

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tarceva 25 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Tarceva 25 mg

Jedna tabletki powlekana zawiera 25 mg erlotynibu (w postaci chlorowodoru erlotynibu).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Okrągłe, dwuwypukłe tabletki barwy białej lub żółtawej, z umieszczonym po jednej stronie nadrukiem „Tarceva 25” i logo w kolorze brązowawożółtym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Preparat Tarceva jest wskazany w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca lub niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii.

Przy przepisywaniu preparatu Tarceva należy wziąć pod uwagę czynniki związane z wydłużeniem przeżycia.

Nie wykazano korzyści co do czasu przeżycia ani innych istotnych klinicznie skutków leczenia u pacjentów z nowotworami, w których nie stwierdzano ekspresji receptora EGFR (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem Tarceva powinno być nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Zalecana dawka dobową preparatu Tarceva wynosi 150 mg i powinna być przyjmowana co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub co najmniej dwie godziny po posiłku.

Jeżeli konieczna jest modyfikacja dawki, należy ją zmniejszać stopniowo po 50 mg (patrz punkt 4.4).

Preparat Tarceva jest dostępny w dawkach 25 mg, 100 mg i 150 mg.

W przypadku jednoczesnego stosowania substratów i leków wpływających na CYP3A4 może być konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby: Erlotynib jest metabolizowany w wątrobie i wydalany z żółcią. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności erlotynibu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i dlatego należy zachować ostrożność podczas podawania preparatu Tarceva pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania preparatu Tarceva u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek: Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania erlotynibu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy > 1,5 razy większe niż górna granica wartości prawidłowych). Na podstawie danych farmakokinetycznych nie wydaje się, aby zmiana dawkowania była konieczna u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami

czynności nerek (patrz punkt 5.2). Nie zaleca się stosowania preparatu Tarceva u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Stosowanie u dzieci: Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania erlotynibu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania preparatu Tarceva u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Ciężka nadwrażliwość na erlotynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Substancje silnie indukujące CYP3A4 mogą zmniejszać skuteczność erlotynibu, natomiast silne inhibitory CYP3A4 mogą prowadzić do nasilenia toksyczności. Należy unikać jednoczesnego stosowania leków tego typu z erlotynibem (patrz punkt 4.5).

Osobom palącym tytoń należy doradzić, aby zaprzestały palenia, ponieważ palenie tytoniu może zmniejszać stężenie leku w osoczu (patrz punkt 4.5).

U pacjentów otrzymujących preparat Tarceva z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca (ang. *non-small cell lung cancer* - NSCLC) lub z powodu innych zaawansowanych nowotworów litych, donoszono o niezbyt częstych przypadkach śródmiąższowej choroby płuc (ang. *interstitial lung disease* - ILD), w tym również przypadkach śmiertelnych. W badaniu głównym BR.21 chorych na NSCLC, częstość występowania ILD (0,8 %) była taka sama w grupie otrzymującej placebo jak w grupie otrzymującej preparat Tarceva. Częstość występowania tej choroby u pacjentów leczonych preparatem Tarceva we wszystkich badaniach (włączając badania niekontrolowane i badania z równoczesną chemioterapią) wynosiła około 0,6 %, w porównaniu do 0,2 % u pacjentów, którzy otrzymywali placebo. U pacjentów, u których podejrzewano ILD, zgłaszano następujące rozpoznania: zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, śródmiąższową chorobę płuc, obliteracyjne zapalenie oskrzelików, zwłóknienie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) i nacieki w płucach. Często towarzyszyły im czynniki zakłócające lub współdziałające, takie jak jednocześnie lub uprzednio stosowana chemioterapia, uprzednia radioterapia, występujące uprzednio zmiany miąższowe płuc, przerzuty do płuc lub zakażenia płuc.

U pacjentów, u których nagle wystąpią nowe i(lub) narastające, niewyjaśnione objawy ze strony płuc, takie jak duszność, kaszel i gorączka, należy przerwać stosowanie preparatu Tarceva do czasu przeprowadzenia oceny diagnostycznej. W przypadku rozpoznania ILD, preparat Tarceva należy odstawić i w razie konieczności wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Biegunka występowała u około 50 % pacjentów przyjmujących preparat Tarceva. W przypadku biegunki o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, należy wdrożyć leczenie, np. loperamidem. W niektórych przypadkach może zachodzić konieczność zmniejszenia dawki. W badaniach klinicznych dawki zmniejszono stopniowo o 50 mg. Nie przeprowadzono badań dotyczących zmniejszania dawki o 25 mg. W przypadku ciężkiej lub uporczywej biegunki, nudności, jadłowstrętu lub wymiotów z towarzyszącym odwodnieniem, należy przerwać stosowanie preparatu Tarceva i wdrożyć postępowanie mające na celu przeciwdziałanie odwodnieniu (patrz punkt 4.8).

Tabletki zawierają laktozę i nie należy ich podawać u pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy Lapp lub zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy.

Erlotynib charakteryzuje się zmniejszeniem rozpuszczalności przy pH powyżej 5. Nie badano wpływu leków zmniejszających kwasowość soku żołądkowego, inhibitorów pompy protonowej oraz antagonistów receptora H₂ na wchłanianie erlotynibu, lecz leki te mogą upośledzać wchłanianie erlotynibu. W wyniku tego będzie zmniejszone stężenie erlotynibu w osoczu. Należy zachować ostrożność podczas stosowania tych leków jednocześnie z erlotynibem.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Erlotynib jest silnie działającym inhibitorem CYP1A1 i umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 i CYP2C8, a w warunkach *in vitro* jest on również silnym inhibitorem reakcji sprzęgania z kwasem glukuronowym, która przebiega za pośrednictwem UGT1A1.

Fizjologiczne znaczenie silnych właściwości hamujących wobec CYP1A1 nie jest znane, z uwagi na znacznie ograniczoną ekspresję CYP1A1 w tkankach ludzkich.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu inhibitorów CYP1A2 na farmakokinetykę erlotynibu, należy więc zachować ostrożność podczas stosowania tych inhibitorów jednocześnie z erlotynibem.

Dotychczas nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji klinicznych z jakimkolwiek substratem CYP3A4. Na podstawie badań *in vitro* stwierdzono, że w przypadku jednoczesnego leczenia erlotynibem i substratami CYP3A4 należy zachować ostrożność. Jeżeli zastosowanie takiego skojarzenia jest konieczne, należy zapewnić ścisłą obserwację kliniczną. W badaniu klinicznym wykazano, że erlotynib nie wpływa na farmakokinetykę stosowanego jednocześnie substratu CYP3A4/2C8, paklitakselu.

Hamowanie reakcji sprzęgania z kwasem glukuronowym może wywoływać interakcje z lekami, które są substratami UGT1A1 i są wydalane wyłącznie na tej drodze. U pacjentów, u których stopień ekspresji UGT1A1 jest niski lub u pacjentów z genetycznie uwarunkowanymi zaburzeniami reakcji sprzęgania z kwasem glukuronowym (np. choroba Gilberta) mogą być zwiększone stężenia bilirubiny w surowicy. Pacjenci ci muszą być leczeni z ostrożnością.

U ludzi, erlotynib jest metabolizowany przez układ cytochromów (CYP) w wątrobie, głównie przy udziale CYP3A4 i w mniejszym stopniu CYP1A2. Metabolizm pozawątrobowy przebiegający z udziałem CYP3A4 w jelicie, CYP1A1 w płucach i CYP1B1 w tkankach nowotworowych może odgrywać rolę w klirensie metabolicznym erlotynibu. Mogą występować potencjalne interakcje z lekami, które są metabolizowane przez te enzymy lub są ich inhibitorami bądź induktorami.

