva	Placebo
Sievietes	51%	44%
Sākotnējais ECOG rīcības spēju stāvoklis (PS) = 0	31%	32%
Sākotnējais ECOG rīcības spēju stāvoklis (PS) = 1	51%	51%
Sākotnējais ECOG rīcības spēju stāvoklis (PS) = 2	17%	17%
Metastātiska slimība sākumstāvoklī	77%	76%

Dzīvildze tika vērtēta ārstēšanai paredzētā populācijā, pamatojoties uz dzīvildzes novērošanas datiem. Rezultāti redzami turpmāk sniegtā tabulā (rezultāti no grupas ar metastātisku un lokāli progresējošu audzēju iegūti no pētījuma apakšgrupas analīzes).

Iznākums	Tarceva (mēneši)	Placebo (mēneši)	Δ (mēneši)	Δ TI	Riska attiecība (RA)	RA TI	P-vērtība
Kopējā populācija							
Mediānā kopējā dzīvildze	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Vidējā kopējā dzīvildze	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Populācija ar metastāzēm							
Mediānā kopējā dzīvildze	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Vidējā kopējā dzīvildze	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Populācija ar vietēju progresēšanu							
Mediānā kopējā dzīvildze	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Vidējā kopējā dzīvildze	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			





Post-hoc analīzēs noteikts, ka pacientiem ar labvēlīgu klīnisko stāvokli sākotnējā līmenī (zema sāpju intensitāte, laba dzīves kvalitāte un labs PS) var rasties lielāks ieguvums no Tarceva. Ieguvums pārsvarā rodas zema sāpju intensitātes līmeņa gadījumā.

Post-hoc analīzēs pacientiem, kas lietoja Tarceva, un kam radās izsitumi, bija lielāka kopējā dzīvildze, salīdzinot ar pacientiem, kam neradās izsitumi (mediānā OS 7,2, salīdzinot ar 5 mēnešiem, RA:0,61). 90% pacientu Tarceva terapijas grupā pirmo 44 dienu laikā radās izsitumi. Vidējais laiks līdz izsitumu sākumam bija 10 dienas.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Tarceva visās pediātriskās populācijās apakšgrupās nesīkšūnu plaušu vēža un aizkuņģa dziedzera vēža indikācijām (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas maksimālā erlotiniba koncentrācija plazmā tiek sasniegta aptuveni pēc 4 stundām. Pētījumā veseliem brīvprātīgajiem tika noskaidrots, ka absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 59%. Kopējo iedarbību pēc iekšķīgas lietošanas var palielināt uzturs.

Izkliede

Erlotiniba vidējais šķietamais izklijes tilpums ir 232 l, un cilvēka organismā tas izplatās audzēja audos. Pētījumā ar 4 pacientiem (3 ar nesīkšūnu plaušu vēzi [NSŠPV] un 1 ar balsenes vēzi), kuri iekšķīgi saņēma 150 mg Tarceva dienas devas, 9. dienā ķirurģiski izgrieztajos audzēja paraugos atklāja, ka erlotiniba koncentrācija vidēji ir 1185 ng/g audu. Tas atbilst vidēji 63% (no 5 līdz 161% robežās) maksimālās līdzsvara koncentrācijas plazmā. Primāro aktīvo metabolītu koncentrācija audzējā bija vidēji 160 ng/g audu, kas atbilst vidēji 113% (no 88 līdz 130% robežās) maksimālās līdzsvara koncentrācijas plazmā. Ar plazmas olbaltumiem saistās aptuveni 95%. Erlotinibs saistās ar seruma albumīnu un alfa-1 skābo glikoproteīnu (AAG).

Biotransformācija

Erlotinibs cilvēka organismā metabolizējas aknās ar aknu citohromu, galvenokārt CYP3A4 starpniecību, mazākā mērā ar CYP1A2 starpniecību. Erlotiniba metabolisko klīrensu, iespējams, papildina arī ārpusaknu CYP3A4 pastarpinātais metabolisms zarnās, CYP1A1 pastarpinātais metabolisms plaušās un 1B1 pastarpinātais metabolisms audzēja audos.

