

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Tarceva 25 mg filmsko obložene tablete

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

Tarceva 100 mg filmsko obložene tablete

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

Tarceva 150 mg filmsko obložene tablete

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

Pomožne snovi z znanim učinkom

Tarceva 25 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 27,43 mg laktoze monohidrata.

Tarceva 100 mg filmsko obložene tablete

Ena 100-mg filmsko obložena tableta vsebuje 69,21 mg laktoze monohidrata.

Tarceva 150 mg filmsko obložene tablete

Ena 150-mg filmsko obložena tableta vsebuje 103,82 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tarceva 25 mg filmsko obložene tablete

Bele do rumenkaste, okrogle, bikonveksne tablete z vgraviranim napisom "T 25" na eni strani.

Tarceva 100 mg filmsko obložene tablete

Bele do rumenkaste, okrogle, bikonveksne tablete z vgraviranim napisom "T 100" na eni strani.

Tarceva 150 mg filmsko obložene tablete

Bele do rumenkaste, okrogle, bikonveksne tablete z vgraviranim napisom "T 150" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nedrobnocelični rak pljuč

Zdravilo Tarceva je indicirano za prvo linijo zdravljenja bolnikov z lokalno napredujočim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč z EGFR-aktivirajočimi mutacijami.

Zdravilo Tarceva je indicirano tudi za vzdrževalno zdravljenje bolnikov z lokalno napredujočim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč z EGFR-aktivirajočimi mutacijami in stabilno boleznijo po kemoterapiji v prvi liniji zdravljenja.

Zdravilo Tarceva je indicirano tudi za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč po neuspehu vsaj ene predhodne kemoterapije. Pri bolnikih, katerih tumorji nimajo EGFR-aktivirajočih mutacij, je zdravilo Tarceva indicirano le, kadar druga možna zdravljenja niso primerna.

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

Koristnega vpliva na podaljšanje preživetja ali drugih klinično pomembnih učinkov zdravljenja niso dokazali pri bolnikih z EGFR-negativnimi tumorji (glede na rezultat imunohistokemije; EGFR - receptor za epidermalni rastni dejavnik) (glejte poglavje 5.1).

Rak trebušne slinavke

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

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

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Bolniki z nedrobnoceličnim rakom pljuč

V skladu z odobrenimi indikacijami je treba opraviti testiranje za določanje mutacij EGFR (glejte poglavje 4.1).

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

Bolniki z rakom trebušne slinavke

Priporočeni dnevni odmerek zdravila Tarceva je 100 mg, ki ga vzamemo najmanj eno uro pred zaužitjem hrane ali dve uri po tem, v kombinaciji z gemcitabinom (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za gemcitabin, indikacija rak trebušne slinavke). Pri bolnikih, pri katerih se kožni izpuščaj v prvih 4 do 8 tednih zdravljenja ne pojavi, je treba ponovno pretehtati nadaljnje zdravljenje z zdravilom Tarceva (glejte poglavje 5.1).

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

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

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

Jetrna okvara

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

Ledvična okvara

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

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost erlotiniba za odobrene indikacije pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Uporaba zdravila Tarceva pri otrocih ni priporočljiva.

Kadilci

Pokazalo se je, da kajenje zmanjša izpostavljenost erlotinibu za 50 do 60 %. Največji odmerek zdravila Tarceva, ki so ga bolniki z nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki so med zdravljenjem kadili, še prenašali, je bil 300 mg. 300-mg odmerek v drugi liniji zdravljenja po odpovedi kemoterapije pri bolnikih, ki nadaljujejo s kajenjem, v primerjavi s priporočenim 150-mg odmerkom ni pokazal boljše učinkovitosti. Podatki o varnosti so bili med odmerkoma 300 mg in 150 mg primerljivi; vendar pa je bilo pri bolnikih, ki so prejeli večji odmerek erlotiniba, številčno več pojavnosti izpuščaja, intersticijske bolezni pljuč in driske. Bolnikom kadilcem je treba svetovati, naj prenehajo kaditi (glejte poglavja 4.4, 4.5, 5.1 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na erlotinib ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Določanje statusa mutacij EGFR

Pri odločanju o uporabi zdravila Tarceva v prvi liniji zdravljenja ali za vzdrževalno zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega nedrobnoceličnega raka pljuč je pomembno, da se določi bolnikov status mutacij EGFR.

Uporabiti je treba validiran, robusten, zanesljiv in občutljiv test z vnaprej določenim pragom za pozitivnost in dokazano uporabnostjo za določanje statusa mutacij EGFR z uporabo bodisi tumorske DNA, pridobljene iz vzorca tkiva, ali krožeče proste DNA (cfDNA, circulating free DNA), pridobljene iz vzorca krvi (plazme) v skladu z lokalno medicinsko prakso.

Če uporabite test za plazemsko cfDNA in je rezultat za aktivirajoče mutacije negativen, zaradi možnih lažno negativnih rezultatov tega testa opravite tudi test tkiva, v kolikor je mogoče.

Kadilci

Bolnikom, ki kadijo, je treba svetovati, naj prenehajo kaditi, saj so plazemske koncentracije erlotiniba pri kadilcih zmanjšane v primerjavi s plazemskimi koncentracijami pri nekadilcih. Verjetno je, da je velikost zmanjšanja klinično pomembna (glejte poglavja 4.2, 4.5, 5.1 in 5.2).

Intersticijska bolezen pljuč

Pri bolnikih, ki so zdravilo Tarceva prejeli za zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč, raka trebušne slinavke ali drugih napredovalih solidnih tumorjev, so občasno poročali o dogodkih, podobnih intersticijski bolezni pljuč, vključno s smrtnimi primeri. V ključni študiji BR.21 pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč je bila incidenca intersticijske bolezni pljuč (0,8 %) enaka v skupini, ki je prejela placebo, in v skupini, ki je prejela zdravilo Tarceva. V metaanalizi randomiziranih kontroliranih kliničnih preskušanj nedrobnoceličnega raka pljuč (brez študij faze I in študij faze II z eno skupino, ker tam ni bilo kontrolnih skupin) je bila incidenca dogodkov, podobnih intersticijski bolezni pljuč, pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tarceva, 0,9 % v primerjavi z 0,4 % pri bolnikih iz kontrolnih skupin. V študiji pri bolnikih z rakom trebušne slinavke, v kombinaciji z gemcitabinom, je bila incidenca dogodkov, podobnih intersticijski bolezni pljuč, 2,5 % v skupini, ki je prejela zdravilo Tarceva in gemcitabin, v primerjavi z 0,4 % v skupini, ki je prejela placebo in gemcitabin. Diagnoze, o katerih so poročali pri bolnikih, pri katerih je obstajal sum na dogodka, povezane z

intersticijsko boleznijo pljuč, so vključevale pneumonitis, radiacijski pneumonitis, preobčutljivostni pneumonitis, intersticijsko pljučnico, intersticijsko bolezen pljuč, obliterativni bronhiolitis, pljučno fibrozo, akutni respiratorni distresni sindrom (ARDS), alveolitis in infiltracijo pljuč. Simptomi so se pojavili od nekaj dni do več mesecev po začetku zdravljenja z zdravilom Tarceva. Pogosto so bili prisotni tudi dejavniki, ki lahko pripomorejo k nastanku teh bolezni, kot so sočasna ali predhodna kemoterapija, predhodna radioterapija, predhodno obstoječa parenhimska pljučna bolezen, metastatska pljučna bolezen ali pljučne okužbe. Pri bolnikih iz študij, izvedenih na Japonskem, so opazili višjo incidenco intersticijske bolezni pljuč (približno 5-%, z 1,5-% umrljivostjo).