Silne inhibitory CYP3A4 powodują zmniejszenie metabolizmu erlotynibu i zwiększenie jego stężenia w osoczu. W badaniu klinicznym jednoczesne stosowanie erlotynibu i ketokonazolu (200 mg doustnie dwa razy na dobę przez 5 dni), który jest silnym inhibitorem CYP3A4, zwiększało narażenie na erlotynib (AUC o 86 % i C_{max} o 69 %). Z tego względu należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego leczenia erlotynibem i silnym inhibitorem CYP3A4, np. z azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi (np. ketokonazolem, itraconazolem, worykonazolem), inhibitorami proteazy, erytromycyną lub klarytromycyną. W razie konieczności należy zmniejszyć dawkę erlotynibu, zwłaszcza w przypadku zaobserwowania objawów toksyczności.

Silne induktory aktywności CYP3A4 powodują zwiększenie metabolizmu erlotynibu i istotne zmniejszenie jego stężenia w osoczu. W badaniu klinicznym jednoczesne stosowanie erlotynibu i ryfampicyny (600 mg doustnie raz na dobę przez 7 dni), która jest silnym induktorem CYP3A4, spowodowało zmniejszenie o 69 % mediany AUC erlotynibu. Kliniczne znaczenie tego zjawiska nie jest jasne, lecz skuteczność leku może być zmniejszona. Zmniejszenie ekspozycji na erlotynib może również występować pod wpływem innych induktorów CYP3A4, np. fenytoiny, karbamazepiny, barbituranów lub ziela dziurawca (*Hypericum perforatum*). W przypadku jednoczesnego stosowania tych leków z erlotynibem należy zachować ostrożność. W miarę możliwości należy rozważyć zastosowanie innych leków, które nie są induktorami CYP3A4.

W badaniach klinicznych opisywano zwiększenie wartości znormalizowanego współczynnika międzynarodowego (ang. *International Normalised Ratio* - INR), jak również incydenty krwawień, w tym krwawień z przewodu pokarmowego; niektóre z tych zdarzeń wiązały się z jednoczesnym stosowaniem warfaryny (patrz punkt 4.8), a niektóre z jednoczesnym stosowaniem NLPZ. Pacjenci przyjmujący warfarynę lub inne leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny powinni być regularnie monitorowani pod kątem zmian parametrów czasu protrombinowego lub INR.

Wyniki populacyjnego badania farmakokinetycznego sugerują, że pacjentów palących papierosy należy zachęcać do zaprzestania palenia podczas przyjmowania preparatu Tarceva, ponieważ palenie papierosów może zmniejszać stężenie leku w osoczu.

Erlotynib jest substratem dla glikoproteiny-P transportującej substancję czynną. Jednoczesne stosowanie inhibitorów glikoproteiny-P, np. cyklosporyny lub werapamilu może prowadzić do zmiany dystrybucji i(lub) zmiany eliminacji erlotynibu. Następstwa tych interakcji z punktu widzenia np. toksyczności dla OUN nie są ustalone. W takich sytuacjach należy zachować ostrożność.

Erlotynib charakteryzuje się zmniejszeniem rozpuszczalności przy pH powyżej 5. Nie badano wpływu leków zmniejszających kwasowość soku żołądkowego, inhibitorów pompy protonowej oraz antagonistów receptora H2 na wchłanianie erlotynibu, lecz leki te mogą upośledzać wchłanianie erlotynibu. W wyniku tego będzie zmniejszone stężenie leku w osoczu. Należy zachować ostrożność podczas stosowania tych leków jednocześnie z erlotynibem.

4.6 Cięża i laktacja

Nie ma badań u kobiet ciężarnych przyjmujących erlotynib. Badania na zwierzętach wykazały wpływ toksyczny na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko stosowania leku u ludzi nie jest znane. Kobiety w wieku rozrodczym muszą wiedzieć, że należy unikać zachodzenia w ciążę podczas stosowania preparatu Tarceva. W trakcie leczenia i co najmniej przez 2 tygodnie po jego zakończeniu należy stosować odpowiednie skuteczne metody antykoncepcji. U kobiet ciężarnych leczenie można kontynuować tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu.

Nie wiadomo, czy erlotynib przenika do mleka matki. Z uwagi na możliwość szkodliwego wpływu na niemowlę, należy odradzać karmienie piersią podczas przyjmowania preparatu Tarceva.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem preparatu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu; wiadomo jednak, że erlotynib nie powoduje upośledzenia sprawności umysłowej.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych niepożądanych reakcji na lek należały wysypka (75 %) i biegunka (54 %). W większości przypadków były to reakcje 1 lub 2 stopnia i dawały się opanować bez konieczności leczenia. Wysypka i biegunka o stopniu nasilenia 3 lub 4 występowały z częstością odpowiednio 9 % i 6 % u pacjentów leczonych preparatem Tarceva; każda z tych reakcji była przyczyną przerwania udziału w badaniu przez 1 % pacjentów. Zmniejszenie dawki z powodu wysypki i biegunki było konieczne odpowiednio u 6 % i 1 % pacjentów. W badaniu BR.21, mediana czasu do wystąpienia wysypki wynosiła 8 dni, a mediana czasu do wystąpienia biegunki 12 dni.

Zdarzenia niepożądane występujące z większą częstością (≥ 3 %) u pacjentów leczonych preparatem Tarceva niż w grupie placebo w badaniu głównym BR.21 i występujące u co najmniej 10 % pacjentów z grupy otrzymującej preparat Tarceva, zostały zestawione w tabeli 1, z uwzględnieniem stopnia ich nasilenia według CTC-NCI (ang. *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria*).

Tabela 1: Bardzo częste niepożądane reakcje związane z lekiem w badaniu BR.21

Stopień wg NCI-CTC	Erlotynib N = 485			Placebo N = 242		
	Każdy stopień	3	4	Każdy stopień	3	4
Terminologia MedDRA	%	%	%	%	%	%

Ogólna liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (AE)	99	40	22	96	36	22
<i>Zakażenia i infestacje</i>						
Zakażenia	24	4	0	15	2	0
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>						
Jadłowstręt	52	8	1	38	5	<1
<i>Zaburzenia oka</i>						
Zapalenie spojówek	12	<1	0	2	<1	0
Suchość zapalenie rogówki i spojówek	12	0	0	3	0	0
<i>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</i>						
Duszność	41	17	11	35	15	11
Kaszel	33	4	0	29	2	0
<i>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</i>						
Biegunka	54	6	<1	18	<1	0
Nudności	33	3	0	24	2	0
Wymioty	23	2	<1	19	2	0
Zapalenie jamy ustnej	17	<1	0	3	0	0
Ból brzucha	11	2	<1	7	1	<1
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>						
Wysypka	75	8	<1	17	0	0
Świąd	13	<1	0	5	0	0
Suchość skóry	12	0	0	4	0	0
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>						
Zmęczenie	52	14	4	45	16	4

Inne obserwacje:

Podstawową populację dla oceny bezpieczeństwa stanowiło 759 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę 150 mg preparatu Tarceva w monoterapii w badaniu III fazy BR.21, badaniu II fazy A248-1007 i trzech badaniach II fazy w populacjach innych niż pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca: 248-101 (rak jajnika), A248-1003 (raki głowy i szyi) i OSI2288g (rak piersi z przerzutami) oraz 242 pacjentów, którzy w badaniu BR.21 otrzymywali placebo. Niżej wymienione reakcje niepożądane często i niezbyt często występowały u pacjentów, którzy byli leczeni preparatem Tarceva w monoterapii i zostali włączeni do podstawowej populacji oceny bezpieczeństwa.

W celu uszeregowania działań niepożądanych według częstości występowania stosowane są następujące określenia: bardzo często (>1/10); często (>1/100, <1/10); niezbyt często (>1/1000, <1/100); rzadko (>1/10 000, <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000), łącznie z pojedynczymi przypadkami.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:

Często: Krwawienie z przewodu pokarmowego. W badaniach klinicznych, w niektórych przypadkach było związane z jednoczesnym stosowaniem warfaryny (patrz także punkt 4.5), a w niektórych z podawaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Często: Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (w tym zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej - AlAT, aminotransferazy asparaginianowej - AspAT, stężenie bilirubiny we krwi). Przeważnie zaburzenia te miały niewielkie lub umiarkowane nasilenie, miały charakter przemijający lub były związane z przerzutami do wątroby.