Atklāti trīs galvenie metabolisma ceļi: 1) vai nu vienas, vai abu sānu ķēžu O-demetilācija un pēc tam oksidācija līdz karboksilskābēm; 2) acetilēna grupas oksidācija un pēc tam hidrolīze līdz arilkarboksilskābei un 3) fenil-acetilēna grupas aromātiskā hidroksilācija. Primārajiem erlotiniba metabolītiem OSI-420 un OSI-413, kas veidojas vienas no abu sānu ķēžu O-demetilācijā, neklīniskajās *in vitro* pārbaudēs un *in vivo* audzēju modeļos ir erlotinibam līdzīga spēcīga iedarbība. Plazmā tie ir <10% erlotiniba daudzuma un tiem var būt erlotinibam līdzīga farmakokinētika.

Eliminācija

Erlotinibs tiek izvadīts galvenokārt metabolītu veidā izkārnījumos (>90%), nieru eliminācijai veidojot tikai nelielu daļu (aptuveni 9%) no perorālās devas. Mazāk nekā 2% iekšķīgi lietotās devas tiek izvadīti sākotnējās vielas veidā. Grupas farmakokinētikas analīze 591 pacientam, kas saņēma tikai Tarceva, parādīja, ka vidējais šķietamais klīrenss ir 4,47 l/h ar 36,2 stundu vidējo pusperiodu. Tāpēc paredzams, ka laiks līdz līdzsvara plazmas koncentrācijas sasniegšanai būs aptuveni 7-8 dienas.

Farmakokinētika īpašās pacientu populācijās

Ņemot vērā grupas farmakokinētikas analīzi, netika novērota klīniski nozīmīga sakarība starp šķietamo klīrensu un pacienta vecumu, ķermeņa masu, dzimumu un etnisko piederību. Pacienta faktori, kas korelēja ar erlotiniba farmakokinētiku, bija kopējais bilirubīns serumā, AAG un smēķēšana pašreiz. Paaugstināta seruma kopējā bilirubīna un AAG koncentrācija bija saistīta ar samazinātu erlotiniba klīrensu. Šo atšķirību klīniskā nozīme nav skaidra. Taču smēķētājiem bija palielināts erlotiniba klīrenss. Tas tika apstiprināts farmakokinētikas pētījumā nesmēķētājiem un smēķējošiem veseliem indivīdiem, kas lietoja vienreizēju perorālu erlotiniba 150 mg devu. C_{max} ģeometriskā vidējā vērtība bija 1056 ng/ml nesmēķētājiem un 689 ng/ml smēķētājiem ar vidējo attiecību smēķētājiem un nesmēķētājiem 65,2 % (95 % TI: 44,3 – 95,9, $p = 0,031$). AUC_{0-inf} ģeometriskā vidējā vērtība bija 18726 ng•h/ml nesmēķētājiem un 6718 ng•h/ml smēķētājiem ar vidējo attiecību 35,9 % (95 % TI: 23,7 – 54,3, $p < 0,0001$). C_{24h} ģeometriskā vidējā vērtība bija 288 ng/ml nesmēķētājiem un 34,8 ng/ml smēķētājiem ar vidējo attiecību 12,1 % (95 % TI: 4,82 – 30,2, $p = 0,0001$).

Pivotālā III fāzes NSŠPV pētījumā smēķētājiem erlotiniba līdzsvara stāvoklis iestājās pie 0,65 µg/ml koncentrācijas plazmā ($n=16$), kas bija apmēram 2 reizes mazāk nekā bijušiem smēķētājiem vai pacientiem, kas nekad nebija smēķējuši (1,28 µg/ml, $n=108$). Vienlaikus par 24% palielinājās šķietamais erlotiniba plazmas klīrenss. I fāzes devas palielināšanas pētījumā, kurā piedalījās smēķētāji ar NSŠPV, farmakokinētikas analīzes līdzsvara stāvoklī liecināja, ka erlotiniba iedarbība pastiprinājās proporcionāli devai, ja Tarceva deva tika palielināta no 150 mg līdz maksimālai panesamai devai – 300 mg. Līdzsvara stāvoklis, lietojot 300 mg devu, smēķētājiem šajā pētījumā bija pie 1,22 µg/ml ($n=17$) koncentrācijas plazmā. Skatīt 4.2., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu.