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

Driska, dehidracija, neravnovesje elektrolitov in ledvična odpoved

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

Hepatotoksičnost

Pri uporabi zdravila Tarceva so poročali o resnih primerih z zdravilom povzročene okvare jeter (DILI - drug induced liver injury), vključno s hepatitisom, akutnim hepatitisom in jetrno odpovedjo (vključno s smrtnimi primeri). Dejavniki tveganja lahko vključujejo predhodno obstoječo jetrno bolezen ali sočasno jemanje hepatotoksičnih zdravil. Med zdravljenjem z zdravilom Tarceva je priporočljivo redno spremljanje jetrnega delovanja. Pri bolnikih s predhodno obstoječo jetrno okvaro ali biliarno obstrukcijo je treba jetrno delovanje nadzirati pogosteje. Bolnike, ki navajajo simptome, ki lahko nakazujejo na jetrno okvaro, je treba hitro klinično oceniti in pri njih opraviti teste delovanja jeter. Dajanje zdravila Tarceva je treba prekiniti, če so spremembe jetrnega delovanja hude (glejte poglavje 4.8). Uporaba zdravila Tarceva pri bolnikih s hudo jetrno disfunkcijo ni priporočljiva.

Perforacije v prebavilih

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

Kožne bolezni, pri katerih so prisotni mehurji in luščenje kože

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

mehurji in luščenjem kože je treba preveriti prisotnost okužbe kože in jih zdraviti v skladu z lokalnimi smernicami.

Očesne bolezni

Bolniki, pri katerih se pojavijo znaki in simptomi, ki nakazujejo na keratitis in so lahko akutni ali se poslabšujejo: vnetje očesa, solzenje, občutljivost na svetlobo, zamegljen vid, bolečine v očesu in/ali rdeče oči, se morajo takoj obrniti na specialista oftalmologije. V primeru, da je diagnoza ulcerativnega keratitisa potrjena, je treba zdravljenje z zdravilom Tarceva prekiniti ali ukiniti. V primeru, da se postavi diagnoza keratitisa, je treba skrbno razmisliti o koristih in tveganjih nadaljnjega zdravljenja. Zdravilo Tarceva je treba pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli keratitis, ulcerativni keratitis ali zelo suhe oči, uporabljati previdno. Uporaba kontaktnih leč je prav tako dejavnik tveganja za keratitis in ulceracijo. Med uporabo zdravila Tarceva so zelo redko poročali o primerih perforacije ali ulceracije roženice (glejte poglavje 4.8).

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Močni induktorji CYP3A4 lahko zmanjšajo učinkovitost erlotiniba, močni zaviralci CYP3A4 pa lahko povečajo toksičnost. Sočasnemu zdravljenju s temi zdravili se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Druge oblike interakcij

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

Pomožne snovi z znanim učinkom

Tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Erlotinib in drugi substrati CYP

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

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

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

Predhodno ali sočasno zdravljenje z zdravilom Tarceva ni spremenilo očistka prototipov substratov CYP3A4, midazolama in eritromicina, vendar pa je do 24 % zmanjšalo peroralno biološko uporabnost midazolama. V drugi klinični študiji erlotinib ni vplival na farmakokinetiko paklitaksela, substrata

CYP3A4/2C8, ki so ga jemali sočasno. Pomemben vpliv na očistek drugih substratov CYP3A4 zato ni verjeten.

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

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

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

Močni induktorji aktivnosti CYP3A4 zvečajo presnovo erlotiniba in pomembno zmanjšajo plazemske koncentracije erlotiniba. V klinični študiji je sočasna uporaba erlotiniba in močnega induktorja CYP3A4, rifampicina (600 mg peroralno enkrat na dan 7 dni), povzročila 69-% zmanjšanje mediane AUC erlotiniba. Po sočasnem dajanju rifampicina z enim 450 mg odmerkom zdravila Tarceva je povprečna izpostavljenost erlotinibu (AUC) znašala 57,5 % njene vrednosti po enem 150 mg odmerku zdravila Tarceva brez sočasnega zdravljenja z rifampicinom. Sočasnemu dajanju zdravila Tarceva in induktorjev CYP3A4 se je zato treba izogibati. Pri bolnikih, ki potrebujejo sočasno zdravljenje z zdravilom Tarceva in močnim induktorjem CYP3A4, kot je rifampicin, je treba premisliti o povečanju odmerka do 300 mg ob skrbnem spremljanju njihove varnosti (vključno z ledvičnim in jetrnim delovanjem ter serumskimi elektroliti). Če bolnik ta odmerek dobro prenaša več kot 2 tedna, pride v poštev nadaljnje povečanje odmerka na 450 mg ob skrbnem spremljanju varnosti. Zmanjšana izpostavljenost se lahko pojavi tudi z drugimi induktorji, kot so fenitoin, karbamazepin, barbiturati ali šentjanževka (*Hypericum perforatum*). Če te učinkovine kombiniramo z erlotinibom, je potrebna previdnost. Kadar je mogoče, je treba razmisliti tudi o drugih načinih zdravljenja, ki ne vključujejo močnega spodbujanja aktivnosti CYP3A4.

Erlotinib in kumarinski antikoagulanti

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Tarceva, so poročali o medsebojnem delovanju s kumarinskimi antikoagulanti, vključno z varfarinom, ki je vodilo do povišanja internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) in krvavitev, ki so se v nekaterih primerih končale s smrtnim izidom. Bolnikom, ki jemljejo kumarinske antikoagulate, je treba redno kontrolirati protrombinski čas ali INR.

Erlotinib in statini

Sočasno zdravljenje z zdravilom Tarceva in statinom lahko poveča tveganje za miopatijo, povzročeno s statini, vključno z rhabdomiolizo; to so opazili redko.

Erlotinib in kadilci

Izsledki študije o farmakokinetičnih interakcijah so pokazali, da so bili po aplikaciji zdravila Tarceva pri kadilcih v primerjavi z nekadilci pomembno zmanjšane AUC_{∞} (2,8-krat), C_{max} (1,5-krat) in plazemske koncentracije po 24 urah (9-krat). Zato je treba bolnikom kadilcem svetovati, naj kajenje opustijo čim prej pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tarceva, saj bodo sicer plazemske koncentracije zmanjšane. Na podlagi podatkov iz študije CURRENTS ni videti dokazov za kakršno koli korist večjega odmerka erlotiniba 300 mg v primerjavi s priporočenim odmerkom 150 mg pri aktivnih kadilcih. Podatki o varnosti so bili med odmerkoma 300 mg in 150 mg primerljivi; vendar pa je bilo pri bolnikih, ki so prejeli večji odmerek erlotiniba, številčno več pojavnosti izpuščaja, intersticijske bolezni pljuč in driske (glejte poglavja 4.2, 4.4, 5.1 in 5.2).

Erlotinib in zaviralci P-glikoproteina

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

Z erlotinibom in zdravili spremenjen pH

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

Erlotinib in gemcitabin

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

Erlotinib in karboplatin/paklitaksel

Erlotinib poveča koncentracijo platine. V klinični študiji je sočasna uporaba erlotiniba s karboplatinom in paklitakselom povečala celokupno AUC₀₋₄₈ platine za 10,6 %. Čeprav je razlika statistično značilna, je zaradi njene majhnosti ne štejemo za klinično pomembno. V klinični praksi lahko obstajajo drugi dejavniki, ki vodijo k večji izpostavljenosti karboplatinu, kot je npr. ledvična okvara. Pomembnih učinkov karboplatina ali paklitaksela na farmakokinetiko erlotiniba ni bilo.