Zaburzenia oka:

Często: Zapalenie rogówki. Doniesiono o pojedynczym przypadku owrzodzenia rogówki u pacjenta otrzymującego preparat Tarceva w skojarzeniu z chemioterapią, jako powikłanie zapalenia błon śluzowych i skóry.

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: Ciężkie przypadki śródmiąższowej choroby płuc (ILD), łącznie z przypadkami śmiertelnymi, u pacjentów otrzymujących preparat Tarceva z powodu NSCLC lub innych zaawansowanych nowotworów litych (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Tolerowane były pojedyncze dawki doustne preparatu Tarceva do 1000 mg erlotynibu u zdrowych osób i do 1600 mg u chorych na nowotwory. Dawki 200 mg podawane dwa razy na dobę zdrowym osobom były źle tolerowane po zaledwie kilku dniach stosowania. Jak wynika z danych uzyskanych na podstawie tych badań, ciężkie zdarzenia niepożądane, takie jak biegunka, wysypka i ewentualnie zwiększona aktywność aminotransferaz, mogą występować po podaniu dawki większej niż zalecana dawka 150 mg. W przypadku, gdy podejrzewane jest przedawkowanie, należy zaprzestać leczenia preparatem Tarceva i wdrożyć leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX34

Erlotynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu/receptora typu 1 dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR znanego także jako HER1). Erlotynib silnie hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację EGFR. EGFR ulega ekspresji na powierzchni komórek prawidłowych i nowotworowych. W modelach nie-klinicznych hamowanie fosfotyrozyny EGFR prowadzi do zatrzymania podziałów komórki i(lub) jej śmierci.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC):

Skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Tarceva wykazano w randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo (BR.21), przeprowadzonym u 731 pacjentów z miejscowo zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca lub niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii. Pacjenci byli losowo przydzielani w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej doustnie preparat Tarceva w dawce 150 mg lub placebo raz na dobę. Punkty końcowe badania obejmowały czas przeżycia całkowitego, czas przeżycia bez progresji (ang. *progression-free survival* - PFS), odsetek odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, czas do wystąpienia nasilenia objawów raka płuca (kaszel, duszność i ból), i tolerancję. Pierwszoplanowym punktem końcowym był czas przeżycia.

Cechy demograficzne były równomiernie rozłożone w obu grupach pacjentów. Około dwie trzecie pacjentów stanowili mężczyźni i u około jednej trzeciej wyjściowy stan sprawności (PS) wg ECOG wynosił 2, a u 9 % pacjentów stwierdzano stan sprawności 3 stopnia wg ECOG. Dziewięćdziesiąt trzy

procent i 92 % wszystkich pacjentów, odpowiednio, z grupy otrzymującej preparat Tarceva i placebo, uprzednio poddawano leczeniu z zastosowaniem schematów zawierających pochodne platyny, a u odpowiednio 36 % i 37 % wszystkich pacjentów zastosowano uprzednio taksany.

Skorygowany stosunek ryzyka (ang. *hazard ratio* - HR) zgonu w grupie pacjentów otrzymujących preparat Tarceva w stosunku do grupy otrzymującej placebo wynosił 0,73 (95 % przedział ufności - CI, 0,60 do 0,87) ($p = 0,001$). Odsetek pacjentów pozostających przy życiu po 12 miesiącach wynosił 31,2 % oraz 21,5 %, odpowiednio dla grupy leczonej preparatem Tarceva i grupy otrzymującej placebo. Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 6,7 miesięcy w grupie otrzymującej preparat Tarceva (95 % przedział ufności - CI; 5,5 do 7,8 miesięcy) w porównaniu do 4,7 miesięcy w grupie otrzymującej placebo (95 % CI; 4,1 do 6,3 miesięcy).

Badano wpływ na czas przeżycia całkowitego w różnych podgrupach pacjentów. Wpływ leczenia preparatem Tarceva na czas przeżycia całkowitego był podobny u pacjentów z wyjściowym stopniem sprawności PS 2-3 wg ECOG (HR = 0,77; CI 0,6-1,0) i PS 0-1 (HR = 0,73; 0,6-0,9), u mężczyzn (HR = 0,76; CI 0,6-0,9) i u kobiet (HR = 0,80; CI 0,6-1,1), u pacjentów w wieku < 65 lat (HR = 0,75; CI 0,6-0,9) i u starszych pacjentów (HR = 0,79; CI 0,6-1,0), u pacjentów, u których zastosowano uprzednio jeden schemat chemioterapii (HR = 0,76; CI 0,6-1,0) i więcej niż jeden uprzednich schematów chemioterapii (HR = 0,75; CI 0,6-1,0), u pacjentów rasy kaukaskiej (HR = 0,79; CI 0,6-1,0) i u pacjentów rasy azjatyckiej (HR = 0,61; 0,4-1,0), u pacjentów z rakiem gruczołowym (HR = 0,71; CI 0,6-0,9) i u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym (HR = 0,67; CI 0,5-0,9), lecz nie u pacjentów z innymi typami histologicznymi (HR = 1,04; CI 0,7-1,5), u pacjentów w IV stopniu klinicznego zaawansowania przy rozpoznaniu choroby (HR = 0,92; CI 0,7-1,2) i u pacjentów ze stopniem klinicznego zaawansowania < IV przy rozpoznaniu choroby (HR = 0,65; 0,5-0,8). Pacjenci, którzy nigdy nie palili tytoniu odnieśli dużo większą korzyść z leczenia erlotynibem (HR dla przeżycia = 0,42; CI 0,28-0,64) w porównaniu do pacjentów, którzy obecnie lub w przeszłości palili tytoń (HR = 0,87; CI 0,71-1,05).

U 45% pacjentów, u których oznaczono ekspresję receptora EGFR, współczynnik ryzyka wynosił 0,68 (CI 0,49-0,94) dla pacjentów, u których wykazano ekspresję receptora EGFR, i 0,93 (CI 0,63-1,36) dla pacjentów, u których wyniki oznaczenia ekspresji receptora EGFR były negatywne (oznaczane w badaniu immunohistochemicznym przy użyciu zestawu EGFR pharmDx i definiujące status EGFR-ujemny jako mniej niż 10% wybarwionych komórek nowotworowych). U pozostałych 55% pacjentów, u których stopień ekspresji receptora EGFR był nieznany, iloraz ryzyka wynosił 0,77 (CI 0,61-0,98)

Mediana PFS wynosiła 9,7 tygodni w grupie leczonej preparatem Tarceva (95 % CI, 8,4 do 12,4 tygodni) w porównaniu do 8 tygodni w grupie otrzymującej placebo (95 % CI, 7,9 do 8,1 tygodni).

Odsetek obiektywnych odpowiedzi oceniany wg skali RECIST w grupie pacjentów leczonych preparatem Tarceva wynosił 8,9 % (95 % CI, 6,4 do 12,0 %).

Pierwszych 330 pacjentów oceniano centralnie (odsetek odpowiedzi 6,2%); 401 pacjentów oceniali badacze (odsetek odpowiedzi 11,2%).

Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 34,3 tygodni i wahała się od 9,7 do 57,6+ tygodni. Odsetek pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź, częściową odpowiedź lub stabilizację choroby wynosił 44,0 % i 27,5 % odpowiednio w grupie leczonej preparatem Tarceva i w grupie otrzymującej placebo ($p = 0,004$).

Korzyść z leczenia preparatem Tarceva pod względem przeżycia obserwowano także u pacjentów, u których nie uzyskano obiektywnej odpowiedzi ze strony nowotworu (wg skali RECIST). Dowodzi tego wartość stosunku ryzyka zgonu wynosząca 0,82 (95 % CI, 0,68 do 0,99) u pacjentów, u których najlepszą uzyskaną odpowiedzią była stabilizacja lub progresja choroby.