Ņemot vērā farmakokinētikas pētījumu rezultātus, smēķētājiem jāiesaka pārtraukt smēķēšanu Tarceva lietošanas laikā, jo citādi var samazināties tā koncentrācija plazmā.

Ņemot vērā populācijas farmakokinētikas analīzi, opioīda klātbūtne palielināja iedarbību par aptuveni 11%.

Tika veikta otra populācijas farmakokinētikas analīze, kas ietvēra datus par erlotinibu no 204 aizkuņģa dziedzera vēža slimniekiem, kuri saņēma erlotinibu un gemcitabīnu. Šī analīze parādīja, ka kovarianti, kas ietekmēja erlotiniba klīrensu pacientiem aizkuņģa dziedzera pētījumā, bija ļoti līdzīgi tiem, ko konstatēja iepriekšējā viena līdzekļa farmakokinētikas analīzē. Nekādi jauni kovariantu efekti netika atklāti. Vienlaicīga gemcitabīna lietošana neietekmēja erlotiniba plazmas klīrensu.

Pediātriskā populācija

Nav veikti īpaši pētījumi bērniem.

Gados vecāki cilvēki

Nav veikti īpaši pētījumi gados vecākiem pacientiem.

Aknu darbības traucējumi

Erlotinibs tiek izvadīts galvenokārt caur aknām. Pacientiem ar norobežotiem audzējiem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (7 – 9 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) ģeometriski vidējais erlotiniba AUC_{0-t} un C_{max} bija attiecīgi 27000 ng•h/ml un 805 ng/ml, salīdzinot ar 29300 ng•h/ml un 1090 ng/ml pacientiem ar normālu aknu darbību, arī pacientiem ar primāru aknu vēzi vai metastāzēm aknās. Lai gan C_{max} bija statistiski nozīmīgi mazāka pacientiem ar vidēji smagu aknu bojājumu, šī atšķirība nav uzskatāma par klīniski nozīmīgu. Nav pieejami dati par smagu aknu darbības traucējumu ietekmi uz erlotiniba farmakokinētiku. Grupas farmakokinētikas analīzē paaugstināta kopējā bilirubīna koncentrācija plazmā bija saistīta ar lēnāku erlotiniba izvadīšanu.

Nieru darbības traucējumi

Erlotinibs un tā metabolīti netiek nozīmīgi izvadīti caur nierēm, mazāk nekā 9% atsevišķas devas tiek izvadīti urīnā. Grupas farmakokinētikas analīzē netika novērota nekāda klīniski nozīmīga sakarība starp erlotiniba klīrensu un kreatinīna klīrensu, taču par pacientiem ar kreatinīna klīrensu <15 ml/min dati nav pieejami.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ilgstošas lietošanas iedarbība, kas tika novērota vismaz vienai dzīvnieku sugai vai vienā pētījumā, bija ietekme uz radzeni (atrofija, izčūlojumi), ādu (folikulāra deģenerācija un iekaisums, apsārtums un alopecija), olnīcām (atrofija), aknām (aknu nekroze), nierēm (nieru papillārā nekroze un kanāliņu paplašināšanās) un kuņģa-zarnu traktu (aizkavēta kuņģa iztukšošanās un caureja). Pazeminājās eritrocītu raksturlielumi un leukocītu, galvenokārt neitrofilo, raksturlielumi palielinājās. Novēroja ar ārstēšanu saistītu ALAT, ASAT un bilirubīna palielināšanos. Šīs pārmaiņas novēroja, lietojot devas, kas bija ievērojami mazākas nekā atbilstoši klīnikā lietojamās.