Erlotinib in kapecitabin

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

Erlotinib in zaviralci proteasomov

Zaradi mehanizma delovanja lahko od zaviralcev proteasomov, vključno z bortezomibom, pričakujemo, da vplivajo na učinek zaviralcev EGFR, vključno z erlotinibom. Takšen vpliv podpira majhno število kliničnih podatkov in predkliničnih študij, ki kažejo na s proteasomi povzročen razpad EGFR.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi erlotiniba pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Študije na živalih niso pokazale znakov teratogenosti ali nenormalnosti pri porodu. Vendar pa škodljivega učinka na nosečnost ni mogoče izključiti, ker so študije na podganah in kuncih pokazale povečano smrtnost zarodkov oziroma plodov (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj v času zdravljenja z zdravilom Tarceva ne zanosijo. Med zdravljenjem z zdravilom Tarceva in najmanj 2 tedna po zaključku zdravljenja je treba uporabljati zanesljive kontracepcijske metode. Pri nosečnicah se lahko zdravljenje nadaljuje le, če korist za mater upravičuje tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se erlotinib izloča v materino mleko. Študije za oceno vpliva zdravila Tarceva na nastajanje mleka ali prisotnosti zdravila v mleku doječih mater niso bile izvedene. Ker možen škodljiv vpliv na dojenega otroka ni znan, naj doječe matere med zdravljenjem z zdravilom Tarceva in še najmanj 2 tedna po zadnjem odmerku zdravila ne dojijo.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale znakov vpliva na plodnost. Vendar pa škodljivega učinka na plodnost ni mogoče izključiti, ker so študije na živalih pokazale vpliv na reproduktivne parametre (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravila Tarceva so vrednotili na osnovi podatkov pri več kot 1500 bolnikih, ki so prejeli najmanj en 150-mg odmerek zdravila Tarceva kot samostojno zdravilo, in več kot 300 bolnikih, ki so prejeli zdravilo Tarceva 100 mg ali 150 mg v kombinaciji z gemcitabinom.

Nedrobnocelični rak pljuč (zdravilo Tarceva kot samostojno zdravljenje)

Prva linija zdravljenja pri bolnikih z EGFR-aktivirajočimi mutacijami

V odprti, randomizirani študiji faze III, ML20650, ki je vključevala 154 bolnikov, so varnost zdravila Tarceva v prvi liniji zdravljenja proučevali pri 75 bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč z EGFR-aktivirajočimi mutacijami.

Najpogostejša neželena učinka, ki so ju opazili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tarceva v študiji ML20650, sta bila kožni izpuščaj in driska; po izrazitosti so bili večinoma stopnje 1/2 in zdravljenje ni bilo potrebno. Celotne informacije o stopnji in incidenci izpuščaja in driske za vse klinične študije so na voljo v spodnjem poglavju 'Opis izbranih neželenih učinkov'.

Vzdrževalno zdravljenje

V dveh drugih dvojno slepih, randomiziranih, s placebom primerjanih študijah faze III, BO18192 (SATURN) in BO25460 (IUNO), so zdravilo Tarceva dajali kot vzdrževalno zdravljenje po kemoterapiji v prvi liniji. Ti študiji so izvedli pri skupno 1532 bolnikih z napredujočim, ponavljajočim se ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč po standardni kemoterapiji na osnovi platine v prvi liniji zdravljenja.

Najpogostejša neželena učinka, ki so ju opazili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tarceva v študijah BO18192 in BO25460, sta bila kožni izpuščaj in driska.

Druga in nadaljnje linije zdravljenja

V randomizirani, dvojno slepi študiji (BR.21; zdravilo Tarceva v drugi liniji zdravljenja) sta bila najpogostejša neželena učinka, o katerih so poročali, kožni izpuščaj in driska. Večina jih je bila glede

na jakost stopnje 1/2 in je minila brez zdravljenja. Mediana časa do pojava kožnega izpuščaja je bila 8 dni, do pojava driske pa 12 dni.

Rak trebušne slinavke (zdravilo Tarceva v kombinaciji z gemcitabinom)

Najbolj pogosti neželeni učinki v ključni študiji PA.3 pri bolnikih z rakom trebušne slinavke, ki so prejeli zdravilo Tarceva 100 mg in gemcitabin, so bili utrujenost, kožni izpuščaji in driska. Mediana časa do pojava kožnega izpuščaja je bila 10 dni, do pojava driske pa 15 dni.

Seznam neželenih učinkov

Incidenca neželenih učinkov zdravila iz kliničnih preskušanj in po prihodu zdravila na trg, o katerih so poročali pri zdravilu Tarceva samem ali v kombinaciji s kemoterapijo, je povzeta v preglednici 1. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih razvrstitve MedDRA. Za vsak neželeni učinek zdravila je določena ustrezna kategorija pogostnosti, ki temelji na naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1. Povzetek neželenih učinkov iz kliničnih preskušanj in po prihodu zdravila na trg glede na pogostnost

Infekcijske in parazitske bolezni	
<i>Zelo pogosti</i>	okužba*
Presnovne in prehranske motnje	
<i>Zelo pogosti</i>	anoreksija, zmanjšanje telesne mase
Psihiatrične motnje	
<i>Zelo pogosti</i>	depresija
Bolezni živčevja	
<i>Zelo pogosti</i>	nevropatija, glavobol
Očesne bolezni	
<i>Zelo pogosti</i>	suhi keratokonjunktivitis
<i>Pogosti</i>	keratitis, konjunktivitis
<i>Občasni</i>	spremembe trepalnic*
<i>Zelo redki</i>	perforacije roženice, ulceracije roženice, uveitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
<i>Zelo pogosti</i>	dispneja, kašelj
<i>Pogosti</i>	epistaksa
<i>Občasni</i>	intersticijska bolezen pljuč*
Bolezni prebavil	
<i>Zelo pogosti</i>	driska*, navzea, bruhanje, stomatitis, bolečina v trebuhu, dispepsija, flatulenca
<i>Pogosti</i>	krvavitve v prebavilih*
<i>Občasni</i>	perforacije v prebavilih*
<i>Redki</i>	črevesna pnevmatoza
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
<i>Zelo pogosti</i>	nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije*
<i>Redki</i>	jetrna odpoved*, hepatitis
<i>Neznana pogostnost (ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)</i>	akutni hepatitis

Bolezni kože in podkožja	
<i>Zelo pogosti</i>	izpuščaj*, pruritus
<i>Pogosti</i>	alopecija, suha koža, paronihija, folikulitis, akne/akneiformni dermatitis, fisure na koži
<i>Občasni</i>	hirzutizem, spremembe obrvi, krhki nohti in odstopanje nohtov od kože, blage reakcije na koži, kot je hiperpigmentacija
<i>Redki</i>	sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije
<i>Zelo redki</i>	Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza*
Bolezni sečil	
<i>Pogosti</i>	ledvična insuficienca
<i>Občasni</i>	nefritis, proteinurija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
<i>Zelo pogosti</i>	utrujenost, pireksija, rigor

*Za dodatne podrobnosti glejte spodnje poglavje "Opis izbranih neželenih učinkov".

