

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tarceva 25 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg erlotinibu (vo forme erlotiníbumchloridu).

Tarceva 100 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg erlotinibu (vo forme erlotiníbumchloridu).

Tarceva 150 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg erlotinibu (vo forme erlotiníbumchloridu).

Pomocné látky so známym účinkom

Tarceva 25 mg filmom obalené tablety
Každá 25 mg filmom obalená tableta obsahuje 27,43 mg monohydrátu laktózy.

Tarceva 100 mg filmom obalené tablety
Každá 100 mg filmom obalená tableta obsahuje 69,21 mg monohydrátu laktózy.

Tarceva 150 mg filmom obalené tablety
Každá 150 mg filmom obalená tableta obsahuje 103,82 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Tarceva 25 mg filmom obalené tablety
Biele až žltkasté, okrúhle, bikonvexné tablety s vyrytým 'T 25' na jednej strane.

Tarceva 100 mg filmom obalené tablety
Biele až žltkasté, okrúhle, bikonvexné tablety s vyrytým 'T 100' na jednej strane.

Tarceva 150 mg filmom obalené tablety
Biele až žltkasté, okrúhle, bikonvexné tablety s vyrytým 'T 150' na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC)

Tarceva je indikovaná v prvej línii liečby pacientom s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) s aktivujúcimi mutáciami EGFR.

Tarceva je tiež indikovaná na udržiavaciu liečbu pacientom s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) s aktivujúcimi mutáciami EGFR a stabilizovaným ochorením, po predchádzajúcom cykle prvej línie chemoterapie.

Tarceva je indikovaná tiež na liečbu pacientom s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC po zlyhaní najmenej jedného predchádzajúceho režimu chemoterapie. U pacientov s nádormi bez aktívujúcich mutácií EGFR je Tarceva indikovaná v prípade, ak nie sú iné možnosti liečby považované za vhodné.

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

U pacientov s karcinómami negatívnymi na receptor epidermálneho rastového faktora (EGFR)-IHC sa neprejavil žiadny prínos na prežívanie ani iný klinicky významný účinok liečby (pozri časť 5.1).

Karcinóm pankreasu

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

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Pacienti s nemalobunkovým karcinómom pľúc

Vyšetrenie EGFR mutácie sa má vykonať v súlade so schválenými indikáciami (pozri časť 4.1).

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

Pacienti s karcinómom pankreasu

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

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

Ak je nevyhnutné upraviť dávkovanie, dávka sa má znižovať po 50 mg (pozri časť 4.4).

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

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

Porucha funkcie pečene

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

Porucha funkcie obličiek

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

Pediatriká populácia

Bezpečnosť a účinnosť erlotinibu v schválených indikáciách nebola stanovená u pacientov vo veku do 18 rokov. Pediatrickým pacientom sa neodporúča podávať Tarcevu.

Fajčiari

Dokázalo sa, že fajčenie cigariet znižuje expozíciu erlotinibu o 50-60 %. Maximálne tolerovaná dávka Tarcevy u pacientov s NSCLC, ktorí v súčasnej dobe fajčia cigarety bola 300 mg. U pacientov, ktorí pokračovali vo fajčení cigariet v druhej línii liečby po zlyhaní chemoterapie, neprekázala dávka 300 mg vyššiu účinnosť oproti dávke 150 mg. Bezpečnostné údaje boli porovnateľné medzi dávkami 300 mg a 150 mg; avšak u pacientov, ktorí dostávali vyššiu dávku erlotinibu, došlo k početnému zvýšeniu výskytu vyrážky, intersticiálnej choroby pľúc a hnačky. Preto sa má fajčiarom, ktorí v súčasnej dobe fajčia odporučiť, aby prestali fajčiť (pozri časti 4.4, 4.5, 5.1 a 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na erlotinib alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hodnotenie stavu mutácie EGFR

Pri zvažovaní podávania Tarcevy v prvej línii liečby alebo na udržiavaciu liečbu pacientom s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC je dôležité, aby bol u pacienta stanovený stav mutácie EGFR.

Na stanovenie stavu mutácie EGFR sa má použiť validovaný, robustný a spoľahlivý test s vysokou senzitivitou a vopred špecikovaným prahom pozitivity, pomocou vyšetrenia nádorovej DNA buď z odobranej vzorky tkaniva alebo z voľnej cirkulujúcej DNA (cfDNA) získanej zo vzorky krvnej plazmy, podľa zaužívaných lokálnych medicínskych postupov.

Pokiaľ sa použije na vyšetrenie cfDNA test z krvnej plazmy a výsledok aktivovaných mutácií bude negatívny, vykonajte vyšetrenie z tkaniva z akejkoľvek časti z dôvodu možných falošne negatívnych výsledkov vyšetrenia z krvnej plazmy.

Fajčiari

Súčasným fajčiarom sa má odporúčať, aby prestali fajčiť, pretože plazmatické koncentrácie erlotinibu u fajčiarov sú v porovnaní s nefajčiarmi znížené. Stupeň zníženia je pravdepodobne klinicky významný (pozri časti 4.2, 4.5, 5.1 a 5.2).

Intersticiálna choroba pľúc

U pacientov, ktorí dostávali Tarcevu na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC), karcinómu pankreasu alebo iných pokročilých solidných karcinómov boli hlásené prípady podobné intersticiálnej chorobe pľúc (ILD), vrátane smrteľných prípadov. V pivotnej štúdií BR.21 u NSCLC bol výskyt ILD (0,8 %) rovnaký v oboch skupinách, v tej, ktorá dostávala placebo, ako aj v skupine, ktorá dostávala Tarcevu. Pri metaanalýzach NSCLC v randomizovaných kontrolných klinických štúdiách (s výnimkou štúdií fázy I a fázy II s jedným ramenom liečby, vzhľadom na chýbajúcu kontrolnú skupinu) bol výskyt prípadov podobných ILD u pacientov liečených Tarcevou 0,9 %, v porovnaní s 0,4 % u pacientov v kontrolných ramenách. V štúdií karcinómu pankreasu v kombinácii s gemcitabínom bola incidencia prípadov podobných ILD 2,5 % v skupine liečenej s Tarcevou plus gemcitabín oproti 0,4 % v skupine s placebom plus gemcitabín. Hlásené diagnózy u pacientov, u ktorých bolo podozrenie na prípady podobné ILD, zahŕňali pneumonitídu, radiačnú pneumonitídu, hypersenzitívnu pneumonitídu, intersticiálnu pneumóniu, intersticiálnu pľúcnu chorobu, obliteračnú bronchiolitídu, pľúcnu fibrózu, syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS), alveolitída a pľúcne infiltráty. Symptómy sa objavili o niekoľko dní až niekoľko mesiacov po začatí liečby Tarcevou. Časté boli mätúce alebo prispievajúce faktory ako napríklad súčasná alebo predchádzajúca chemoterapia, predchádzajúca rádioterapia, predchádzajúce ochorenie parenchýmu pľúc, metastatické

ochorenie pľúc alebo pľúcne infekcie. Vyšší výskyt ILD (približne 5% s úmrtnosťou 1,5%) bol pozorovaný u pacientov v štúdiách uskutočnených v Japonsku.