Ņemot vērā darbības veidu, erlotinibs varētu būt teratogēns. Žurku un trušu reproduktīvās toksikoloģijas pārbaužu dati, lietojot devas, kas gandrīz sasniedza maksimālo panesamo devu un/vai mātītei toksiskas devas, liecināja par reproduktīvu (embriotoksicitāti žurkām, embriju uzsūkšanos un fetotoksicitāti trušiem) un attīstības (pavājināta mazuļu augšana un samazināta dzīvildze žurkām) toksicitāti, bet nebija teratogēnas un neietekmēja negatīvi auglību. Šo ietekmi novēroja, lietojot devas, kas bija atbilstošas klīnikā lietojamajām devām.

Erlotiniba rezultāti standarta genotoksicitātes pētījumos bija negatīvi. Divus gadus ilgos erlotiniba kancerogenitātes pētījumos ar pelēm un žurkām, kuru laikā dzīvnieki bija pakļauti tādai vielas iedarbībai, kas pārsniedz terapeitisko iedarbību cilvēkam (līdz pat 2 reizes un 10 reizes, attiecīgi, pamatojoties uz C_{max} un/vai AUC), iegūtie rezultāti bija negatīvi.

Žurkām pēc UV apstarošanas novēroja vieglu fototoksisku ādas reakciju.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

A tipa nātrija cietes glikolāts

Nātrija laurilsulfāts

Magnija stearāts (E470b)

Tabletes apvalks

Hidroksiopropilceluloze (E463)

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols

Hipromeloze (E464)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH blisteri, kas pārklāti ar alumīnija foliju, ar 30 tabletēm.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vācija

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/05/311/001

EU/1/05/311/002

EU/1/05/311/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2005. gada 19. septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 2. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts)

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma.
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tarceva 25 mg apvalkotās tabletes
Erlotinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā apvalkotajā tabletē ir 25 mg erlotiniba (erlotiniba hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu. Papildu informāciju lasiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkoto tablešu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/05/311/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

tarceva 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tarceva 25 mg apvalkotās tabletes
Erlotinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Roche Registration GmbH.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tarceva 100 mg apvalkotās tabletes
Erlotinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā apvalkotajā tabletē ir 100 mg erlotiniba (erlotiniba hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu. Papildu informāciju lasiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkoto tablešu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/05/311/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

tarceva 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tarceva 100 mg apvalkotās tabletes
Erlotinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Roche Registration GmbH.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tarceva 150 mg apvalkotās tabletes
Erlotinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā apvalkotajā tabletē ir 150 mg erlotiniba (erlotiniba hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu. Papildu informāciju lasiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkoto tablešu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/05/311/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

tarceva 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tarceva 150 mg apvalkotās tabletes
Erlotinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Roche Registration GmbH.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Tarceva 25 mg apvalkotās tabletes Tarceva 100 mg apvalkotās tabletes Tarceva 150 mg apvalkotās tabletes Erlotinib

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Tarceva, un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Tarceva lietošanas
3. Kā lietot Tarceva
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tarceva
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Tarceva un kādam nolūkam to lieto

Tarceva satur aktīvo vielu erlotinibu. Tarceva ir zāles vēža ārstēšanai, kas kavē olbaltuma, ko sauc par epidermas augšanas faktora receptoru (EGFR), aktivitāti. Zināms, ka šis olbaltums piedalās vēža šūnu augšanā un izplatīšanās procesā.

Tarceva paredzēts lietošanai pieaugušajiem. Šīs zāles Jums var būt parakstītas tāpēc, ka Jums ir nesīkšūnu plaušu vēzis vēlinā stadijā. Tās var nozīmēt kā sākotnējo terapiju vai pamata terapiju, ja Jūsu slimības gaita pēc pirmās ķīmijterapijas nozīmīgi nemainās, ar nosacījumu, ja vēža šūnām ir noteiktas EGFR mutācijas. To var nozīmēt arī tad, ja iepriekš veiktā ķīmijterapija nav varējusi palīdzēt apturēt Jūsu slimību.

Šīs zāles Jums var būt parakstītas arī kombinācijā ar citām zālēm, ko sauc par gemcitabīnu, ja Jums ir aizkuņģa dziedzera vēzis metastāžu stadijā.