Opis izbranih neželenih učinkov

Izpuščaj

Izpuščaj vključuje akneiformni dermatitis. Na splošno se izpuščaj kaže kot blag ali zmeren erimatozni ali papulopustularni izpuščaj, ki se lahko pojavi in poslabša na delih telesa, izpostavljenih soncu. Za bolnike, ki so izpostavljeni soncu, je priporočljiva zaščitna obleka in/ali uporaba kreme za sončenje (npr. z minerali).

Driska

Driska lahko vodi v dehidracijo, hipokaliemijo in ledvično odpoved. Vključuje smrtne primere (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 2. Povzetek incidence in stopnje izpuščaja in driske, opaženih v posamezni klinični študiji

Študija	Indikacija	Izpuščaj (%)					Driska (%)				
		Stopnja			Ukrepanje		Stopnja			Ukrepanje	
		Katera koli	3	4	Ukin ¹	Pril ²	Katera koli	3	4	Ukin ¹	Pril ²
ML20650	NDRP	80	9	0	1	11	57	4	0	1	7
BO18192	NDRP	49,2	6,0	0	1	8,3	20,3	1,8	0	< 1	3
BO25460	NDRP	39,4	5,0	0	0	5,6	24,2	2,5	0	0	2,8
BR.21	NDRP	75	9		1	6	54	6		1	1
PA.3	rak trebušne slinavke	-	5		1	2	-	5		1	2

¹ Ukinitiv

² Prilagoditev odmerka

Okužba

To so lahko hude okužbe z nevtropenijo ali brez nje, vključno s pljučnico, sepsom in celulitisom.

Spremembe trepalnic

Spremembe vključujejo vraščanje trepalnic, povečano rast in odebelitev trepalnic.

Intersticijska bolezen pljuč

Intersticijska bolezen pljuč vključuje smrtne primere pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje Tarceva za zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč ali drugih napredovalih solidnih tumorjev (glejte poglavje 4.4). Višjo incidenco so opazili pri bolnikih na Japonskem (glejte poglavje 4.4).

Krvavitve v prebavilih

Krvavitve v prebavilih vključujejo smrtne primere (glejte poglavje 4.4). V kliničnih študijah so bile v nekaterih primerih povezane s sočasnim jemanjem varfarina, v nekaterih primerih pa s sočasnim jemanjem nesteroidnih protivnetnih zdravil (glejte poglavje 4.5). Perforacije v prebavilih vključujejo tudi smrtne primere (glejte poglavje 4.4).

Nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije

Nenormalnosti vključujejo zvišano alanin-aminotransferazo [ALT], aspartat-aminotransferazo [AST] in bilirubin. Večinoma so bile nepravilnosti blage do zmerne, prehodne narave ali povezane z jetrnimi metastazami.

Jetrna odpoved

Vključuje smrtne primere. Dejavniki tveganja lahko vključujejo predhodno obstoječo jetrno bolezen ali sočasno jemanje hepatotoksičnih zdravil (glejte poglavje 4.4).

Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza

Vključuje smrtne primere (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Zdrave osebe so dobro prenašale enkratne peroralne odmerke erlotiniba do 1000 mg, bolniki z rakom pa do 1600 mg. Zdrave osebe so ponavljajoče dajanje odmerka 200 mg dvakrat na dan slabo prenašale že po nekaj dneh jemanja. Na osnovi podatkov teh študij se lahko pri odmerkih, ki so večji od priporočenega, pojavijo resni neželeni učinki, kot so driska, kožni izpuščaj in morebiti povečanje aktivnosti jetrnih aminotransferaz.

Obvladovanje

V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba zdravilo Tarceva ukiniti in začeti s simptomatskim zdravljenjem.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, zaviralci proteinske kinaze, oznaka ATC: L01EB02

Mehanizem delovanja

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

Mutacije EGFR lahko vodijo v bistveno aktivacijo anti-apoptotičnih in proliferacijskih signalnih poti. Trdni vezavi erlotiniba na vezavno mesto za ATP v mutirani kinazni domeni EGFR lahko pripišemo veliko učinkovitost erlotiniba pri blokadi z EGFR posredovanega signaliziranja v tumorjih z EGFR-aktivirajočimi mutacijami. Zaradi blokade nadaljnjega signaliziranja (downstream-signaling) se proliferacija celic ustavi in preko intrinzične apoptotične poti se sproži celična smrt. Regresijo tumorjev so opazili v mišjih modelih z izraženimi EGFR-aktivirajočimi mutacijami.

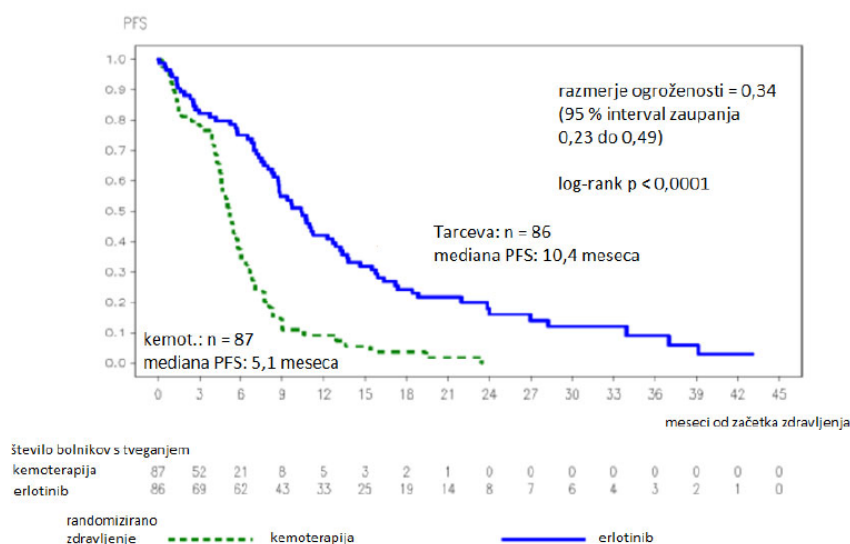
Klinična učinkovitost

Prva linija zdravljenja nedrobnoceličnega raka pljuč za bolnike z EGFR-aktivirajočimi mutacijami (zdravilo Tarceva kot samostojno zdravljenje)

Učinkovitost zdravila Tarceva v prvi liniji zdravljenja pri bolnikih z EGFR-aktivirajočimi mutacijami pri nedrobnoceličnem raku pljuč je bila dokazana v odprti, randomizirani študiji faze III (ML20650, EURTAC). V študijo so bili vključeni belci z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč (stopnja IIIB in IV), ki za napredovalo bolezen niso prejeli predhodne kemoterapije ali kakršnekoli druge sistemske protitumorne terapije in pri katerih so bile prisotne mutacije v tirozin kinazni domeni EGFR (delecija eksona 19 ali mutacija eksona 21). Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1 : 1 v skupino, ki je prejela 150 mg zdravila Tarceva in v skupino, ki je prejela kemoterapevtski dvojček na osnovi platine.

Primarni cilj študije je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS, progression free survival). Rezultati o učinkovitosti so povzeti v preglednici 3.

Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja za preživetje brez napredovanja bolezni po raziskovalčevi oceni v preskušanju ML20650 (EURTAC) (podatki, zbrani do aprila 2012)



Preglednica 3. Rezultati učinkovitosti zdravila Tarceva v primerjavi s kemoterapijo v preskušanju ML20650 (EURTAC)

		Tarceva	kemoterapija	razmerje ogroženosti (95-% IZ)	p-vrednost
Vnaprej načrtovana vmesna analiza (s 35 % podatkov za celokupno preživetje) (n = 153) podatki do avgusta 2010		n = 77	n = 76		
	Primarni cilj študije: preživetje brez napredovanja bolezni (mediana v mesecih)* raziskovalčeva ocena**	9,4	5,2	0,42 [0,27–0,64]	p < 0,0001
	neodvisni pregled **	10,4	5,4	0,47 [0,27–0,78]	p = 0,003
	Najboljši celokupni odgovor na zdravljenje (popolni odgovor, delni odgovor)	54,5 %	10,5 %		p < 0,0001
Eksplorativna analiza (s 40 % podatkov za celokupno preživetje) (n = 173) podatki do januarja 2011		n = 86	n = 87		
	Preživetje brez napredovanja bolezni (mediana v mesecih), raziskovalčeva ocena	9,7	5,2	0,37 [0,27–0,54]	p < 0,0001
	Najboljši celokupni odgovor na zdravljenje (popolni odgovor, delni odgovor)	58,1 %	14,9 %		p < 0,0001
	Celokupno preživetje (meseci)	19,3	19,5	1,04 [0,65–1,68]	p = 0,8702
Posodobljena analiza (z 62 % podatkov za celokupno preživetje) (n = 173) podatki do aprila 2012		n = 86	n = 87		
	Preživetje brez napredovanja bolezni (mediana v mesecih)	10,4	5,1	0,34 [0,23–0,49]	p < 0,0001
	Celokupno preživetje *** (meseci)	22,9	20,8	0,93 [0,64–1,36]	p = 0,7149

* Opazili so 58-% zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt.

** Celokupna skladnost med oceno raziskovalca in odbora za neodvisni pregled je bila 70 %.

*** Visok odstotek bolnikov (82 %) iz skupine, ki je prejela kemoterapijo, je zdravljenje nadaljevalo z zaviralcem tirozinske kinaze EGFR, od tega so vsi razen 2 zdravljenje nadaljevali z zdravilom Tarceva.

Vzdrževalno zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč po kemoterapiji v prvi liniji (zdravilo Tarceva kot samostojno zdravljenje)

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

Ta študija je pokazala korist za celotno populacijo pri primarnem cilju, preživetju brez napredovanja bolezni (razmerje ogroženosti = 0,71, $p < 0,0001$), in sekundarnem cilju, celokupnem preživetju (razmerje ogroženosti = 0,81, $p = 0,0088$). Največjo korist pa so opazili pri bolnikih z EGFR-aktivirajočimi mutacijami ($n = 49$), za katere je bila eksplorativna analiza določena vnaprej, in pri katerih je bila korist v smislu preživetja brez napredovanja bolezni precejšnja (razmerje ogroženosti = 0,10, 95-% interval zaupanja: 0,04-0,25; $p < 0,0001$), razmerje ogroženosti za celokupno preživetje pa 0,83 (95-% interval zaupanja: 0,34-2,02). 67 % bolnikov, ki so prejeli placebo v podskupini z EGFR-pozitivnimi tumorji, je prejelo drugo ali nadaljnjo linijo zdravljenja z zaviralcem tirozinske kinaze EGFR (EGFR-TKI).

Študijo BO25460 (IUNO) so izvedli pri 643 bolnikih z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč, katerih tumorji niso imeli EGFR-aktivirajočih mutacij (delecije eksona 19 ali mutacije eksona 21 L858R) in pri katerih po štirih cikli kemoterapije na osnovi platine ni prišlo do napredovanja bolezni.

Namen študije je bil primerjati celokupno preživetje pri vzdrževalnem zdravljenju z erlotinibom v prvi liniji z dajanjem erlotiniba v času napredovanja bolezni. Primarni cilj študije ni bil dosežen. Pri bolnikih, katerih tumorji niso imeli EGFR-aktivirajočih mutacij, celokupno preživetje pri vzdrževalnem zdravljenju z zdravilom Tarceva v prvi liniji v primerjavi z zdravljenjem z zdravilom Tarceva v drugi liniji ni bilo boljše (HR = 1,02, 95-% interval zaupanja: 0,85-1,22; $p = 0,82$). V preživetju brez napredovanja bolezni (sekundarni cilj) razlike med zdravilom Tarceva in placebo v vzdrževalnem zdravljenju ni bilo (HR = 0,94, 95-% interval zaupanja: 0,80-1,11; $p = 0,48$).

Na podlagi podatkov iz študije BO25460 (IUNO) uporaba zdravila Tarceva ni priporočljiva za prvo linijo vzdrževalnega zdravljenja bolnikov brez EGFR-aktivirajočih mutacij.

- Zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč po neuspehu vsaj ene predhodne kemoterapije (zdravilo Tarceva kot samostojno zdravljenje)

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

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

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

Učinek na celokupno preživetje so preiskovali v različnih podskupinah bolnikov. Učinek zdravila Tarceva na celokupno preživetje je bil podoben pri bolnikih z izhodišnim stanjem zmogljivosti (ECOG) 2–3 (HR = 0,77, 95-% interval zaupanja: 0,6–1,0) ali 0–1 (HR = 0,73, 95-% interval zaupanja: 0,6–0,9), bolnikih moškega spola (HR = 0,76, 95-% interval zaupanja: 0,6–0,9) ali bolnicah

(HR = 0,80, 95-% interval zaupanja: 0,6–1,1), bolnikov, mlajših od 65 let (HR = 0,75, 95-% interval zaupanja: 0,6–0,9), ali starejših bolnikov (HR = 0,79, 95-% interval zaupanja: 0,6–1,0), bolnikov z enim predhodnim zdravljenjem (HR = 0,76, 95-% interval zaupanja: 0,6–1,0) ali več kot enim predhodnim zdravljenjem (HR = 0,75, 95-% interval zaupanja: 0,6–1,0), belcih (HR = 0,79, 95-% interval zaupanja: 0,6–1,0) ali Azijcih (HR = 0,61, 95-% interval zaupanja: 0,4–1,0), bolnikov z adenokarcinomom (HR = 0,71, 95-% interval zaupanja: 0,6–0,9) ali skvamoznim karcinomom (HR = 0,67, 95-% interval zaupanja: 0,5–0,9), toda ne pri bolnikov z drugimi histologijami (HR 1,04, 95-% interval zaupanja: 0,7–1,5), bolnikov s stadijem bolezni ob diagnozi IV (HR = 0,92, 95-% interval zaupanja: 0,7–1,2) ali stadijem bolezni ob diagnozi < IV (HR = 0,65, 95-% interval zaupanja: 0,5–0,8). Bolnikom, ki niso nikoli kadili, je erlotinib veliko bolj koristil (HR preživetja = 0,42, 95-% interval zaupanja: 0,28–0,64) kakor bolnikom, ki še kadijo ali so kadili (HR = 0,87, 95-% interval zaupanja: 0,71–1,05).

Pri 45 % bolnikov z znanim statusom ekspresije EGFR, je bilo za bolnike z EGFR-pozitivnimi tumorji razmerje ogroženosti 0,68 (95-% interval zaupanja: 0,49–0,94), za bolnike z EGFR-negativnimi tumorji pa 0,93 (95-% interval zaupanja: 0,63–1,36); status ekspresije EGFR so določili z imunohistokemijo, z uporabo EGFR pharmDx kita. Kot EGFR-negativni so bili definirani tisti, pri katerih je bilo obarvanih manj kot 10 % tumorskih celic. Pri preostalih 55 % bolnikov z neznanim statusom ekspresije EGFR je bilo razmerje ogroženosti 0,77 (95-% interval zaupanja: 0,61–0,98).