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

Hnačka, dehydratácia, elektrolytová nerovnováha a porucha funkcie obličiek

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

Hepatotoxicita

Počas užívania Tarcevy boli hlásené závažné prípady poškodenia pečene vyvolaného liekom (DILI, drug induced liver injury) vrátane hepatitídy, akútnej hepatitídy a zlyhania pečene (vrátane smrteľného). Medzi rizikové faktory môžu patriť predtým existujúce ochorenie pečene alebo súbežná hepatotoxická liečba. Počas liečby Tarcevou sa odporúča pravidelné vyšetovanie pečenejších testov. Zvýšená frekvencia monitorovania funkcie pečene má byť u pacientov s predtým existujúcou poruchou funkcie pečene alebo obštrukciou žlčových ciest. U pacientov s príznakmi naznačujúcimi poškodenie pečene, sa má vykonať rýchle klinické vyšetrenie a funkčné pečenejšie testy. Pri závažných zmenách pečenejších funkcií sa má podávanie Tarcevy prerušiť (pozri časť 4.8). Neodporúča sa podávať Tarcevu pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene.

Gastrointestinálna perforácia

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

Pľuzgierie a exfoliatívne postihnutie kože

Zaznamenané boli kožné ochorenia s tvorbou pľuzgierov a exfoliáciami, vrátane veľmi zriedkavých prípadov pripomínajúcich Stevensov-Johnsonov syndróm/toxickú epidermálnu nekrolýzu, ktorá v niektorých prípadoch bola smrteľná (pozri časť 4.8). Ak sa u pacienta objaví vážne pľuzgierovité alebo exfoliatívne postihnutie kože, liečba Tarcevou sa má prerušiť alebo ukončiť. Pacienti s pľuzgierovitými a exfoliatívnymi kožnými ochoreniami sa majú vyšetriť na kožné infekcie a majú sa liečiť v súlade so štandardnými terapeutickými postupmi.

Poruchy oka

Pacientov so známami a príznakmi pripomínajúcimi keratitídu, ako akútnu alebo zhoršujúcu sa: zápal oka, slzenie, citlivosť na svetlo, rozmazané videnie, bolesť očí a / alebo sčervenané oči, treba bezodkladne poslať oftalmológovi. Ak sa diagnóza keratitídy potvrdí, liečba Tarcevou sa má prerušiť alebo ukončiť. Ak je keratitída diagnostikovaná, má sa starostlivo zvážiť úžitok a riziká pokračovania

liečby. Tarceva sa má používať s opatrnosťou u pacientov s anamnézou keratitídy, keratitídou s tvorbou vredov alebo závažného ochorenia „suché oko“. Používanie kontaktných šošoviek je tiež rizikovým faktorom pre vznik keratitídy a tvorbu vredov. Počas užívania Tarcevy boli zaznamenané veľmi zriedkavé prípady perforácie alebo ulcerácie rohovky (pozri časť 4.8).

Interakcie s inými liekmi

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

Iné formy interakcií

Erlotinib má zníženú rozpustnosť pri pH vyššom ako 5. Lieky, ktoré menia pH v hornej časti gastrointestinálneho traktu (GIT), ako napríklad inhibítory protónovej pumpy, antagonisti H₂ a antacidá, môžu meniť rozpustnosť erlotinibu a tak jeho biologickú dostupnosť. Zvyšovanie dávky Tarcevy pri súbežnom podávaní s takýmito látkami pravdepodobne nevykompenzuje toto zníženie expozície. Erlotinib sa nemá podávať v kombinácii s inhibítormi protónovej pumpy. Účinky súbežného podávania erlotinibu s antagonistami H₂ a antacidami nie sú známe; pravdepodobné je však zníženie biologickej dostupnosti. Preto sa nemajú používať tieto kombinácie (pozri časť 4.5). Ak je potrebná liečba antacidami počas liečby Tarcevou, majú sa podať najmenej 4 hodiny pred alebo 2 hodiny po dennej dávke Tarcevy.

Pomocné látky so známym účinkom

Tablety obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Erlotinib a iné CYP látky

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

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

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

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

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

U ľudí sa erlotinib metabolizuje v pečeni pečeňovými cytochrómami, hlavne CYP3A4 a v menšej miere CYP1A2. K metabolickému klírens erlotinibu teoreticky tiež prispieva mimopečenný

metabolizmus pomocou CYP3A4 v čreve, CYP1A1 v pľúcach a CYP1B1 v nádorovom tkanive. Potenciálne interakcie sa môžu vyskytnúť s aktívnymi látkami, ktoré sú metabolizované týmito enzýmami alebo sú ich inhibítormi alebo induktormi.

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

Silné induktory aktivity CYP3A4 zvyšujú metabolizáciu erlotinibu a významne znižujú koncentrácie erlotinibu v plazme. V klinickej štúdii súbežné užívanie erlotinibu s rifampicínom (600 mg perorálne jedenkrát denne počas 7 dní), silným induktorom CYP3A4, viedlo k 69 % poklesu mediánu AUC erlotinibu. Pri súbežnom podaní rifampicínu a jednorazovej 450 mg dávky Tarcevy bola priemerná expozícia (AUC) erlotinibu 57,5 % hodnoty nameranej po jednorazovom podaní 150 mg Tarcevy bez súbežného podania rifampicínu. Tarceva sa preto nemá podávať súbežne s induktormi CYP3A4. U pacientov, ktorí potrebujú súbežnú liečbu Tarcevou a silným induktorom CYP3A4, ako je napríklad rifampicín, sa má zvážiť zvýšenie dávky na 300 mg, pokiaľ sa pozorne monitoruje bezpečnosť (vrátane sledovania renálnych a pečňových funkcií a hladín elektrolytov v sére). Ak je dávka dobre tolerovaná viac ako 2 týždne, môže sa uvažovať o ďalšom zvýšení dávky na 450 mg pri dôkladnom monitorovaní bezpečnosti. Znížená expozícia sa môže vyskytnúť aj v prípade ďalších induktorov, napr. fenytoínu, karbamazepínu, barbiturátov alebo v prípade ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*). Keď sa tieto lieky kombinujú s erlotinibom, treba postupovať so zvýšenou opatrnosťou. Ak je možné, má sa zvážiť alternatívna liečba bez použitia silného induktora aktivity CYP3A4.

Erlotinib a kumarínové antikoagulantia

U pacientov užívajúcich Tarcevu boli hlásené interakcie s kumarínovými antikoagulantiami, vrátane warfarínu vedúce k zvýšeniu hodnoty INR (medzinárodný normalizačný index) a krvácaným stavom, ktoré boli v niektorých prípadoch smrteľné. U pacientov, ktorí užívajú kumarínové deriváty, sa majú pravidelne sledovať zmeny protrombínového času alebo INR.

Erlotinib a statíny

Kombinovaná liečba Tarcevy so statínom môže zvýšiť potenciál pre statínom indukovanú myopatiu, vrátane rabdomyolýzy, ktorá bola zriedkavo pozorovaná.

Erlotinib a fajčiari

Výsledky farmakokinetickej interakčnej štúdie ukazujú významné zníženie AUC_{inf} 2,8-krát, C_{max} 1,5-krát a plazmatickej koncentrácie 9-krát za 24 hodín po podaní Tarcevy fajčiarom v porovnaní s nefajčiarimi. Preto sa má pacientom, ktorí stále fajčia, odporučiť, aby prestali fajčiť už pred začiatkom liečby s Tarcevou, pretože inak môžu byť plazmatické koncentrácie znížené. Na základe údajov zo štúdie CURRENTS sa nepozoroval žiadny prínos vyššej dávky 300 mg erlotinibu v porovnaní s odporúčanou dávkou 150 mg u aktívnych fajčiarov. Bezpečnostné údaje boli porovnateľné medzi dávkami 300 mg a 150 mg; avšak u pacientov, ktorí dostávali vyššiu dávku erlotinibu, došlo k početnému zvýšeniu výskytu vyrážky, intersticiálnej choroby pľúc a hnačky (pozri časti 4.2, 4.4, 5.1 a 5.2).