Leczenie preparatem Tarceva przyniosło korzyści dotyczące objawów choroby poprzez znaczące wydłużenie czasu do wystąpienia nasilenia kaszlu, duszności i bólu w porównaniu do placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Maksymalne stężenia erlotynibu w osoczu uzyskuje się w ciągu około 4 godzin po podaniu doustnym. Badanie przeprowadzone u zdrowych ochotników pozwoliło uzyskać szacunkową wartość biodostępności całkowitej równą 59 %. Ekspozycja po podaniu doustnym może ulegać zwiększeniu pod wpływem pożywienia.

Dystrybucja: Średnia rzeczywista objętość dystrybucji erlotynibu wynosi 232 l. Erlotynib jest dystrybuowany do tkanki nowotworowej u ludzi. W badaniu przeprowadzonym z udziałem 4 pacjentów (3 z niedrobnokomórkowym rakiem płuc - NSCLC, i 1 z rakiem krtani) otrzymujących preparat Tarceva doustnie w dawce 150 mg na dobę, stężenie erlotynibu w próbkach guza po wycięciu chirurgicznym w 9 dniu leczenia wynosiły średnio 1,185 ng/g tkanki. Odpowiada to ogólnej średniej wartości sięgającej 63 % (zakres 5-161 %) maksymalnych stężeń w osoczu w stanie stacjonarnym. Główne czynne metabolity były obecne w guzie nowotworowym w stężeniach wynoszących średnio 160 ng/g tkanki, co odpowiada ogólnej średniej wartości 113 % (zakres 88-130 %) maksymalnych stężeń w osoczu w stanie stacjonarnym. Erlotynib wiąże się z białkami osocza w około 95 %. Erlotynib wiąże się z albuminami surowicy i z kwaśną α_1 -glikoproteiną (AAG).

Metabolizm: U ludzi erlotynib jest metabolizowany w wątrobie przez układ enzymatyczny cytochromu (CYP), głównie przez CYP3A4 i w mniejszym stopniu CYP1A2. Metabolizm pozawątrobowy przebiegający z udziałem CYP3A4 w jelicie, CYP1A1 w płucach i CYP1B1 w tkankach nowotworowych, może być elementem klirensu metabolicznego erlotynibu.

Zidentyfikowano trzy główne szlaki metaboliczne: 1) O-demetylację po jednej lub obu stronach łańcucha, z późniejszym utlenianiem do kwasów karboksylowych; 2) utlenianie grupy acetylenowej, a następnie hydroliza do kwasu arylokarboksylowego, 3) hydroksylację pierścienia aromatycznego grupy fenyloacetylenowej. Główne metabolity erlotynibu, OSI-420 i OSI-413, powstałe w wyniku O-demetylacji po jednej stronie łańcucha, wykazywały siłę działania porównywalną do erlotynibu w przedklinicznych testach *in vitro* oraz w modelach nowotworów *in vivo*. Występują one w osoczu w stężeniach <10 % stężenia erlotynibu i wykazują podobną farmakokinetykę jak erlotynib.

Wydalenie: Erlotynib jest wydalany przede wszystkim w postaci metabolitów z kałem (>90 %), a wydalanie nerkowe stanowi tylko niewielką część (około 9 %) dawki doustnej. Mniej niż 2 % dawki doustnej wydalana się w postaci macierzystego leku. Farmakokinetyczna analiza populacyjna u 591 pacjentów przyjmujących preparat Tarceva jako jedyny lek wykazała, że średni całkowity klirens wynosi 4,47 l/h, a mediana okresu półtrwania wynosi 36,2 godzin. Można więc oczekiwać, że czas potrzebny do uzyskania stanu stacjonarnego stężenia w osoczu będzie wynosił około 7-8 dni.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach:

Na podstawie farmakokinetycznej analizy populacyjnej nie stwierdzono klinicznie istotnej zależności pomiędzy przewidywaną wartością całkowitego klirensu a wiekiem, masą ciała, płcią i grupą etniczną pacjenta. Czynniki zależne od pacjenta, które korelowały z farmakokinetyką erlotynibu, obejmowały stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy, AAG i aktualne palenie papierosów. Zwiększone stężenia bilirubiny całkowitej i AAG były związane z wolniejszym wydalaniem erlotynibu. Kliniczne znaczenie tych różnic nie jest jasne. Jednakże, u palaczy szybkość wydalania erlotynibu była większa. Na podstawie wyników populacyjnego badania dotyczącego farmakokinetyki, osobom palącym papierosy należy doradzić zaprzestanie palenia w trakcie przyjmowania preparatu Tarceva, ponieważ palenie tytoniu może zmniejszać stężenie leku w osoczu.

Na podstawie wyników populacyjnej analizy dotyczącej farmakokinetyki, obecność opioidów wydaje się zwiększać ekspozycję o około 11%.

Nie prowadzono specjalnych badań u dzieci i pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności wątroby: Erlotynib jest wydalany przede wszystkim przy udziale wątroby. Obecnie nie ma danych dotyczących wpływu zaburzeń czynności wątroby i(lub) przerzutów

nowotworu do wątroby na farmakokinetykę erlotynibu. W farmakokinetycznej analizie populacyjnej zwiększone stężenia całkowitej bilirubiny w surowicy wiązały się z wolniejszym wydalaniem erlotynibu.

Zaburzenia czynności nerek: Erlotynib i jego metabolity nie są w znaczącym stopniu wydane przez nerki, ponieważ mniej niż 9 % pojedynczej dawki jest wydane z moczem. W farmakokinetycznej analizie populacyjnej nie stwierdzono klinicznie istotnej zależności między wydalaniem erlotynibu a klirensiem kreatyniny, ale nie ma danych dotyczących pacjentów, u których klirens kreatyniny wynosi <15 ml/min.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania toksyczne po podaniu wielokrotnym, obserwowane u co najmniej jednego gatunku zwierząt lub w co najmniej jednym badaniu, obejmowały zmiany w rogówce (zanik, owrzodzenie), skórze (zwyrodnienie i zapalenie mieszków włosowych, zaczerwienienie, łysienie), jajnikach (zanik), wątrobie (martwica wątroby), nerkach (martwica brodawek nerkowych i poszerzenie cewek) i przewodzie pokarmowym (opóźnione opróżnianie żołądka i biegunka). Parametry czerwonych krwinek były obniżone, natomiast liczba krwinek białych, głównie granulocytów obojętnochłonnych, ulegała zwiększeniu. Stwierdzano związane z leczeniem zwiększenie aktywności ALAT, AspAT i stężenia bilirubiny we krwi. Wyniki te obserwowano przy narażeniu znacznie poniżej wartości istotnych klinicznie.

Na podstawie mechanizmu działania erlotynibu można wnioskować, że może on mieć właściwości teratogenne. Dane pochodzące z badań działania toksycznego na reprodukcję u szczurów i królików w dawkach zbliżonych do maksymalnej dawki tolerowanej i(lub) dawek toksycznych dla matki wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (embriotoksyczność u szczurów, resorpcję zarodka i działanie toksyczne na płód u królików) i rozwój (zmniejszenie wzrastania i przeżywalności potomstwa u szczurów), ale nie wykazały działania teratogenne i szkodliwego wpływu na płodność. Obserwowano to przy narażeniu na poziomie wartości istotnych klinicznie.

Erlotynib dawał negatywne wyniki w konwencjonalnych badaniach genotoksyczności. Badania dotyczące działania rakotwórczego nie były prowadzone.

Skórną reakcję fototoksyczną o niewielkim nasileniu obserwowano u szczurów po naświetlaniu promieniowaniem UV.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Glikolan sodowy skrobi typu A
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian (E470 b)

Otoczka tabletki:

Hydroksypropyloceluloza (E463)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Hypromeloza (E464)

Tusz (żółty) do nadruku:

Szelak (E904)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Produkt nie wymaga specjalnych środków ostrożności przy przechowywaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC zgrzewany z folią aluminiową, zawierający 30 tabletek.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
40 Broadwater Road
Welwyn Garden City
Hertfordshire, AL7 3AY
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tarceva 100 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Tarceva 100 mg

Jedna tabletki powlekana zawiera 100 mg erlotynibu (w postaci chlorowodoru erlotynibu).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Okrągłe, dwuwypukłe tabletki barwy białej lub żółtawej, z umieszczonym po jednej stronie nadrukiem „Tarceva 100” i logo w kolorze szarym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Preparat Tarceva jest wskazany w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca lub niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii.