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

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

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

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

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

V dvojno slepi, randomizirani študiji faze III (MO22162, CURRENTS), v kateri so primerjali dva odmerka zdravila Tarceva (300 mg v primerjavi s 150 mg) pri kadilcih (povprečno 38 škatel-let) z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč v drugi liniji zdravljenja po odpovedi kemoterapije, odmerek 300 mg zdravila Tarceva v primerjavi s priporočenim odmerkom ni pokazal koristi glede preživetja brez napredovanja bolezni (7,00 tednov proti 6,86 tednov).

Pri bolnikov, zdravljenih z erlotinibom 300 mg in 150 mg na dan (HR = 1,03, 95-% interval zaupanja: 0,80–1,32), so bili sekundarni cilji učinkovitosti skladni s primarnim ciljem; razlike v celokupnem preživetju niso ugotovili. Podatki o varnosti so bili med odmerkoma 300 mg in 150 mg primerljivi; vendar pa je bilo pri bolnikov, ki so prejeli večji odmerek erlotiniba, številčno več pojavnosti izpuščaja, intersticijske bolezni pljuč in driske. Na podlagi podatkov iz študije CURRENTS ni videti dokazov za kakršno koli korist večjega odmerka erlotiniba 300 mg v primerjavi s priporočenim odmerkom 150 mg pri aktivnih kadilcih.

Bolniki v tej študiji niso bili izbrani glede na status mutacij EGFR. Glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.5 in 5.2.

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

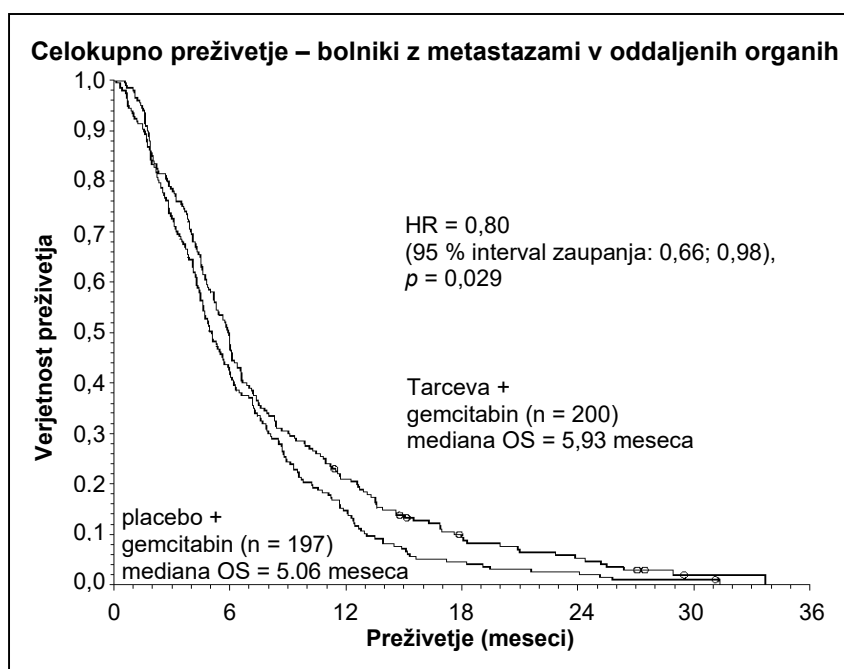
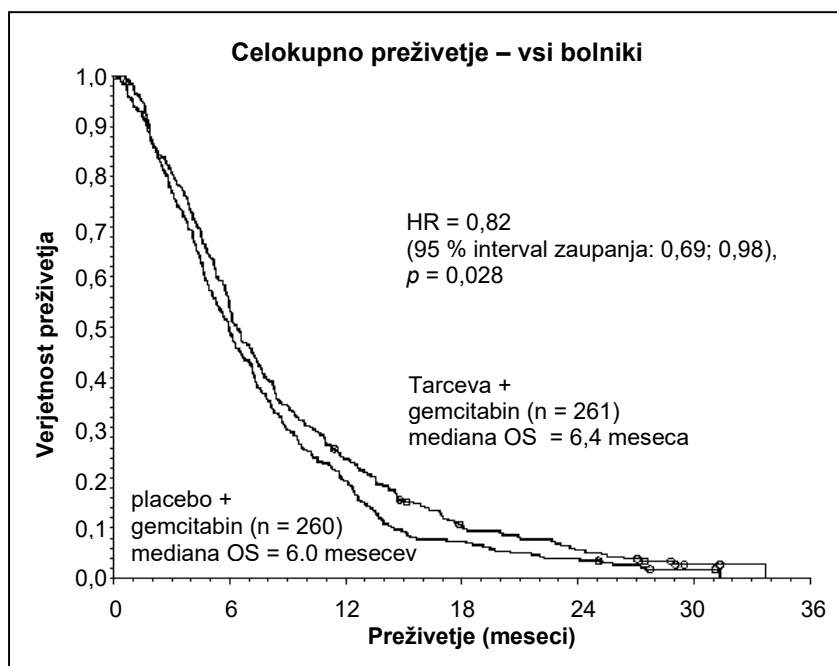
Učinkovitost in varnost zdravila Tarceva v kombinaciji z gemcitabinom za zdravljenje v prvi liniji so ocenjevali v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom primerjanem preskušanju pri bolnikih z lokalno napredovalim, neoperabilnim ali metastatskim rakom trebušne slinavke. Bolniki so bili randomizirani v skupino, ki je prejela zdravilo Tarceva, in v skupino, ki je prejela placebo enkrat na dan neprekinjeno ter gemcitabin intravensko (1000 mg/m², cikel 1: na 1., 8., 15., 22., 29., 36. in 43. dan 8-tedenskega cikla; cikel 2 in nadaljnji cikli: 1., 8. in 15. dan 4-tedenskega cikla [odobreni odmerki in shema za rak trebušne slinavke, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za gemcitabin]). Zdravilo Tarceva ali placebo so bolniki jemali peroralno enkrat na dan do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Primarni cilj študije je bilo celokupno preživetje.

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

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

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

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



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

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

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Tarceva za vse podskupine pediatrične populacije pri indikacijah nedrobnoceličnega raka pljuč ter raka trebušne slinavke (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

Porazdelitev

Erlotinib ima srednji navidezni volumen porazdelitve 232 l in se porazdeljuje v tumorska tkiva pri ljudeh. V študiji štirih bolnikov (trije so imeli nedrobnocelični rak pljuč, eden pa rak grla), ki so prejeli zdravilo Tarceva v odmerku 150 mg enkrat na dan peroralno, so po kirurškem izrezu v vzorcih tumorjev na deveti dan zdravljenja koncentracije erlotiniba znašale v povprečju 1185 ng/g tkiva. To je ustrezalo 63 % (razpon 5 - 161 %) celokupnega povprečja največjih plazemskih koncentracij, ki so jih opazili v stanju dinamičnega ravnovesja. Primarni aktivni presnovki so bili v tumorjih prisotni v koncentracijah, ki so v povprečju znašale 160 ng/g tkiva. To je ustrezalo 113 % (razpon 88 - 130 %) celokupnega povprečja največjih plazemskih koncentracij, ki so jih opazili v stanju dinamičnega ravnovesja. Vezava na plazemske proteine znaša približno 95 %. Erlotinib se veže na serumski albumin in alfa-1 kisli glikoprotein.