Erlotinib a inhibítory P-glykoproteínu

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

Erlotinib a lieky, ktoré menia pH

Erlotinib má zníženú rozpustnosť pri pH vyššom ako 5. Lieky, ktoré menia pH v hornej časti gastrointestinálneho traktu (GI) môžu meniť rozpustnosť erlotinibu a tak jeho biologickú dostupnosť.

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

Erlotinib a gemcitabín

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

Erlotinib a karboplatina/paklitaxel

Erlotinib zvyšuje koncentráciu platiny. V klinickej štúdií viedlo súbežné podávanie erlotinibu, karboplatiny a paklitaxelu ku zvýšeniu celkového AUC₀₋₄₈ platiny o 10,6 %. I keď je rozdiel štatisticky významný, jeho veľkosť sa nepovažuje za klinicky významnú. V klinickej praxi sa však môžu vyskytovať ďalšie faktory, ktoré by mohli viesť k zvýšenej expozícii karboplatiny, ako je napríklad poškodenie obličiek. Významné účinky karboplatiny a paklitaxelu na farmakokinetiku erlotinibu sa nepozorovali.

Erlotinib a kapecitabín

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

Erlotinib a inhibítory proteazómu

Vzhľadom na mechanizmus účinku, sa môže očakávať, že inhibítory proteazómu, vrátane bortezomibu, budú ovplyvňovať účinok inhibítorov EGFR, vrátane erlotinibu. Takéto ovplyvnenie je podporené obmedzeným množstvom klinických údajov a predklinickými štúdiami degradácie EGFR prostredníctvom proteazómu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o užívaní erlotinibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadnu teratogenitu alebo abnormálny priebeh pôrodu. Avšak nepriaznivý účinok na graviditu sa nedá vylúčiť, keďže štúdie na potkanoch a králikoch preukázali zvýšenú embryu/fetálnu úmrtnosť (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Ženy v plodnom veku

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

Dojčenie

Nie je známe, či sa erlotinib vylučuje do materského mlieka. Neboli vykonané žiadne štúdie, ktoré by hodnotili vplyv Tarcevy na tvorbu mlieka alebo na jej prítomnosť v materskom mlieku. Vzhľadom na to, že riziko poškodenia dojčeného dieťaťa nie je známe, má sa matkám odporúčať, aby počas liečby Tarcevou a počas nasledujúcich minimálne 2 týždňov od jej poslednej dávky nedojčili.

Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali poškodenie fertility. Avšak nepriaznivý účinok na graviditu sa nedá vylúčiť, keďže štúdie na potkanoch a králikoch preukázali účinok na reprodukčné parametre (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí nie je známe.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Hodnotenie bezpečnosti Tarcevy vychádza z údajov zozbieraných od viac ako 1500 pacientov liečených Tarcevou v monoterapii, minimálne jednou dávkou 150 mg a od viac ako 300 pacientov, ktorí dostávali Tarcevu v kombinácii s gemcitabínom, v dávke 100 mg alebo 150 mg.

Nemalobunkový karcinóm pľúc (Tarceva podávaná v monoterapii)

Prvá línia liečby pacientov s EGFR mutáciami

V otvorenej, randomizovanej štúdií III. fázy ML20650 vykonanej u 154 pacientov bola bezpečnosť Tarcevy v prvej línii liečby pacientov s NSCLC s aktivujúcimi mutáciami EGFR hodnotená u 75 pacientov.

Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami (ADRs) u pacientov liečených Tarcevou v štúdií ML20650 boli vyrážka a hnačka, najčastejšie sa vyskytoval stupeň závažnosti 1/2, bez nutnosti lekárskeho zásahu. Úplné informácie o stupni a výskyte vyrážky a hnačky vo všetkých klinických štúdiách sú dostupné nižšie v časti „Popis vybraných nežiaducich reakcií“.

Udržiavacia liečba

V ďalších dvoch dvojito zaslepených, randomizovaných, placebom kontrolovaných štúdiách III. fázy BO18192 (SATURN) a BO25460 (IUNO) sa Tarceva podávala ako udržiavacia terapia po prvej línii chemoterapie. Tieto štúdie sa uskutočnili celkovo u 1 532 pacientov s pokročilým, recidivujúcim alebo metastatickým NSCLC po štandardnej chemoterapii na báze platiny v prvej línii.

Najčastejšie ADRs pozorované u pacientov liečených Tarcevou v štúdiách BO18192 a BO25460 boli vyrážka a hnačka.

Druhá a ďalšie línie liečby

V randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií (BR.21; Tarceva sa podávala v druhej línii liečby), najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie (ADRs) boli vyrážka a hnačka. Väčšina týchto reakcií mala stupeň závažnosti 1/2 a nevyžadovala lekársky zásah. Medián času do výskytu vyrážky bol 8 dní a medián času do výskytu hnačky bol 12 dní.

Karcinóm pankreasu (Tarceva podávaná súbežne s gemcitabínom):

Najčastejšie nežiaduce reakcie v pivotnej štúdií PA.3 u pacientov s karcinómom pankreasu, ktorí dostávali Tarcevu 100 mg plus gemcitabín boli únava, vyrážka a hnačka. Medián času do výskytu vyrážky bol 10 dní a do výskytu hnačky 15 dní.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Výskyt ADRs z klinických skúšaní s Tarcevou a po uvedení lieku na trh, keď sa Tarceva podávala samostatne alebo v kombinácii s chemoterapiou je zhrnutý v tabuľke 1. Nežiaduce reakcie sú usporiadané podľa triedy orgánových systémov MedDRA. Zodpovedajúce frekvencie výskytu pre každú nežiaducu reakciu vychádzajú z nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín podľa frekvencie výskytu sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Súhrn nežiaducich reakcií (ADR) z klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh podľa kategórií frekvencií výskytu:

Infekcie a nákazy	
<i>Veľmi časté</i>	infekcia*
Poruchy metabolizmu a výživy	
<i>Veľmi časté</i>	anorexia, pokles telesnej hmotnosti
Psychické poruchy	
<i>Veľmi časté</i>	depresia
Poruchy nervového systému	
<i>Veľmi časté</i>	neuropatia, bolesť hlavy
Poruchy oka	
<i>Veľmi časté</i>	suchá keratokonjunktivitída
<i>Časté</i>	keratitída, konjunktivitída
<i>Menej časté</i>	zmeny mihalníc*
<i>Veľmi zriedkavé</i>	korneálne perforácie, korneálne ulcerácie, uveitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
<i>Veľmi časté</i>	dyspnoe, kašeľ
<i>Časté</i>	epistaxa
<i>Menej časté</i>	intersticiálna pľúcna choroba*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
<i>Veľmi časté</i>	hnačka*, nauzea, vracanie, stomatitída, abdominálna bolesť, dyspepsia, plynatosť
<i>Časté</i>	gastrointestinálne krvácanie*
<i>Menej časté</i>	gastrointestinálne perforácie*
<i>Zriedkavé</i>	pneumatóza čriev
Poruchy pečene a žľových ciest	
<i>Veľmi časté</i>	neobvyklé funkčné pečeňové testy*
<i>Zriedkavé</i>	zlyhanie pečene*, hepatitída
<i>Neznáme (z dostupných údajov)</i>	akútna hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
<i>Veľmi časté</i>	vyrážka*, pruritus
<i>Časté</i>	alopécia, suchá koža, paronychia, folikulitída, akné/akneiformná dermatitída, kožné trhliny
<i>Menej časté</i>	hirsutizmus, zmeny obočia, lámavosť a strata nechtov, mierne kožné reakcie ako hyperpigmentácia
<i>Zriedkavé</i>	syndróm palmoplantárnej erytrodysestézie
<i>Veľmi zriedkavé</i>	Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza*
Poruchy obličiek a močových ciest	
<i>Časté</i>	renálna insuficiencia
<i>Menej časté</i>	nefritída, proteinúria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
<i>Veľmi časté</i>	únava, pyrexia, stuhnutosť