2. Kas Jums jāzina pirms Tarceva lietošanas

Nelietojiet Tarceva šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret erlotinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā:

- ja lietojat citas zāles, kas var palielināt vai samazināt erlotiniba daudzumu Jūsu asinīs vai ietekmēt tā iedarbību (piemēram, tādas pretsēnīšu zāles kā ketokonazols, proteāzes inhibitori, eritromicīns, klaritromicīns, fenitoīns, karbamazepīns, barbiturāti, rifampicīns, ciprofloksacīns, omeprazols, ranitidīns, asinszāle vai proteasomu inhibitori), aprunājieties ar ārstu. Dažos gadījumos šīs zāles var pavājināt Tarceva iedarbību vai pastiprināt Tarceva izraisītās blakusparādības, un Jūsu ārstam var būt jāpielāgo ārstēšana. Tarceva lietošanas laikā ārsts var neārstēt Jūs ar šīm zālēm;
- ja Jūs lietojat antikoagulantus (zāles, kas palīdz novērst trombozi vai asins recekļu rašanos, piemēram, varfarīnu), Tarceva var palielināt asiņošanas risku. Aprunājieties ar ārstu, viņam vajadzēs regulāri pārbaudīt Jūsu asins analīzes;

- ja lietojat statīnus (zāles, kas samazina holesterīna līmeni asinīs), Tarceva var palielināt ar statīnu lietošanu saistītu muskuļu bojājumu risku, kas retos gadījumos var radīt nopietnu muskuļaudu sairšanu (rabdomiolīzi) un nieru bojājumu. Aprunājieties ar ārstu;
- ja nēsājat kontaktlēcas un Jums iepriekš ir bijušas acu problēmas, piemēram, sausās acs sindroms, acs priekšējās daļas (radzenes) iekaisums vai čūlas, tostarp uz acs priekšējās daļas, pastāstiet to ārstam.

Skatiet arī tālāk “Citas zāles un Tarceva”.

Jums ir jāizstāsta ārstam:

- ja Jums pēkšņi ir apgrūtināta elpošana, kas ir saistīta ar klepu vai drudzi, jo ārstam varbūt vajadzēs Jūs ārstēt ar citām zālēm un pārtraukt Tarceva terapiju;
- ja Jums ir caureja, jo ārstam varbūt vajadzēs Jūs ārstēt ar pretcaurejas zālēm (piemēram, loperamīdu);
- nekavējoties, ja Jums ir smaga vai nepārejoša caureja, slikta dūša, ēstgribas zudums vai vemšana, jo ārstam varbūt vajadzēs pārtraukt ārstēšanu ar Tarceva un ārstēt Jūs slimnīcā;
- ja Jums ir stipras sāpes vēderā, smagas čūlas vai ādas lobīšanās. Ārstam var būt jāpārtrauc Jūsu ārstēšana uz laiku vai pavisam;
- ja Jums attīstās akūts vai pasliktinās acs apsārtums un sāpes, pastiprinot acs asarošanu, neskaidru redzi un/vai jutību pret gaismu, lūdzam nekavējoties to pastāstīt savam ārstam vai medmāsai, jo Jums var būt nepieciešama neatliekama palīdzība (skatīt tālāk „Iespējamās blakusparādības”);
- ja lietojat arī statīnus, un Jums ir neizskaidrojamas muskuļu sāpes, sāpīgums, vājums vai krampji, Jūsu ārstam var būt nepieciešams uz laiku vai pavisam pārtraukt Jūsu ārstēšanu.

Skatīt arī 4. punktu “Iespējamās blakusparādības”.

Aknu vai nieru slimība

Nav zināms, vai Tarceva iedarbība mainās, ja Jūsu aknas vai nieres nedarbojas pienācīgi. Ja Jums ir smaga aknu vai nieru slimība, ārstēšana ar šīm zālēm nav ieteicama.

Glikuronizācijas traucējumi, piemēram, Žilbēra sindroms

Ja Jums ir glikuronizācijas traucējumi, piemēram, Žilbēra sindroms, ārstam Jūs jāārstē piesardzīgi.

Smēķēšana

Ja tiek ārstēts ar Tarceva, Jums ieteicams pārtraukt smēķēšanu, jo smēķēšana var samazināt zāļu daudzumu asinīs.