Biotransformacija

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

Znane so tri glavne poti presnove: 1) O-demetiliranje ene stranske verige ali obeh, ki mu sledi oksidacija v karboksilno kislino; 2) oksidacija acetilenske skupine, ki ji sledi hidroliza v arilkarboksilno kislino in 3) aromatska hidroksilacija fenilacetilenske skupine. Primarna presnovka erlotiniba OSI-420 in OSI-413, ki nastaneta z O-demetiliranjem katere koli stranske verige, imata primerljivo učinkovitost z erlotinibom v nekliničnih *in vitro* metodah in *in vivo* tumorskih modelih. V plazmi sta prisotna v koncentracijah, manjših od 10 % koncentracije erlotiniba, in kažeta podobno farmakokinetiko kakor erlotinib.

Izločanje

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

Farmakokinetika pri posebnih populacijah

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

V ključni študiji faze III pri nedrobnoceličnem raku pljuč je bila najmanjša koncentracija erlotiniba v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih, ki so med zdravljenjem kadili, 0,65 µg/ml (n = 16), kar je bilo približno 2-krat manj, kot pri nekdanjih kadilcih ali bolnikih, ki niso nikoli kadili (1,28 µg/ml, n = 108). Temu učinku se je pridružilo tudi zmanjšanje navideznega plazemskega očistka erlotiniba za 24 %. V študiji faze I s povečevanjem odmerka pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč so farmakokinetične analize v stanju dinamičnega ravnotežja pri bolnikih, ki so kadili, pokazale od odmerka odvisno povečanje izpostavljenosti erlotinibu, ko se je odmerek zdravila Tarceva povečeval iz 150 mg do največjega odmerka, ki so ga še prenašali, 300 mg. Najmanjša plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja pri 300 mg odmerku pri kadilcih je bila v tej študiji 1,22 µg/ml (n = 17). Glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.5 in 5.1.

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

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

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

Pediatrična populacija

Specifičnih študij pri otrocih niso izvedli.

Starejši bolniki

Specifičnih študij pri starejših bolnikih niso izvedli.

Jetrna okvara

Erlotinib se v glavnem izloča prek jeter. Pri bolnikih s solidnimi tumorji in zmerno jetrno okvaro (7-9 točk po Child-Pughovi lestvici) je bila geometrijska sredina AUC_{0-t} erlotiniba 27 000 ng•h/ml in C_{max} erlotiniba 805 ng/ml, v primerjavi z AUC_{0-t} 29 300 ng•h/ml in C_{max} 1090 ng/ml pri bolnikih z ustreznim delovanjem jeter, vključno z bolniki s primarnim rakom jeter ali zasevki v jetrih. Čeprav je bila C_{max} pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro statistično značilno manjša, te razlike ne smatramo za klinično pomembno. Podatkov glede vpliva hude jetrne disfunkcije na farmakokinetiko erlotiniba ni. V populacijski farmakokinetični analizi so bile zvečane serumske koncentracije celokupnega bilirubina povezane z manjšo hitrostjo izločanja erlotiniba.

Ledvična okvara

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

Erlotinib se v običajnih študijah genotoksičnosti ni izkazal kot genotoksičen. Dvoletne študije kancerogenosti z erlotinibom, ki so jih izvedli na podganah in miših, so bile negativne do izpostavljenosti, ki je presegla humano terapevtsko izpostavljenost (do 2-krat in 10-krat višje, glede na C_{max} in/ali AUC).

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

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

Obloga tablete

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Registration GmbH
Weiler Straße 5e
79540 Lörrach
Nemčija

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

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. september 2005
Datum zadnjega podaljšanja: 2. julij 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

CHEPLAPHARM Registration GmbH
Weiler Straße 5e
79540 Lörrach
Nemčija

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (Glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Tarceva 25 mg filmsko obložene tablete
erlotinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za peroralno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

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

EXP

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Registration GmbH
Weiler Straße 5e
79540 Lörrach
Nemčija

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

EU/1/05/311/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

tarceva 25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

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

1. IME ZDRAVILA

Tarceva 25 mg filmsko obložene tablete
erlotinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA
--

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Tarceva 100 mg filmsko obložene tablete
erlotinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za peroralno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

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

EXP

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Registration GmbH
Weiler Straße 5e
79540 Lörrach
Nemčija

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

EU/1/05/311/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

tarceva 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

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

1. IME ZDRAVILA

Tarceva 100 mg filmsko obložene tablete
erlotinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA
--

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Tarceva 150 mg filmsko obložene tablete
erlotinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za peroralno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

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

EXP

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Registration GmbH
Weiler Straße 5e
79540 Lörrach
Nemčija

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

EU/1/05/311/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

tarceva 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

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

1. IME ZDRAVILA

Tarceva 150 mg filmsko obložene tablete
erlotinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA
--

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

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

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Tarceva in za kaj ga uporabljamo

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

Zdravilo Tarceva je indicirano za zdravljenje odraslih. Zdravnik vam lahko to zdravilo predpiše, če imate napredovali nedrobnocelični rak pljuč. Lahko vam ga predpiše kot začetno zdravljenje ali kot zdravljenje, ko je vaša bolezen po začetni kemoterapiji ostala v večji meri nespremenjena, če so v vaših rakavih celicah prisotne določene mutacije receptorja za epidermalni rastni dejavnik. Lahko vam ga predpiše tudi, če predhodna kemoterapija ni ustavila bolezni.

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tarceva

Ne jemljite zdravila Tarceva:

- če ste alergični na erlotinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

- če jemljete druga zdravila, ki lahko povečajo ali zmanjšajo količino erlotiniba v vaši krvi ali vplivajo na njegov učinek (na primer antimikotiki, kot je ketokonazol, zaviralci proteaz, eritromicin, klaritromicin, fenitoin, karbamazepin, barbiturati, rifampicin, ciprofloksacin, omeprazol, ranitidin, šentjanževka ali zaviralci proteasomov), se posvetujte z zdravnikom. V nekaterih primerih lahko ta zdravila zmanjšajo učinkovitost ali pa povečajo neželene učinke zdravila Tarceva, zato bo morda zdravnik moral prilagoditi vaše zdravljenje ali pa vas med jemanjem zdravila Tarceva s temi zdravili ne bo zdravil;

- če jemljete antikoagulate (zdravila, ki pomagajo preprečevati trombozo oziroma nastajanje krvnih strdkov, npr. varfarin), saj lahko zdravilo Tarceva zveča vašo nagnjenost h krvavitvam. Posvetujte se z zdravnikom, ki vas bo moral redno spremljati z nekaterimi krvnimi testi;
- če jemljete statine (zdravila za zniževanje ravni holesterola v krvi), se posvetujte z zdravnikom, saj lahko zdravilo Tarceva poveča tveganje za pojav s statini povezanih težav z mišicami, ki lahko v redkih primerih vodijo do hudega razpadanja mišic (rabdomiolize) ter poškodb ledvic;
- če uporabljate kontaktne leče in/ali če ste v preteklosti imeli težave z očmi, kot so zelo suhe oči, vnetje sprednjega dela očesa (roženice) ali razjede na sprednjem delu očesa, o tem obvestite zdravnika.

Glejte tudi “Druga zdravila in zdravilo Tarceva”.