Przy przepisywaniu preparatu Tarceva należy wziąć pod uwagę czynniki związane z wydłużeniem przeżycia.

Nie wykazano korzyści co do czasu przeżycia ani innych istotnych klinicznie skutków leczenia u pacjentów z nowotworami, w których nie stwierdzano ekspresji receptora EGFR (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem Tarceva powinno być nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Zalecana dawka dobową preparatu Tarceva wynosi 150 mg i powinna być przyjmowana co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub co najmniej dwie godziny po posiłku.

Jeżeli konieczna jest modyfikacja dawki, należy ją zmniejszać stopniowo po 50 mg (patrz punkt 4.4).

Preparat Tarceva jest dostępny w dawkach 25 mg, 100 mg i 150 mg.

W przypadku jednoczesnego stosowania substratów i leków wpływających na CYP3A4 może być konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby: Erlotynib jest metabolizowany w wątrobie i wydalany z żółcią. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności erlotynibu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i dlatego należy zachować ostrożność podczas podawania preparatu Tarceva pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania preparatu Tarceva u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek: Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania erlotynibu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy >1,5 razy większe niż górna granica wartości prawidłowych). Na podstawie danych farmakokinetycznych nie wydaje się, aby zmiana dawkowania była konieczna u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami

czynności nerek (patrz punkt 5.2). Nie zaleca się stosowania preparatu Tarceva u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Stosowanie u dzieci: Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania erlotynibu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania preparatu Tarceva u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Ciężka nadwrażliwość na erlotynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Substancje silnie indukujące CYP3A4 mogą zmniejszać skuteczność erlotynibu, natomiast silne inhibitory CYP3A4 mogą prowadzić do nasilenia toksyczności. Należy unikać jednoczesnego stosowania leków tego typu z erlotynibem (patrz punkt 4.5).

Osobom palącym tytoń należy doradzić, aby zaprzęstały palenia, ponieważ palenie tytoniu może zmniejszać stężenie leku w osoczu. (patrz punkt 4.5).

U pacjentów otrzymujących preparat Tarceva z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca (ang. *non-small cell lung cancer* - NSCLC) lub z powodu innych zaawansowanych nowotworów litych, donoszono o niezbyt częstych przypadkach śródmiąższowej choroby płuc (ang. *interstitial lung disease* - ILD), w tym również przypadkach śmiertelnych. W badaniu głównym BR.21 chorych na NSCLC, częstość występowania ILD (0,8 %) była taka sama w grupie otrzymującej placebo jak w grupie otrzymującej preparat Tarceva. Częstość występowania tej choroby u pacjentów, leczonych preparatem Tarceva we wszystkich badaniach (włączając badania niekontrolowane i badania z równoczesną chemioterapią) wynosiła około 0,6 %, w porównaniu do 0,2 % u pacjentów którzy otrzymywali placebo. U pacjentów, u których podejrzewano ILD, zgłaszano następujące rozpoznania: zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, śródmiąższową chorobę płuc, obliteracyjne zapalenie oskrzelików, zwłóknienie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) i nacieki w płucach. Często towarzyszyły im czynniki zakłócające lub współdziałające, takie jak jednocześnie lub uprzednio stosowana chemioterapia, uprzednia radioterapia, występujące uprzednio zmiany miąższowe płuc, przerzuty do płuc lub zakażenia płuc.

U pacjentów, u których nagle wystąpią nowe i(lub) narastające, niewyjaśnione objawy ze strony płuc, takie jak duszność, kaszel i gorączka, należy przerwać stosowanie preparatu Tarceva do czasu przeprowadzenia oceny diagnostycznej. W przypadku rozpoznania ILD, preparat Tarceva należy odstawić i w razie konieczności wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Biegunka występowała u około 50 % pacjentów przyjmujących preparat Tarceva. W przypadku biegunki o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu należy wdrożyć leczenie, np. loperamidem. W niektórych przypadkach może zachodzić konieczność zmniejszenia dawki. W badaniach klinicznych dawki zmniejszono stopniowo o 50 mg. Nie przeprowadzono badań dotyczących zmniejszania dawki o 25 mg. W przypadku ciężkiej lub uporczywej biegunki, nudności, jadłowstrętu lub wymiotów z towarzyszącym odwodnieniem, należy przerwać stosowanie preparatu Tarceva i wdrożyć postępowanie mające na celu przeciwdziałanie odwodnieniu (patrz punkt 4.8).

Tabletki preparatu Tarceva zawierają laktozę i nie należy ich podawać u pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy Lapp lub zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy.

Erlotynib charakteryzuje się zmniejszeniem rozpuszczalności przy pH powyżej 5. Nie badano wpływu leków zmniejszających kwasowość soku żołądkowego, inhibitorów pompy protonowej oraz antagonistów receptora H₂ na wchłanianie erlotynibu, lecz leki te mogą upośledzać wchłanianie erlotynibu. W wyniku tego będzie zmniejszone stężenie erlotynibu w osoczu. Należy zachować ostrożność podczas stosowania tych leków jednocześnie z erlotynibem.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Erlotynib jest silnie działającym inhibitorem CYP1A1 i umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 i CYP2C8, a w warunkach *in vitro* jest on również silnym inhibitorem reakcji sprzęgania z kwasem glukuronowym, która przebiega za pośrednictwem UGT1A1.

Fizjologiczne znaczenie silnych właściwości hamujących wobec CYP1A1 nie jest znane z uwagi na znacznie ograniczoną ekspresję CYP1A1 w tkankach ludzkich.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu inhibitorów CYP1A2 na farmakokinetykę erlotynibu, tak więc należy zachować ostrożność podczas stosowania tych inhibitorów jednocześnie z erlotynibem.

Dotychczas nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji klinicznych z jakimkolwiek substratem CYP3A4. Na podstawie badań *in vitro* stwierdzono, że w przypadku jednoczesnego leczenia erlotynibem i substratami CYP3A4 należy zachować ostrożność. Jeżeli zastosowanie takiego skojarzenia jest konieczne, należy zapewnić ścisłą obserwację kliniczną. W badaniu klinicznym wykazano, że erlotynib nie wpływa na farmakokinetykę stosowanego jednocześnie substratu CYP3A4/2C8, paklitakselu.

Hamowanie reakcji sprzęgania z kwasem glukuronowym może wywoływać interakcje z lekami, które są substratami UGT1A1 i są wydalane wyłącznie na tej drodze. U pacjentów, u których stopień ekspresji UGT1A1 jest niski, lub u pacjentów z genetycznie uwarunkowanymi zaburzeniami reakcji sprzęgania z kwasem glukuronowym (np. choroba Gilberta) mogą być zwiększone stężenia bilirubiny w surowicy. Pacjenci ci muszą być leczeni z ostrożnością.

U ludzi, erlotynib jest metabolizowany przez układ cytochromów (CYP) w wątrobie, głównie przy udziale CYP3A4 i w mniejszym stopniu CYP1A2. Metabolizm pozawątrobowy przebiegający z udziałem CYP3A4 w jelicie, CYP1A1 w płucach i CYP1B1 w tkankach nowotworowych może odgrywać rolę w klirensie metabolicznym erlotynibu. Mogą występować potencjalne interakcje z lekami, które są metabolizowane przez te enzymy lub są ich inhibitorami bądź induktorami.