Bērni un pusaudži

Tarceva nav pētīta par 18 gadiem jaunākiem pacientiem. Bērniem un pusaudžiem ārstēšana ar šīm zālēm nav ieteicama.

Citas zāles un Tarceva

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Tarceva kopā ar uzturu un dzērieniem

Nelietojiet Tarceva ēšanas laikā. Skatiet arī 3. punktu “Kā lietot Tarceva”.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ārstēšanas laikā ar Tarceva izsargājieties no grūtniecības. Lai neiestātos grūtniecība, ārstēšanas laikā, kā arī vismaz 2 nedēļas pēc pēdējās tabletes lietošanas izmantojiet piemērotu pretapaugļošanās līdzekli.

Ja Jums ārstēšanas laikā ar Tarceva iestājas grūtniecība, nekavējoties informējiet savu ārstu, kurš izlems, vai ārstēšanu drīkst turpināt.

Ārstēšanas laikā ar Tarceva nebarojiet bērnu ar krūti, kā arī vismaz divas nedēļas pēc pēdējās Tarceva tabletes lietošanas.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav pētīta Tarceva iespējamā ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, taču ir maz ticams, ka Jūsu ārstēšana ietekmēs šīs spējas.

Paaugstināta jutība

Tarceva sastāvā ir cukurs, ko sauc par laktozes monohidrātu.

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir dažu cukuru nepanesamība, pirms Tarceva lietošanas sazinieties ar ārstu.

3. Kā lietot Tarceva

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Tablete jālieto vismaz vienu stundu pirms vai divas stundas pēc ēšanas.

Parastā deva ir viena Tarceva 150 mg tablete katru dienu, ja Jums ir nesīkšūnu plaušu vēzis.

Parastā deva ir viena Tarceva 100 mg tablete katru dienu, ja Jums ir metastazējošs aizkuņģa dziedzera vēzis. Tarceva lieto kombinācijā ar gemcitabīna terapiju.

Ārsts var Jums pielāgot devu ik pa 50 mg. Dažādām dozēšanas shēmām Tarceva ir pieejams pa 25 mg, 100 mg vai 150 mg.

Ja esat lietojis Tarceva vairāk nekā noteikts

Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Jums var pastiprināti attīstīties blakusparādības, un ārsts var pārtraukt ārstēšanu.

Ja esat aizmirsis lietot Tarceva

Ja neesat lietojis vienu vai vairākas Tarceva devas, pēc iespējas ātrāk sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās devas.

Ja pārtraucat lietot Tarceva

Svarīgi ir turpināt Tarceva lietošanu katru dienu tik ilgi, cik ārsts Jums ir parakstījis.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums ir kāda no turpmāk minētajām blakusparādībām, pēc iespējas drīzāk sazinieties ar savu ārstu. Dažos gadījumos ārstam var būt jāsamazina Jūsu Tarceva deva vai jāpārtrauc ārstēšana:

- caureja un vemšana (ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem). Nepārejoša un smaga caureja var izraisīt zemu kālija jonu koncentrāciju asinīs un nieru darbības traucējumus, īpaši tad, ja Jūs vienlaikus saņemat citus ķīmijterapeitiskos līdzekļus. Ja Jums ir smagāka vai nepārejoša caureja, **nekavējoties sazinieties ar savu ārstu**, jo ārstam Jūs var būt jāārstē slimnīcā;

- konjunktivīta/keratokonjunktivīta (ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) un keratīta (bieži: var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem) izraisīts acu kairinājums;
- plaušu kairinājuma forma, ko sauc par intersticiālu plaušu slimību (retāk eiropiešiem, biežāk japāņu pacientiem: var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem Eiropā un ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem Japānā). Šī slimība var būt saistīta arī ar Jūsu slimības dabīgo attīstību, un dažos gadījumos tā var beigties ar nāvi. Ja Jums attīstās tādi simptomi kā pēkšņi apgrūtināta elpošana kopā ar klepu vai drudzi, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, jo Jums var būt šī slimība. Ārsts var pieņemt lēmumu pilnīgi pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Tarceva;
- novērotas perforācijas kuņģa – zarnu traktā (retāk: var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem). Ja Jums ir stipras sāpes vēderā, pastāstiet par to savam ārstam. Arī tad, ja Jums agrāk ir bijušas peptiskas čūlas vai divertikulīts, pastāstiet par to savam ārstam, jo tas var paaugstināt šo risku;
- retos gadījumos (reti: var skart ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem) novērota aknu mazspēja. Ja Jūsu asins analīžu rezultāti uzrādīs smagas aknu darbības izmaiņas, ārstam var būt jāpārtrauc Jūsu ārstēšana ar Tarceva.