*Ďalšie podrobnosti nájdete nižšie v časti „Popis vybraných nežiaducich reakcií“.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Vyrážka

Vyrážka zahŕňa akneiformnú dermatitídu. Vo všeobecnosti sa vyrážka prejavuje ako mierna alebo stredne závažná erytematózna a papulopustulózná vyrážka, ktorá sa môže objaviť alebo zhoršiť na miestach vystavených slnku. Pacientom, ktorí sú vystavení slnku, sa môže odporučiť ochranný odev a/alebo používanie krémov na opaľovanie (napríklad s obsahom minerálov).

Hnačka

Hnačka môže viesť k dehydratácii, hypokaliémii a zlyhaniu obličiek. Vrátane úmrtí (pozri časť 4.4).

Tabuľka 2: Súhrn výskytu a stupňa vyrážky a hnačky pozorovaných v každej klinickej štúdií

Štúdia	Indikácia	Vyrážka (%)					Hnačka (%)				
		Stupeň			Prijaté opatrenie		Stupeň			Prijaté opatrenie	
		Akýkoľvek	3	4	Ukonč ¹	Úpr ²	Akýkoľvek	3	4	Ukonč ¹	Úpr ²
ML20650	NSCLC	80	9	0	1	11	57	4	0	1	7
BO18192	NSCLC	49,2	6,0	0	1	8,3	20,3	1,8	0	<1	3
BO25460	NSCLC	39,4	5,0	0	0	5,6	24,2	2,5	0	0	2,8
BR.21	NSCLC	75	9		1	6	54	6		1	1
PA.3	Karcinóm pankreasu	-	5		1	2	-	5		1	2

¹ Ukončenie liečby

² Úprava dávky

Infekcia

Môže ísť o závažné infekcie s neutropéniou alebo bez nej, vrátane pneumónie, sepsy a celulitídy.

Zmeny mihalníc

Zmeny zahŕňajú zarastajúce mihalnice, nadmerný rast a hustnutie mihalníc.

Intersticiálna pľúcna choroba (ILD)

ILD vrátane úmrtí u pacientov dostávajúcich Tarcevu na liečbu NSCLC alebo iných pokročilých solídnych nádorov (pozri časť 4.4). Vyšší výskyt bol pozorovaný u pacientov v Japonsku (pozri časť 4.4).

Gastrointestinálne (GI) krvácanie

GI krvácanie vrátane úmrtí (pozri časť 4.4). V klinických štúdiách boli niektoré prípady spojené so súbežným podávaním warfarínu a niektoré so súbežným podávaním NSAID (pozri časť 4.5). Gastrointestinálne perforácie taktiež zahŕňajú úmrtia (pozri časť 4.4).

Neobvyklé funkčné pečeňové testy

Abnormality vrátane zvýšených hladín aminotransferázy [ALT], aspartátaminotransferázy [AST] a bilirubínu. Prípady boli prevažne mierne až stredne závažné, vyskytovali sa prechodne alebo v súvislosti s metastázami do pečene.

Zlyhanie pečene

Vrátane úmrtí. Rizikové faktory môžu zahŕňať predtým existujúce ochorenie pečene alebo súbežnú hepatotoxickú liečbu (pozri časť 4.4).

Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza

Vrátane úmrtí (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Jednotlivé perorálne dávky Tarcevy do 1000 mg erlotinibu u zdravých jedincov a do 1600 mg u pacientov s rakovinou boli tolerované. Opakované dávky 200 mg dvakrát denne u zdravých jedincov boli zle tolerované už po niekoľkých dňoch podávania. Na základe údajov z týchto štúdií sa môžu pri vyššej dávke, ako je odporúčaná dávka, vyskytnúť závažné nežiaduce reakcie, napríklad hnačka, vyrážky a prípadne zvýšenie aktivity pečeneých aminotransferáz.

Liečba

Pri podozrení na predávkovanie sa má Tarceva prestať užívať a má sa začať symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastická látka, inhibítor proteín kinázy, ATC kód: L01EB02

Mechanizmus účinku

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

EGFR mutácie môžu viesť ku konštitučnej aktivácii antiapoptotickej a proliferáčnej signálnej dráhy. Vplyv účinnosti erlotinibu na blokádu signalizácie mediovanej EGFR u týchto nádorov, s prítomnou mutáciou EGFR, je spôsobený tesnou väzbou erlotinibu na ATP-väzobné miesto v doméne mutovanej kinázy EGFR. Dôsledkom blokády kaskády signalizácie je zastavená proliferácia buniek a je indukovaná bunková smrť cez intrinzičnú apoptotickú dráhu. Regresia nádorov bola pozorovaná na myšiacich modeloch so zosilnenou expresiou tejto aktivujúcej mutácie EGFR.

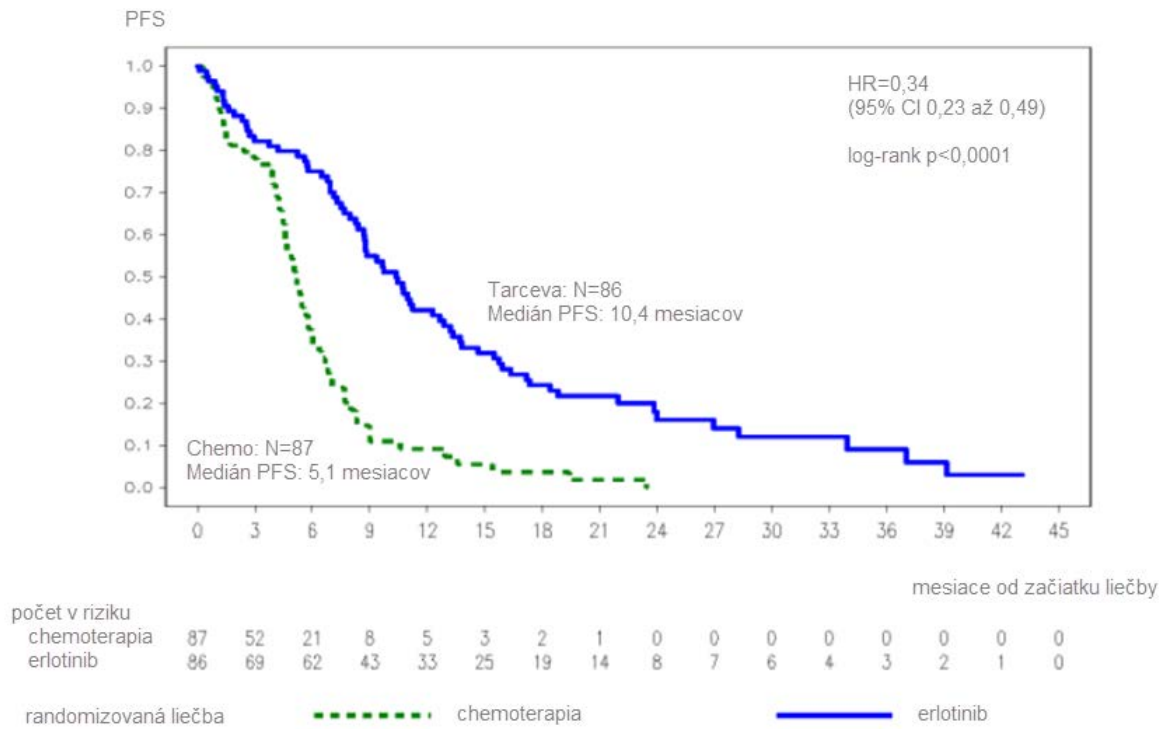
Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečba prvej línie u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) s aktivujúcimi mutáciami EGFR (Tarceva podávaná v monoterapii)