Silne inhibitory CYP3A4 powodują zmniejszenie metabolizmu erlotynibu i zwiększenie jego stężenia w osoczu. W badaniu klinicznym jednoczesne stosowanie erlotynibu i ketokonazolu (200 mg doustnie dwa razy na dobę przez 5 dni), który jest silnym inhibitorem CYP3A4, zwiększało narażenie na erlotynib (AUC o 86 % i C_{max} o 69 %). Z tego względu należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego leczenia erlotynibem i silnym inhibitorem CYP3A4, np. z azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi (np. ketokonazolem, itraconazolem, worykonazolem), inhibitorami proteazy, erytromycyną lub klarytromycyną. W razie konieczności należy zmniejszyć dawkę erlotynibu, zwłaszcza w przypadku zaobserwowania objawów toksyczności.

Silne induktory aktywności CYP3A4 powodują zwiększenie metabolizmu erlotynibu i istotne zmniejszenie jego stężenia w osoczu. W badaniu klinicznym jednoczesne stosowanie erlotynibu i ryfampicyny (600 mg doustnie raz na dobę przez 7 dni), która jest silnym induktorem CYP3A4, spowodowało zmniejszenie o 69 % mediany AUC erlotynibu. Kliniczne znaczenie tego zjawiska nie jest jasne, lecz skuteczność leku może być zmniejszona. Zmniejszenie ekspozycji na erlotynib może również występować pod wpływem innych induktorów CYP3A4, np. fenytoiny, karbamazepiny, barbituranów lub ziela dziurawca (*Hypericum perforatum*). W przypadku jednoczesnego stosowania tych leków z erlotynibem należy zachować ostrożność. W miarę możliwości należy rozważyć zastosowanie innych leków, które nie są induktorami CYP3A4.

W badaniach klinicznych opisywano zwiększenie wartości znormalizowanego współczynnika międzynarodowego (ang. *International Normalised Ratio* - INR), jak również incydenty krwawień, w tym krwawień z przewodu pokarmowego; niektóre z tych zdarzeń wiązały się z jednoczesnym stosowaniem warfaryny (patrz punkt 4.8), a niektóre z jednoczesnym stosowaniem NLPZ. Pacjenci przyjmujący warfarynę lub inne leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny powinni być regularnie monitorowani pod kątem zmian parametrów czasu protrombinowego lub INR.

Wyniki populacyjnego badania farmakokinetycznego sugerują, że pacjentów palących papierosy należy zachęcać do zaprzestania palenia podczas przyjmowania preparatu Tarceva, ponieważ palenie papierosów może zmniejszać stężenie leku w osoczu.

Erlotynib jest substratem dla glikoproteiny-P transportującej substancję czynną. Jednoczesne stosowanie inhibitorów glikoproteiny-P, np. cyklosporyny lub werapamilu może prowadzić do zmiany dystrybucji i(lub) zmiany eliminacji erlotynibu. Następstwa tych interakcji z punktu widzenia np. toksyczności dla OUN nie są ustalone. W takich sytuacjach należy zachować ostrożność.

Erlotynib charakteryzuje się zmniejszeniem rozpuszczalności przy pH powyżej 5. Nie badano wpływu leków zmniejszających kwasowość soku żołądkowego, inhibitorów pompy protonowej oraz antagonistów receptora H₂ na wchłanianie erlotynibu, lecz leki te mogą upośledzać wchłanianie erlotynibu. W wyniku tego będzie zmniejszone stężenie leku w osoczu. Należy zachować ostrożność podczas stosowania tych leków jednocześnie z erlotynibem.

4.6 Cięża i laktacja

Nie ma badań u kobiet ciężarnych przyjmujących erlotynib. Badania na zwierzętach wykazały wpływ toksyczny na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko stosowania leku u ludzi nie jest znane. Kobiety w wieku rozrodczym muszą wiedzieć, że należy unikać zachodzenia w ciążę podczas stosowania preparatu Tarceva. W trakcie leczenia i co najmniej przez 2 tygodnie po jego zakończeniu należy stosować odpowiednie skuteczne metody antykoncepcji. U kobiet ciężarnych leczenie można kontynuować tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu.

Nie wiadomo, czy erlotynib przenika do mleka matki. Z uwagi na możliwość szkodliwego wpływu na niemowlę, należy odradzać karmienie piersią podczas przyjmowania preparatu Tarceva.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem preparatu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu; wiadomo jednak, że erlotynib nie powoduje upośledzenia sprawności umysłowej.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych niepożądanych reakcji na lek należały wysypka (75 %) i biegunka (54 %). W większości przypadków były to reakcje 1 lub 2 stopnia i dawały się opanować bez konieczności leczenia. Wysypka i biegunka o stopniu nasilenia 3 lub 4 występowały z częstością odpowiednio 9 % i 6 % u pacjentów leczonych preparatem Tarceva; każda z tych reakcji była przyczyną przerwania udziału w badaniu przez 1 % pacjentów. Zmniejszenie dawki z powodu wysypki i biegunki było konieczne odpowiednio u 6 % i 1 % pacjentów. W badaniu BR.21, mediana czasu do wystąpienia wysypki wynosiła 8 dni, a mediana czasu do wystąpienia biegunki 12 dni.

Zdarzenia niepożądane występujące z większą częstością (≥ 3 %) u pacjentów leczonych preparatem Tarceva niż w grupie placebo w badaniu głównym BR.21 i występujące u co najmniej 10 % pacjentów z grupy otrzymującej preparat Tarceva, zostały zestawione w tabeli 1, z uwzględnieniem stopnia ich nasilenia według CTC-NCI (ang. *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria*).

Tabela 1: Bardzo częste niepożądane reakcje związane z lekiem w badaniu BR.21

	Erlotynib N = 485			Placebo N = 242		
	Każdy stopień	3	4	Każdy stopień	3	4
Stopień wg NCI-CTC						
Terminologia MedDRA	%	%	%	%	%	%

Ogólna liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (AE)	99	40	22	96	36	22
<i>Zakażenia i infestacje</i>						
Zakażenia	24	4	0	15	2	0
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>						
Jadłowstręt	52	8	1	38	5	<1
<i>Zaburzenia oka</i>						
Zapalenie spojówek	12	<1	0	2	<1	0
Suchość zapalenie rogówki i spojówek	12	0	0	3	0	0
<i>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</i>						
Duszność	41	17	11	35	15	11
Kaszel	33	4	0	29	2	0
<i>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</i>						
Biegunka	54	6	<1	18	<1	0
Nudności	33	3	0	24	2	0
Wymioty	23	2	<1	19	2	0
Zapalenie jamy ustnej	17	<1	0	3	0	0
Ból brzucha	11	2	<1	7	1	<1
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>						
Wysypka	75	8	<1	17	0	0
Świąd	13	<1	0	5	0	0
Suchość skóry	12	0	0	4	0	0
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>						
Zmęczenie	52	14	4	45	16	4

Inne obserwacje:

Podstawową populację dla oceny bezpieczeństwa stanowiło 759 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę 150 mg preparatu Tarceva w monoterapii w badaniu III fazy BR.21, badaniu II fazy A248-1007 i trzech badaniach II fazy w populacjach innych niż pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca: 248-101 (rak jajnika), A248-1003 (raki głowy i szyi) i OSI2288g (rak piersi z przerzutami) oraz 242 pacjentów, którzy w badaniu BR.21 otrzymywali placebo. Niżej wymienione reakcje niepożądane, często i niezbyt często występowały u pacjentów, którzy byli leczeni preparatem Tarceva w monoterapii i zostali włączeni do podstawowej populacji oceny bezpieczeństwa.

W celu uszeregowania działań niepożądanych według częstości występowania stosowane są następujące określenia: bardzo często (>1/10); często (>1/100, <1/10); niezbyt często (>1/1000, <1/100); rzadko (>1/10 000, <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000) łącznie z pojedynczymi przypadkami.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:

Często: Krwawienie z przewodu pokarmowego. W badaniach klinicznych, w niektórych przypadkach było związane z jednoczesnym stosowaniem warfaryny (patrz także punkt 4.5), a w niektórych z podawaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Często: Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (w tym zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej - AlAT, aminotransferazy asparaginianowej - AspAT, stężenie bilirubiny we krwi). Przeważnie zaburzenia te miały niewielkie lub umiarkowane nasilenie, miały charakter przemijający, lub były związane z przerzutami do wątroby.