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- izsitumi, kas var parādīties vai pastiprināties saules staru iedarbībai pakļautajās ādas zonās. Ja esat pakļauts saules staru iedarbībai, var būt ieteicams valkāt aizsargājošu apģērbu vai izmantot aizsargkrēmu (piemēram, ar minerālvielām);
- infekcijas;
- ēstgribas zudums, ķermeņa masas samazināšanās;
- depresija;
- galvassāpes, ādas jutības izmaiņas vai ekstremitāšu nejutīgums;
- apgrūtināta elpošana, klepus;
- slikta dūša;
- mutes kairinājums;
- sāpes vēderā, gremošanas traucējumi un gāzu uzkrāšanās;
- aknu darbību raksturojošo asins analīžu rezultātu novirzes;
- nieze, ādas sausums un matu izkrišana;
- noguruma sajūta, drudzis, drebuļi.

Biežas blakusparādības (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- deguna asiņošana;
- kuņģa vai zarnu asiņošana;
- iekaisīgas reakcijas ap nagiem;
- matu maisiņu infekcija;
- pinnes;
- ādas plīsumi (ādas plaisāšana);
- pavājināta nieru darbība (lietojot neapstiprinātām indikācijām kombinācijā ar ķīmijterapiju).

Retākas blakusparādības (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- skropstu izmaiņas;
- pārmērīga ķermeņa un sejas apmatojuma augšana pēc vīrišķā tipa;
- uzacu izmaiņas;
- nagu trauslums un atdalīšanās.

Retas blakusparādības (var skart ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem):

- apsārtušas vai sāpīgas delnas vai pēdu apakšējās virsmas (palmārs/plantārs eritrodizestēzijas sindroms)

Ļoti retas blakusparādības (var skart ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem):

- radzenes perforācijas vai čūlošanas gadījumi;
- ļoti izteikta pūslīšu veidošanās uz ādas vai ādas lobīšanās (norāda uz iespējamu Stīvensa – Džonsona sindromu);
- acs krāsainās daļas iekaisums.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Tarceva

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz plāksnītes pēc „EXP” un uz kastītes pēc “ Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tarceva satur

- Tarceva **aktīvā viela** ir erlotinibs. Katra apvalkotā tablete satur 25 mg, 100 mg vai 150 mg erlotiniba (erlotiniba hidrohlorīda veidā) atkarībā no stipruma.
- **Citas sastāvdaļas ir:**
Tabletes kodols: laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, A tipa nātrija cietes glikolāts, nātrija laurilsulfāts, magnija stearāts (par laktozes monohidrātu skatīt arī 2. punktā).
Tabletes apvalks: hipromeloze, hidroksipropilceluloze, titāna dioksīds, makrogols.

Tarceva ārējais izskats un iepakojums:

Tarceva 25 mg ir baltu vai iedzeltenu, apaļu apvalkotu tablešu veidā, kurām vienā pusē ir iegravēts „T 25”; tās ir iepakojumā pa 30 tabletēm.

Tarceva 100 mg ir baltu vai iedzeltenu, apaļu apvalkotu tablešu veidā, kurām vienā pusē ir iegravēts „T 100”; tās ir iepakojumā pa 30 tabletēm.

Tarceva 150 mg ir baltu vai iedzeltenu, apaļu apvalkotu tablešu veidā, kurām vienā pusē ir iegravēts „T 150”; tās ir iepakojumā pa 30 tabletēm.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Vācija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7039831

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.