Účinnosť Tarcevy v prvej línii liečby pacientov s NSCLC s aktivujúcimi mutáciami EGFR bola sledovaná v otvorenom randomizovanom klinickom skúšaní fázy III (ML20650, EURTAC). Táto štúdia bola vykonaná u pacientov kaukazského typu s metastatickým alebo lokálne pokročilým NSCLC (štádium IIIB a IV), ktorí predtým nedostali chemoterapiu alebo akúkoľvek systémovú protinádorovú terapiu na svoje pokročilé štádium choroby a ktorí mali mutácie EGFR v oblasti tyrozín kinázy (delécia exónu 19 alebo mutácia exónu 21). Pacienti boli randomizovaní 1:1 na podávanie Tarcevy 150 mg alebo dvojkombinácie chemoterapie na báze platiny.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bolo skúšajúcim hodnotené prežívanie bez progresie ochorenia (PFS). Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 3.

Obrázok 1. Kaplan-Meierova krivka skúšajúcim hodnotený PFS v klinickom skúšaní ML20650 (EURTAC) (dátum ukončenia zhromažďovania údajov: apríl 2012)



Tabuľka 3: Výsledky účinnosti Tarcevy oproti chemoterapii v klinickom skúšaní ML20650 (EURTAC)

		Tarceva	Chemoterapia	Hazard Ratio (95% IS)	p-hodnota
Plánovaná predbežná analýza (35% zrelosť OS) (n=153) Dátum ukončenia zhromažďovania údajov: august 2010		n=77	n=76		
	Primárny cieľový ukazovateľ: prežívanie bez progresie (PFS, medián v mesiacoch)* Hodnotenie skúšajúcim **	9,4	5,2	0,42 [0,27-0,64]	p<0,0001
	Nezávislé posúdenie**	10,4	5,4	0,47 [0,27-0,78]	p=0,003
	Najlepší celkový počet odpovedí (CR/PR)	54,5%	10,5%		p<0,0001
	Celkové prežívanie (OS) (mesiace)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p=0,4170
Exploratívna analýza (40% zrelosť OS) (n=173) Dátum ukončenia zhromažďovania údajov: január 2011		n=86	n=87		
	PFS (medián v mesiacoch), Hodnotenie skúšajúcim	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p<0,0001
	Najlepší celkový počet odpovedí (CR/PR)	58,1%	14,9%		p<0,0001
	OS (mesiace)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p=0,8702
Aktualizovaná analýza (62% zrelosť OS) (n=173) Dátum ukončenia zhromažďovania údajov: apríl 2012		n=86	n=87		
	PFS (medián v mesiacoch)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p<0,0001
	OS*** (mesiace)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p=0,7149

CR=kompletná odpoveď; PR=parciálna odpoveď

* Pozorovalo sa 58% zníženie rizika progresie ochorenia alebo úmrtia

** Pomer celkovej zhody medzi hodnotením skúšajúcim a nezávislým posúdením bol 70%

*** Vysoký crossover bol pozorovaný u 82 % pacientov v skupine s chemoterapiou, ktorí následne dostávali liečbu inhibítorom tyrozínkinázy EGFR a 2 z týchto pacientov mali následne Tarcevu.

Udržiavacia liečba NSCLC po prvej línii chemoterapie (Tarceva podávaná v monoterapii)

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

V tejto štúdií sa v celkovej sledovanej populácii pacientov preukázal prínos v primárnom sledovanom parametre PFS (HR= 0,71 p< 0,0001) a v sekundárnom parametre OS (HR= 0,81 p=0,0088). Napriek tomu bol najväčší prínos pozorovaný v preddefinovaných exploratívnych analýzách u pacientov s aktivovanými mutáciami EGFR (n=49), kde sa preukázal podstatný prínos PFS (HR=0,10; 95% IS; 0,04 až 0,25; p<0,0001) a pomer rizika (HR) celkového prežívania 0,83 (95% IS; 0,34 až 2,02). 67% pacientov s placebom v podskupine s aktivovanými mutáciami EGFR dostalo druhú alebo ďalšiu líniu liečby s EGFR-TKI.

Štúdia BO25460 (IUNO) sa uskutočnila u 643 pacientov s pokročilým NSCLC, ktorých tumor neobsahoval aktivovanú mutáciu EGFR (delécia exónu 19 alebo mutácia L858R na exóne 21), a u ktorých nenastala progresia ochorenia po 4 cykloch chemoterapie na báze platiny.

Cieľom štúdie bolo porovnať celkové prežívanie v prvej línii udrživacej liečby s erlotinibom voči erlotinibu podávanému v čase progresie ochorenia. Štúdia nedosiahla svoj primárny cieľ. OS pri Tarceve v prvej línii udrživacej liečby nebolo vyššie ako pri Tarceve v druhej línii liečby u pacientov, ktorých tumor bol bez mutácií aktivovaných EGFR (HR= 1,02; 95% IS; 0.85 až 1.22; p=0,82). Sekundárny cieľ PFS nepreukázal rozdiel medzi Tarcevou a placebom v udrživacej liečbe (HR=0,94; 95 % IS; 0,80 až 1,11; p=0,48).

Na základe údajov zo štúdie BO25460 (IUNO) sa použitie Tarcevy neodporúča v prvej línii udrživacej liečby u pacientov bez aktivovaných mutácií EGFR.