Zaburzenia oka:

Często: Zapalenie rogówki. Doniesiono o pojedynczym przypadku owrzodzenia rogówki u pacjenta otrzymującego preparat Tarceva w skojarzeniu z chemioterapią, jako powikłanie zapalenia błon śluzowych i skóry.

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: Ciężkie przypadki śródmiąższowej choroby płuc (ILD), łącznie z przypadkami śmiertelnymi, u pacjentów otrzymujących preparat Tarceva z powodu NSCLC lub innych zaawansowanych nowotworów litych (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Tolerowane były pojedyncze dawki doustne preparatu Tarceva do 1000 mg erlotynibu u zdrowych osób i do 1600 mg u chorych na nowotwory. Dawki 200 mg podawane dwa razy na dobę zdrowym osobom były źle tolerowane po zaledwie kilku dniach stosowania. Jak wynika z danych uzyskanych na podstawie tych badań, ciężkie zdarzenia niepożądane, takie jak biegunka, wysypka i ewentualnie zwiększona aktywność aminotransferaz, mogą występować po podaniu dawki większej niż zalecana dawka 150 mg. W przypadku, gdy podejrzewane jest przedawkowanie, należy zaprzestać leczenia preparatem Tarceva i wdrożyć leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX34

Erlotynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu/ receptora typu 1 dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR znanego także jako HER1). Erlotynib silnie hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację EGFR. EGFR ulega ekspresji na powierzchni komórek prawidłowych i nowotworowych. W modelach nie-klinicznych hamowanie fosfotyrozyny EGFR prowadzi do zatrzymania podziałów komórki i(lub) jej śmierci..

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC):

Skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Tarceva wykazano w randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo (BR.21), przeprowadzonym u 731 pacjentów z miejscowo zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca lub niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii. Pacjenci byli losowo przydzielani w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej doustnie preparat Tarceva w dawce 150 mg lub placebo raz na dobę. Punkty końcowe badania obejmowały czas przeżycia całkowitego, czas przeżycia bez progresji (ang. *progression-free survival* - PFS), odsetek odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, czas do wystąpienia nasilenia objawów raka płuca (kaszel, duszność i ból), i tolerancję. Pierwszoplanowym punktem końcowym był czas przeżycia.

Cechy demograficzne były równomiernie rozłożone w obu grupach pacjentów. Około dwie trzecie pacjentów stanowili mężczyźni i u około jednej trzeciej wyjściowy stan sprawności (PS) wg ECOG wynosił 2 u 9 % pacjentów stwierdzano stan sprawności 3 stopnia wg ECOG. Dziewięćdziesiąt trzy

procent i 92 % wszystkich pacjentów, odpowiednio, z grupy otrzymującej preparat Tarceva i placebo, uprzednio poddawano leczeniu z zastosowaniem schematów zawierających pochodne platyny, a u odpowiednio 36 % i 37 % wszystkich pacjentów zastosowano uprzednio taksany.

Skorygowany stosunek ryzyka (ang. *hazard ratio* - HR) dla zgonu w grupie pacjentów otrzymujących preparat Tarceva w stosunku do grupy otrzymującej placebo wynosił 0,73 (95 % przedział ufności - CI, 0,60 do 0,87) ($p = 0,001$). Odsetek pacjentów pozostających przy życiu po 12 miesiącach wynosił 31,2 % oraz 21,5 %, odpowiednio dla grupy leczonej preparatem Tarceva i grupy otrzymującej placebo. Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 6,7 miesięcy w grupie otrzymującej preparat Tarceva (95 % przedział ufności - CI; 5,5 do 7,8 miesięcy) w porównaniu do 4,7 miesięcy w grupie otrzymującej placebo (95 % CI; 4,1 do 6,3 miesięcy).

Badano wpływ na czas przeżycia całkowitego w różnych podgrupach pacjentów. Wpływ leczenia preparatem Tarceva na czas przeżycia całkowitego był podobny u pacjentów z wyjściowym stopniem sprawności PS 2-3 wg ECOG (HR = 0,77; CI 0,6-1,0) i PS 0-1 (HR = 0,73; 0,6-0,9), u mężczyzn (HR = 0,76; CI 0,6-0,9) i u kobiet (HR = 0,80; CI 0,6-1,1), u pacjentów w wieku < 65 lat (HR = 0,75; CI 0,6-0,9) i u starszych pacjentów (HR = 0,79; CI 0,6-1,0) u pacjentów, u których zastosowano uprzednio jeden schemat chemioterapii (HR = 0,76; CI 0,6-1,0) i więcej niż jeden uprzednich schematów chemioterapii (HR = 0,75; CI 0,6-1,0), u pacjentów rasy kaukaskiej (HR = 0,79; CI 0,6-1,0) i u pacjentów rasy azjatyckiej (HR = 0,61; 0,4-1,0), u pacjentów z rakiem gruczołowym (HR = 0,71; CI 0,6-0,9) i u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym (HR = 0,67; CI 0,5-0,9), lecz nie u pacjentów z innymi typami histologicznymi (HR = 1,04; CI 0,7-1,5), u pacjentów w IV stopniu klinicznego zaawansowania przy rozpoznaniu choroby (HR = 0,92; CI 0,7-1,2) i u pacjentów ze stopniem klinicznego zaawansowania < IV przy rozpoznaniu choroby (HR = 0,65; 0,5-0,8). Pacjenci, którzy nigdy nie palili tytoniu odnieśli dużo większą korzyść z leczenia erlotynibem (HR dla przeżycia = 0,42; CI 0,28-0,64) w porównaniu do pacjentów, którzy obecnie lub w przeszłości palili tytoń (HR = 0,87; CI 0,71-1,05).

U 45% pacjentów, u których oznaczono ekspresję receptora EGFR, współczynnik ryzyka wynosił 0,68 (CI 0,49-0,94) dla pacjentów, u których wykazano ekspresję receptora EGFR, i 0,93 (CI 0,63-1,36) dla pacjentów, u których wyniki oznaczenia ekspresji receptora EGFR były negatywne (oznaczane w badaniu immunohistochemicznym przy użyciu zestawu EGFR pharmDx i definiujące status EGFR-ujemny jako mniej niż 10% wybarwionych komórek nowotworowych). U pozostałych 55% pacjentów, u których stopień ekspresji receptora EGFR był nieznany, iloraz ryzyka wynosił 0,77 (CI 0,61-0,98)

Mediana PFS wynosiła 9,7 tygodni w grupie leczonej preparatem Tarceva (95 % CI, 8,4 do 12,4 tygodni) w porównaniu do 8 tygodni w grupie otrzymującej placebo (95 % CI, 7,9 do 8,1 tygodni).

Odsetek obiektywnych odpowiedzi oceniany wg skali RECIST w grupie pacjentów leczonych preparatem Tarceva wynosił 8,9 % (95 % CI, 6,4 do 12,0 %).

Pierwszych 330 pacjentów oceniano centralnie (odsetek odpowiedzi 6,2%); 401 pacjentów oceniali badacze (odsetek odpowiedzi 11,2%).

Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 34,3 tygodni i wahała się od 9,7 do 57,6+ tygodni. Odsetek pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź, częściową odpowiedź lub stabilizację choroby wynosił 44,0 % i 27,5 % odpowiednio w grupie leczonej preparatem Tarceva i w grupie otrzymującej placebo ($p = 0,004$).

Korzyść z leczenia preparatem Tarceva pod względem przeżycia obserwowano także u pacjentów, u których nie uzyskano obiektywnej odpowiedzi ze strony nowotworu (wg skali RECIST). Dowodzi tego wartość stosunku ryzyka zgonu wynosząca 0,82 (95 % CI, 0,68 do 0,99) u pacjentów, u których najlepszą uzyskaną odpowiedzią była stabilizacja lub progresja choroby.