Obvestite zdravnika, če:

- imate nenadoma težave z dihanjem, ki so povezane s kašljem ali zvišano telesno temperaturo, ker vas bo morda zdravnik moral zdraviti z drugimi zdravili in prekiniti zdravljenje z zdravilom Tarceva;
- imate drisko, ker vas bo morda zdravnik moral zdraviti z zdravili proti driski (na primer loperamidom);
- imate hudo ali dolgotrajno drisko, občutite siljenje na bruhanje, ste izgubili tek ali bruham. V teh primerih obvestite zdravnika nemudoma, ker bo morda moral prekiniti zdravljenje z zdravilom Tarceva in vas zdraviti v bolnišnici;
- ste kadar koli imeli težave z jetri. Zdravilo Tarceva lahko povzroči resne težave z jetri in nekateri primeri so bili smrtni. Medtem ko jemljete to zdravilo, lahko zdravnik opravi krvne preiskave, s katerimi spremlja, ali vaša jetra delujejo ustrezno;
- imate hude bolečine v trebuhu, hude mehurje na koži ali se vam koža zelo lušči. Zdravnik bo morda moral začasno prekiniti ali ukiniti vaše zdravljenje z zdravilom Tarceva;
- pride do akutnega izbruha ali poslabšanja rdečih oči in bolečin v očesu, povečanega solzenja oči, zamegljenega vida in/ali občutljivosti na svetlobo, o tem takoj obvestite zdravnika, ker boste morda potrebovali nujno zdravljenje (glejte poglavje Možni neželeni učinki, spodaj);
- sočasno jemljete statin in se pri vas pojavijo nerazložljive bolečine v mišicah, občutljivost mišic na dotik, mišična šibkost ali krči. Zdravnik bo morda moral začasno prekiniti ali ukiniti vaše zdravljenje z zdravilom Tarceva.

Glejte tudi poglavje 4 “Možni neželeni učinki”.

Bolezen jeter ali ledvic

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

Motnja glukuronidacije, kot je Gilbertov sindrom

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

Kajenje

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

Otroci in mladostniki

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

Druga zdravila in zdravilo Tarceva

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Tarceva skupaj s hrano in pijačo

Zdravila Tarceva ne jemljite skupaj s hrano. Glejte tudi poglavje 3 ‘Kako jemati zdravilo Tarceva’.

Nosečnost in dojenje

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

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

Med zdravljenjem z zdravilom Tarceva in še najmanj 2 meseca po zadnji tableti zdravila ne dojte.

Če ste noseči ali dojte, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Tarceva vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Zdravilo Tarceva vsebuje sladkor, ki se imenuje laktoza monohidrat.

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo zdravila Tarceva posvetujte z zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Tarceva

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

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

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

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

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

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Tarceva, kot bi smeli

Takoj obvestite zdravnika ali farmacevta.

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

Če ste pozabili vzeti zdravilo Tarceva

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

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjega.

Če ste prenehali jemati zdravilo Tarceva

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

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

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če imate katerega koli od spodaj naštetih neželenih učinkov, se nemudoma obrnite na zdravnika. V nekaterih primerih vam bo zdravnik moral zmanjšati odmerek zdravila Tarceva ali prekiniti zdravljenje.

- Driska in bruhanje (zelo pogosta: pojavita se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov). Dolgotrajna in huda driska lahko povzroči nizek kalij v krvi in motnje delovanja ledvic, še posebno, če sočasno prejimate drugo kemoterapijo. V primeru hude ali dolgotrajne driske **nemudoma obvestite zdravnika**, ker boste morda potrebovali zdravljenje v bolnišnici.
- Vnetje oči zaradi keratokonjunktivitisa (zelo pogosto: pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov), konjunktivitisa in keratitisa (pogosto: pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov).
- Oblika vnetja pljuč, ki se imenuje intersticijska bolezen pljuč (občasna pri evropskih bolnikih: pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov; pogosta pri japonskih bolnikih: pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov). Ta bolezen je lahko povezana tudi z naravnim poslabšanjem vašega zdravstvenega stanja in se lahko v nekaterih primerih konča s smrtnim izidom. Če se pri vas pojavijo simptomi, kot so nenadne težave z dihanjem, ki so povezane s kašljem ali vročino, nemudoma obvestite zdravnika, ker imate lahko to bolezen. Zdravnik se lahko odloči za ukinitve zdravljenja z zdravilom Tarceva.
- Opazili so predrtja v prebavilih (občasno: pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov). Zdravniku povejte, če imate hude bolečine v trebuhu. Prav tako mu povejte, če ste v preteklosti imeli peptično razjedo ali divertikularno bolezen, ker lahko to poveča tveganje.
- Redko so poročali o vnetju jeter (hepatitisu) (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov). Simptomi lahko vključujejo splošno slabo počutje z zlatenico (porumenela koža in oči) ali brez nje, temen urin, siljenje na bruhanje, bruhanje in bolečino v trebuhu. V redkih primerih so poročali o jetrni odpovedi, ki je lahko smrtna. Zdravnik lahko prekine zdravljenje z zdravilom Tarceva, če bodo krvne preiskave pokazale hude spremembe v delovanju jeter.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- Kožni izpuščaj, ki se lahko pojavi ali poslabša na delih, ki so izpostavljeni soncu. Če ste izpostavljeni soncu, je verjetno koristno uporabiti zaščitna oblačila in/ali zaščitno kremo za sonce (npr. na osnovi mineralov);
- okužba,
- izguba apetita, zmanjšanje telesne mase,
- depresija,
- glavobol, spremenjena občutljivost kože ali otrplost okončin,
- težave z dihanjem, kašelj,
- siljenje na bruhanje,
- vnetje v ustih,
- bolečina v želodcu, slaba prebava, napenjanje,
- nenormalni krvni testi za jetrno funkcijo,
- srbenje,
- utrujenost, povišana telesna temperatura, okorelost.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- suha koža,
- izguba las,
- krvavitev iz nosu,

- krvavitev iz želodca ali črevesja,
- vnetne reakcije okrog nohtov,
- okužbe lasnih mešičkov,
- akne,
- razpokana koža (fisure na koži),
- zmanjšano delovanje ledvic (ko se zdravilo daje izven odobrenih indikacij skupaj s kemoterapijo).

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- vnetje ledvic (nefritis),
- presežek beljakovin v urinu (proteinurija),
- spremembe trepalnic,
- povečana poraščenost po telesu in obrazu moškega tipa,
- prekomerna pigmentacija kože,
- spremembe obrvi,
- krhki nohti in odstopanje nohtov od kože.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- pordele ali boleče dlani ali podplati (sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije).

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

- primeri predrtja ali razjed roženice,
- hudi mehurji na koži ali močno luščenje kože (kar nakazuje na Stevens-Johnsonov sindrom),
- vnetje obarvanega dela očesa.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Tarceva

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Tarceva

- **Učinkovina** zdravila Tarceva je erlotinib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg, 100 mg ali 150 mg erlotiniba (v obliki erlotinibijevega klorida), odvisno od jakosti.
- **Druge sestavine zdravila (pomožne snovi)** so:
jedro tablete: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, natrijev karboksimetilškrob (vrsta A), natrijev lavrilsulfat, magnezijev stearat (za laktozo monohidrat in natrij glejte tudi poglavje 2);
obloga tablete: hipromeloza, hidroksipropilceluloza, titanov dioksid, makrogol.

Izgled zdravila Tarceva in vsebina pakiranja

Zdravilo Tarceva 25 mg je v obliki filmsko obloženih tablet bele do rumenkaste barve, okrogle oblike, z vgraviranim napisom "T 25" na eni strani. Na voljo je v pakiranju po 30 tablet.

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

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

CHEPLAPHARM Registration GmbH

Weiler Straße 5e

79540 Lörrach

Nemčija

Proizvajalec

Delpharm Milano S.r.l.

Via Carnevale 1

20054 Segrate

Italija

CHEPLAPHARM Registration GmbH

Weiler Straße 5e

79540 Lörrach

Nemčija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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