Liečba NSCLC po zlyhaní najmenej jedného režimu chemoterapie (Tarceva podávaná v monoterapii)

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

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

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

Účinok na celkové prežívanie sa skúmal v rôznych podskupinách pacientov. Účinok Tarcevy na celkové prežívanie bol podobný u pacientov s východiskovým stavom výkonnosti (ECOG) 2-3 (HR = 0,77, 95 % IS 0,6-1,0) alebo 0-1 (HR = 0,73, 95 % IS 0,6-0,9), u mužov (HR = 0,76, 95 % IS 0,6-0,9) alebo žien (HR = 0,80, 95 % IS 0,6-1,1), pacientov mladších ako 65 rokov (HR = 0,75, 95 % IS 0,6-0,9) alebo starších pacientov (HR = 0,79, 95 % IS 0,6-1,0), pacientov s jedným predchádzajúcim režimom (HR = 0,76, 95 % IS 0,6-1,0) alebo s viac ako jedným predchádzajúcim režimom (HR = 0,75, 95 % IS 0,6-1,0), u pacientov kaukazského (HR = 0,79, 95 % IS 0,6-1,0) alebo ázijského etnika (HR = 0,61, 95 % IS 0,4-1,0), u pacientov s adenokarcinómom (HR = 0,71, 95 % IS 0,6-0,9) alebo skvamóznym bunkovým karcinómom (HR = 0,67, 95 % IS 0,5-0,9), ale nie u pacientov s inými histologickými typmi (HR = 1,04, 95 % IS 0,7-1,5), u pacientov s ochorením v štádiu IV pri diagnóze (HR = 0,92, 95 % IS 0,7-1,2) alebo s ochorením v štádiu < IV pri diagnóze (HR = 0,65, 95 % IS 0,5-0,8). Pacienti, ktorí nikdy nefajčili, mali oveľa väčší úžitok z erlotinibu (HR prežitia = 0,42, 95 % IS 0,28-0,64) v porovnaní so súčasnými alebo bývalými fajčiarmi (HR = 0,87, 95 % IS 0,71-1,05). U 45 % pacientov so známou expresiou EGFR boli hodnoty pomeru rizika 0,68 (95 % IS 0,49-0,94) u pacientov s EGFR-pozitívnymi karcinómami a 0,93 (95 % IS 0,63-1,36) u pacientov s EGFR-negatívnymi karcinómami (definované pomocou IHC použitím EGFR pharmDx kitu a definovaním EGFR-negativity menej ako 10 % sfarbených nádorových buniek). U ostatných 55 % pacientov s neznámou expresiou EGFR bola hodnota pomeru rizika 0,77 (95 % IS 0,61-0,98).

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

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

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

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

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

V dvojito zaslepenej, randomizovanej štúdií III. fázy (MO22162 CURRENTS), v ktorej sa porovnávali dve dávky Tarcevy (300 mg voči 150 mg) u súčasných fajčiarov (priemerne 38 balení cigariet ročne) s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC v druhej línii liečby, po zlyhaní predchádzajúcej chemoterapie, neprekázala dávka 300 mg Tarcevy prínos v PFS, v porovnaní s odporúčanou dávkou (7,00 voči 6,86 týždňa v uvedenom poradí).

Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti boli v súlade s primárnym koncovým ukazovateľom a u pacientov liečených erlotinibom 300 mg a 150 mg denne sa nezistil žiadny rozdiel v OS (HR 1,03, 95% IS 0,80 až 1,32). Bezpečnostné údaje boli porovnateľné medzi dávkami 300 mg a 150 mg; avšak u pacientov, ktorí dostávali vyššiu dávku erlotinibu, došlo k početnému zvýšeniu výskytu vyrážky, intersticiálnej choroby pľúc a hnačky. Na základe údajov zo štúdie CURRENTS sa nepozoroval žiadny dôkaz o prínose vyššej dávky erlotinibu 300 mg v porovnaní s odporúčanou dávkou 150 mg u aktívnych fajčiarov.

Pacienti neboli do tejto štúdie zaradovaní podľa stavu EGFR mutácií. Pozri časti 4.2, 4.4 ,4.5 a 5.2.

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

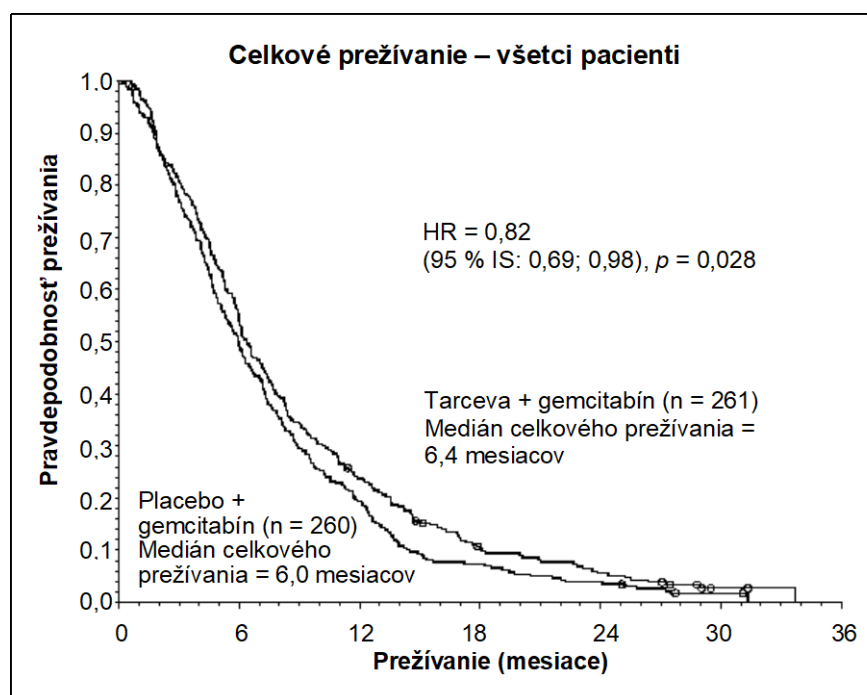
Účinnosť a bezpečnosť Tarcevy v kombinácii s gemcitabínom v prvej línii liečby bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií u pacientov s lokálne pokročilým neresekovateľným alebo metastatickým karcinómom pankreasu. Pacienti boli randomizovaní na užívanie Tarcevy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

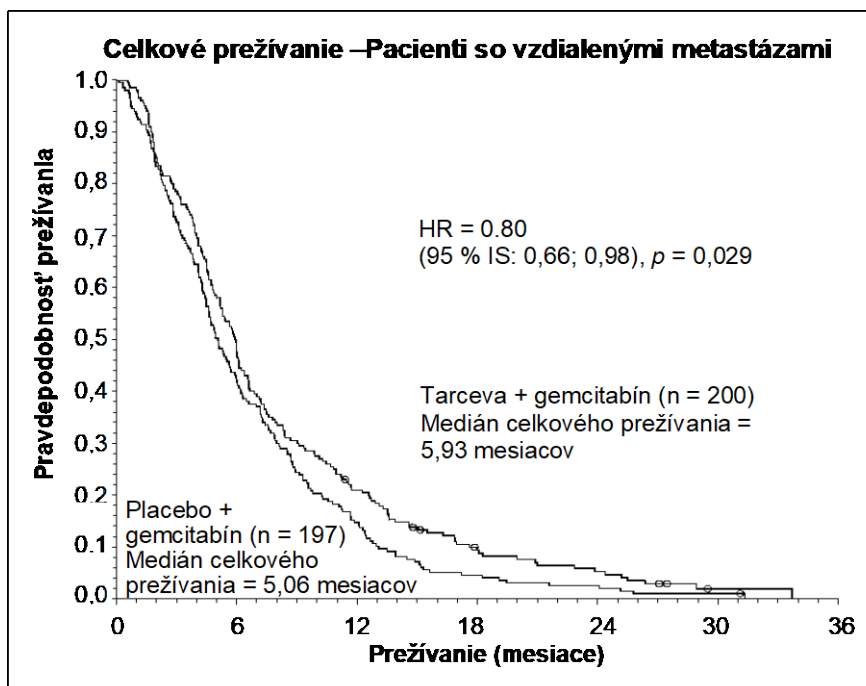
Vstupné demografické údaje a charakteristiky ochorenia pacientov boli podobné medzi obidvoma liečebnými skupinami, Tarceva 100 mg plus gemcitabín alebo placebo plus gemcitabín, okrem mierne väčšieho počtu žien v skupine s erlotinibom/gemcitabínom v porovnaní so skupinou s placebom/gemcitabínom:

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

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

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





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

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

U 90% pacientov, ktoré užívali Tarcevu, sa vyrážka vyvinula počas prvých 44 dní. Medián času do výskytu vyrážky bol 10 dní.

Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre Tarcevu s ohľadom na všetky vekové podskupiny detí a dospelých na schválené indikácie pre nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC) a karcinóm pankreasu (pozri časť 4.2 pre informáciu o pediatrickom použití).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

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

Eliminácia

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

Farmakokinetika u špeciálnych skupín pacientov

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

V pivotnej NSCLC štúdiu fázy III u súčasných fajčiarov dosiahol erlotinib rovnovážny stav hladiny v plazme pri koncentrácii 0,65 $\mu\text{g/ml}$ ($n=16$), ktorá bola približne 2-krát nižšia ako u nefajčiarov alebo u pacientov, ktorí nikdy nefajčili (1,28 $\mu\text{g/ml}$, $n=108$). Tento účinok bol sprevádzaný 24 % zvýšením plazmatického klírens erlotinibu. V štúdiu fázy I, kde sa zvyšovala dávka u pacientov, súčasných nefajčiarov, s NSCLC, farmakokinetické analýzy v rovnovážnom stave ukazovali na dávke úmerné zvýšenie expozície erlotinibu, keď sa dávka Tarcevy zvýšila z 150 mg na maximálne tolerovanú dávku 300 mg. Rovnovážny stav koncentrácie v plazme pri dávke 300 mg u fajčiarov bol v tejto štúdiu 1,22 $\mu\text{g/ml}$ ($n=17$). Pozri časti 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1.

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

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

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

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov sa neuskutočnili žiadne špecifické štúdie.

Starší pacienti

U starších pacientov sa neuskutočnili žiadne špecifické štúdie.

Porucha funkcie pečene

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

Porucha funkcie obličiek

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

V konvenčných štúdiách genotoxicity sa erlotinib vyhodnotil ako negatívny. Dvojročné štúdie s karcinogenity s erlotinibom vykonané u potkanov a myší boli negatívne až do expozícií, ktoré prevyšovali terapeutické expozície u ľudí (až 2-krát vyššie u potkanov a 10-krát vyššie u myší, na základe C_{max} a/alebo AUC).

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza (E460)
karboxymetyľškrob A
laurylsíran sodný
stearan horečnatý (E470b)

Obal tablety

hydroxypropylcelulóza (E463)

oxid titaničitý (E171)

makrogol

hypromelóza (E464)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC blister uzavretý hliníkovou fóliou, obsahujúci 30 tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/05/311/001

EU/1/05/311/002

EU/1/05/311/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. september 2005

Dátum posledného predĺženia registrácie: 2. júl 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KRABIČKA

1. NÁZOV LIEKU

Tarceva 25 mg filmom obalené tablety
erlotinib

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg erlotinibu (vo forme erlotinírbiumchloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

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

Uchovávajújte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/05/311/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

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

tarceva 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

1. NÁZOV LIEKU

Tarceva 25 mg filmom obalené tablety
erlotinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Roche Registration GmbH.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KRABIČKA

1. NÁZOV LIEKU

Tarceva 100 mg filmom obalené tablety
erlotinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg erlotinibu (vo forme erlotiníbumchloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

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

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/05/311/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

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

tarceva 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

1. NÁZOV LIEKU

Tarceva 100 mg filmom obalené tablety
erlotinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Roche Registration GmbH.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KRABIČKA

1. NÁZOV LIEKU

Tarceva 150 mg filmom obalené tablety
erlotinib

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg erlotinibu (vo forme erlotiníbiumchloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

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

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/05/311/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

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

tarceva 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

1. NÁZOV LIEKU

Tarceva 150 mg filmom obalené tablety
erlotinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Roche Registration GmbH.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

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

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tarceva a na čo sa užíva
2. Čo potrebujete vedieť predtým ako užijete Tarcevu
3. Ako užívať Tarcevu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tarcevu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tarceva a na čo sa užíva

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

Tarceva je určená na liečbu dospelých. Tento liek vám môže predpísať lekár, ak máte pokročilé štádium nemalobunkového karcinómu pľúc. Môže byť predpísaná ako začiatočná liečba, alebo ako liečba v prípade, ak zostal stav vášho ochorenia po úvodnej chemoterapii do značnej miery nezmenený, ak majú vaše rakovinové bunky špecifické mutácie EGFR. Taktiež môže byť predpísaná, ak sa ochorenie nepodarilo zastaviť pomocou predchádzajúcej chemoterapie.

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tarcevu

Neužívajte Tarcevu

- ak ste alergický na erlotinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

- ak užívate iné lieky, ktoré môžu zvyšovať alebo znižovať množstvo erlotinibu v krvi alebo ovplyvňovať jeho účinok (napríklad fungicídne látky ako ketokonazol, inhibítory proteáz, erytromycín, klaritromycín, fenytoín, karbamazepín, barbituráty, rifampicín, ciprofloxacín, omeprazol, ranitidín, ľubovník bodkovaný alebo inhibítory proteazómu) povedzte to svojmu lekárovi. V niektorých prípadoch môžu tieto lieky znižovať účinnosť alebo zvyšovať nežiaduce účinky Tarcevy a váš lekár možno bude musieť upraviť vašu liečbu. Počas liečby Tarcevou, sa má váš lekár vyhnúť uvedeným liekom.
- ak užívate antikoagulanciá (lieky, ktoré zabraňujú trombóze alebo zrážaniu krvi, napríklad warfarín), Tarceva môže zvýšiť sklon ku krvácaniu a váš lekár vám bude musieť pravidelne kontrolovať niektoré krvné testy.
- ak užívate statíny (lieky, ktoré znižujú cholesterol), môže Tarceva zvýšiť riziko svalových problémov spôsobených statínom, ktoré môžu viesť vo veľmi zriedkavých prípadoch k poškodeniu svalov (rabdomyolýza) s následným poškodením obličiek, povedzte to svojmu lekárovi.
- ak používate kontaktné šošovky a/alebo ste mali v minulosti problémy s očami, ako závažné ochorenie suché oči, zápal prednej časti oka (rohovky) alebo vredy postihujúce prednú časť oka, informujte svojho lekára.

Pozri tiež nižšie „Iné lieky a Tarceva,“.

Informujte svojho lekára:

- ak máte náhly problém s dýchaním spojený s kašľom alebo horúčkou. Váš lekár vám môže predpísať inú liečbu a liečbu Tarcevou ukončiť;
- ak máte hnačku, môže byť potrebná liečba hnačky (napríklad loperamid);
- ihneď, ak máte vážnu alebo pretrvávajúcu hnačku, nevoľnosť, stratu chuti do jedla alebo vraciate, pretože lekár môže liečbu Tarcevou prerušiť a môže byť potrebná liečba v nemocnici;
- ak máte alebo ste niekedy mali problémy s pečeňou. Tarceva môže spôsobiť závažné problémy s pečeňou a niektoré prípady boli smrteľné. Váš lekár vám počas užívania lieku môže urobiť krvné testy, aby skontroloval či vaša pečeň funguje správne;
- ak máte silnú bolesť v bruchu, rozsiahlu tvorbu pľuzgierov alebo odlupovanie kože. Váš lekár môže liečbu prerušiť alebo ukončiť;
- ak sa vám vyvinie akútne začervenanie a bolesť očí alebo sa vám zhorší, zvýšené slzenie očí, rozmazané videnie a/alebo citlivosť na svetlo, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, pretože môžete potrebovať okamžitú liečbu (pozri nižšie Možné vedľajšie účinky);
- ak tiež užívate statíny a pociťujete nevysvetliteľné bolesti svalov, citlivosť, slabosť alebo kŕče. Váš lekár môže liečbu prerušiť alebo ukončiť.

Pozri tiež časť 4 „Možné vedľajšie účinky“.

Ochorenia pečene a obličiek

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

Porucha glukuronidácie, ako napríklad Gilbertov syndróm

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

Fajčenie

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

Deti a dospelí

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

Iné lieky a Tarceva

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

Tarceva a jedlo a nápoje

Neužívajte Tarcevu s jedlom. Pozri tiež časť 3 „Ako užívať Tarcevu“.

Tehotenstvo a dojčenie

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

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

Pri liečbe Tarcevou a minimálne počas 2 týždňov od užitia poslednej tablety nedojčíte.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Tarceva obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tarceva obsahuje cukor, ktorý sa nazýva monohydrát laktózy.

Ak vám lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, skôr ako užíjete Tarcevu, kontaktujte svojho lekára.

3. Ako užívať Tarcevu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

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

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

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

Ak užíjete viac Tarcevy ako máte

Ihneď sa spojte so svojim lekárom alebo lekárnikom.

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

Ak ste zabudli užiť Tarcevu

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

Neužívajte dvojitú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Tarcevu

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

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

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

- Hnačka a vracanie (veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb). Pretrvávajúca alebo závažná hnačka môže viesť k zníženiu hladiny draslíka v krvi a k poškodeniu funkcie obličiek, zvlášť ak dostávate v tom istom čase ďalšiu chemoterapeutickú liečbu. Ak máte závažnejšiu alebo pretrvávajúcu hnačku **ihneď vyhľadajte lekára**, pretože môžete potrebovať liečbu v nemocnici.
- Podráždenie oka následkom keratokonjunktivitídy (zápal rohovky a spojovky) (veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb), konjunktivitídy (zápal očnej spojovky) a keratitídy (zápal rohovky) (časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb).
- Forma poškodenia pľúc, ktorá sa nazýva intersticiálna pľúcna choroba (menej častá u európskych pacientov; častá u japonských pacientov: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb v Európe a menej ako 1 z 10 v Japonsku). Toto ochorenie môže tiež súvisieť so zhoršovaním vášho vlastného zdravotného stavu a v niektorých prípadoch môže mať smrteľné následky. Ak sa u vás objavia príznaky ako náhle ťažkosti pri dýchaní spojené s kašľom alebo horúčkou, **ihneď vyhľadajte lekára**, pretože by sa mohlo jednáť o toto ochorenie. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby Tarcevou.
- Boli pozorované gastrointestinálne perforácie (prederavenie steny žalúdka alebo čreva, menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb). Povedzte svojmu lekárovi, ak máte silnú bolesť v bruchu. Tiež povedzte, ak ste v minulosti mali žalúdočné vredy alebo divertikulózu (črevné vydutiny), pretože to môže zvýšiť toto riziko.
- V zriedkavých prípadoch bol pozorovaný zápal pečene (hepatitída) (môže postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb). Príznaky môžu zahŕňať celkový pocit nevoľnosti, s možnou žltackou (ožltnutie kože a očí) alebo bez nej, tmavý moč, nevoľnosť, vracanie a bolesť brucha. V zriedkavých prípadoch bolo pozorované zlyhanie pečene. To môže byť potenciálne smrteľné. Ak krvné testy preukážu závažné zmeny pečeňových funkcií, váš lekár môže liečbu prerušiť.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- Vyrážka sa môže objaviť alebo zhoršiť v oblastiach, ktoré sú vystavené slnku. Ak ste vystavený slnku, odporúča sa ochranné oblečenie a/alebo použitie krémov chrániacich pred slnkom (s obsahom minerálov).
- Infekcia
- Strata chuti, úbytok hmotnosti
- Depresia
- Bolesť hlavy, zmena citlivosti pokožky alebo znížená citlivosť v končatinách
- Ťažkosti pri dýchaní, kašeľ
- Nevoľnosť
- Podráždenie úst
- Bolesť žalúdka, tráviace ťažkosti a plynatosť
- Abnormálne hodnoty krvných testov pre funkciu pečene
- Svrbenie
- Únava, horúčka, zimnica

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- Suchá koža

- Vypadávanie vlasov
- Krvácanie z nosa
- Krvácanie do žalúdka alebo čriev
- Zápalové reakcie okolo nechtov na rukách
- Infekcia vlasových folikulov
- Akné
- Popraskaná koža (kožné trhliny)
- Znížená funkcia obličiek (keď sa podáva mimo schválenej indikácie v kombinácii s chemoterapiou).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- Zápal obličiek (nefritída)
- Nadbytok bielkovín v moči (proteinúria)
- Zmeny mihalníc a obočia
- Nadmerné ochlpenie tela a tváre mužského typu rozloženia
- Nadmerná pigmentácia kože
- Zmeny obočia
- Lá mavosť a strata nechtov

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- Začervenané alebo bolestivé dlane alebo chodidlá (syndróm palmoplantárnej erytrodyzestézie)

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

- Prípady zvredovatenia alebo prederavenia rohovky
- Tvorba pľuzgierov alebo odlupovanie kože (pripomínajúce Stevensov-Johnsonov syndróm)
- Zápal sfarbenej časti oka

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik a alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Tarcevu

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení štítku a na označení škatule po expirácii (EXP). Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tarceva obsahuje

- **Liečivo** Tarcevy je erlotinib. Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg, 100 mg alebo 150 mg erlotinibu (vo forme erlotiníbumchloridu) podľa sily lieku.
- **Ďalšie zložky** sú:

Jadro tablety: monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, karboxymetylškrob A, laurylsíran sodný, stearan horečnatý (pozri tiež časť 2 o monohydráte laktózy a sodíku).

Obal tablety: hypromelóza, hydroxypropylcelulóza, oxid titaničitý, makrogol.

Ako vyzerá Tarceva a obsah balenia

Tarceva 25 mg sa dodáva vo forme bielej až žltkastej, okrúhlej, filmom obalenej tablety s vyrytým 'T 25' na jednej strane a dodáva sa v baleniach obsahujúcich 30 tabliet.

Tarceva 100 mg sa dodáva vo forme bielej až žltkastej, okrúhlej, filmom obalenej tablety s vyrytým 'T 100' na jednej strane a dodáva sa v baleniach obsahujúcich 30 tabliet.

Tarceva 150 mg sa dodáva vo forme bielej až žltkastej, okrúhlej, filmom obalenej tablety s vyrytým 'T 150' na jednej strane a dodáva sa v baleniach obsahujúcich 30 tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemecko

Výrobca

Roche Pharma AG

Emil-Barell-Strasse 1

D-79639 Grenzach-Wyhlen

Nemecko

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

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 – 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

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 Pharmaceuticals 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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>