Leczenie preparatem Tarceva przyniosło korzyści dotyczące objawów choroby poprzez znaczące wydłużenie czasu do wystąpienia nasilenia kaszlu, duszności i bólu w porównaniu do placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Maksymalne stężenia erlotynibu w osoczu uzyskuje się w ciągu około 4 godzin po podaniu doustnym. Badanie przeprowadzone u zdrowych ochotników pozwoliło uzyskać szacunkową wartość biodostępności całkowitej równą 59 %. Ekspozycja po podaniu doustnym może ulegać zwiększeniu pod wpływem pożywienia.

Dystrybucja: Średnia rzeczywista objętość dystrybucji erlotynibu wynosi 232 l. Erlotynib jest dystrybuowany do tkanki nowotworowej u ludzi. W badaniu przeprowadzonym z udziałem 4 pacjentów (3 z niedrobnokomórkowym rakiem płuc - NSCLC, i 1 z rakiem krtani) otrzymujących preparat Tarceva doustnie w dawce 150 mg na dobę, stężenie erlotynibu w próbkach guza po wycięciu chirurgicznym w 9 dniu leczenia wynosiły średnio 1,185 ng/g tkanki. Odpowiada to ogólnej średniej wartości sięgającej 63 % (zakres 5-161 %) maksymalnych stężeń w osoczu w stanie stacjonarnym. Główne czynne metabolity były obecne w guzie nowotworowym w stężeniach wynoszących średnio 160 ng/g tkanki, co odpowiada ogólnej średniej wartości 113 % (zakres 88-130 %) maksymalnych stężeń w osoczu w stanie stacjonarnym. Erlotynib wiąże się z białkami osocza w około 95 %. Erlotynib wiąże się z albuminami surowicy i z kwaśną α_1 -glikoproteiną (AAG).

Metabolizm: U ludzi erlotynib jest metabolizowany w wątrobie przez układ enzymatyczny cytochromu (CYP), głównie przez CYP3A4 i w mniejszym stopniu CYP1A2. Metabolizm pozawątrobowy przebiegający z udziałem CYP3A4 w jelicie, CYP1A1 w płucach i CYP1B1 w tkankach nowotworowych, może być elementem klirensu metabolicznego erlotynibu.

Zidentyfikowano trzy główne szlaki metaboliczne: 1) O-demetylację po jednej lub obu stronach łańcucha, z późniejszym utlenianiem do kwasów karboksylowych; 2) utlenianie grupy acetylenowej, a następnie hydroliza do kwasu arylokarboksylowego, 3) hydroksylację pierścienia aromatycznego grupy fenyloacetylenowej. Główne metabolity erlotynibu, OSI-420 i OSI-413, powstałe w wyniku O-demetylacji po jednej stronie łańcucha, wykazywały siłę działania porównywalną do erlotynibu w przedklinicznych testach *in vitro* oraz w modelach nowotworów *in vivo*. Występują one w osoczu w stężeniach <10 % stężenia erlotynibu i wykazują podobną farmakokinetykę jak erlotynib.

Wydalenie: Erlotynib jest wydalany przede wszystkim w postaci metabolitów z kałem (>90 %), a wydalanie nerkowe stanowi tylko niewielką część (około 9 %) dawki doustnej. Mniej niż 2 % dawki doustnej wydalana się w postaci macierzystego leku. Farmakokinetyczna analiza populacyjna u 591 pacjentów przyjmujących preparat Tarceva jako jedyny lek wykazała, że średni całkowity klirens wynosi 4,47 l/h, a mediana okresu półtrwania wynosi 36,2 godzin. Można więc oczekiwać, że czas potrzebny do uzyskania stanu stacjonarnego stężenia w osoczu będzie wynosił około 7-8 dni.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach:

Na podstawie farmakokinetycznej analizy populacyjnej nie stwierdzono klinicznie istotnej zależności pomiędzy przewidywaną wartością całkowitego klirensu a wiekiem, masą ciała, płcią i grupą etniczną pacjenta. Czynniki zależne od pacjenta, które korelowały z farmakokinetyką erlotynibu, obejmowały stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy, AAG i aktualne palenie papierosów. Zwiększone stężenia bilirubiny całkowitej i AAG były związane z wolniejszym wydalaniem erlotynibu. Kliniczne znaczenie tych różnic nie jest jasne. Jednakże, u palaczy szybkość wydalania erlotynibu była większa. Na podstawie wyników populacyjnego badania dotyczącego farmakokinetyki, osobom palącym papierosy należy doradzić zaprzestanie palenia w trakcie przyjmowania preparatu Tarceva, ponieważ palenie tytoniu może zmniejszać stężenie leku w osoczu.

Na podstawie wyników populacyjnej analizy dotyczącej farmakokinetyki, obecność opioidów wydaje się zwiększać ekspozycję o około 11%.

Nie prowadzono specjalnych badań u dzieci i pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności wątroby: Erlotynib jest wydalany przede wszystkim przy udziale wątroby. Obecnie nie ma danych dotyczących wpływu zaburzeń czynności wątroby i(lub) przerzutów

nowotworu do wątroby na farmakokinetykę erlotynibu. W farmakokinetycznej analizie populacyjnej zwiększone stężenia całkowitej bilirubiny w surowicy wiązały się z wolniejszym wydalaniem erlotynibu.

Zaburzenia czynności nerek: Erlotynib i jego metabolity nie są w znaczącym stopniu wydane przez nerki, ponieważ mniej niż 9 % pojedynczej dawki jest wydane z moczem. W farmakokinetycznej analizie populacyjnej nie stwierdzono klinicznie istotnej zależności między wydalaniem erlotynibu a klirensiem kreatyniny, ale nie ma danych dotyczących pacjentów, u których klirens kreatyniny wynosi <15 ml/min.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania toksyczne po podaniu wielokrotnym, obserwowane u co najmniej jednego gatunku zwierząt lub w co najmniej jednym badaniu, obejmowały zmiany w rogówce (zanik, owrzodzenie), skórze (zwyrodnienie i zapalenie mieszków włosowych, zaczerwienienie, łysienie), jajnikach (zanik), wątrobie (martwica wątroby), nerkach (martwica brodawek nerkowych i poszerzenie cewek) i przewodzie pokarmowym (opóźnione opróżnianie żołądka i biegunka). Parametry czerwonych krwinek były obniżone, natomiast liczba krwinek białych, głównie granulocytów obojętnochłonnych, ulegała zwiększeniu. Stwierdzano związane z leczeniem zwiększenie aktywności ALAT, AspAT i stężenia bilirubiny we krwi. Wyniki te obserwowano przy narażeniu znacznie poniżej wartości istotnych klinicznie.

Na podstawie mechanizmu działania erlotynibu można wnioskować, że może on mieć właściwości teratogenne. Dane pochodzące z badań działania toksycznego na reprodukcję u szczurów i królików w dawkach zbliżonych do maksymalnej dawki tolerowanej i(lub) dawek toksycznych dla matki wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (embriotoksyczność u szczurów, resorpcję zarodka i działanie toksyczne na płód u królików) i rozwój (zmniejszenie wzrastania i przeżywalności potomstwa u szczurów), ale nie wykazały działania teratogenne i szkodliwego wpływu na płodność. Obserwowano to przy narażeniu na poziomie wartości istotnych klinicznie.

Erlotynib dawał negatywne wyniki w konwencjonalnych badaniach genotoksyczności. Badania dotyczące działania rakotwórczego nie były prowadzone.

Skórną reakcję fototoksyczną o niewielkim nasileniu obserwowano u szczurów po naświetlaniu promieniowaniem UV.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Glikolan sodowy skrobi typu A
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian (E470 b)

Otoczka tabletki:

Hydroksypropyloceluloza (E463)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Hypromeloza (E464)

Tusz (szary) do nadruku:

Szelak (E904)
Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Produkt nie wymaga specjalnych środków ostrożności przy przechowywaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC zgrzewany z folią aluminiową, zawierający 30 tabletek.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
40 Broadwater Road
Welwyn Garden City
Hertfordshire, AL7 3AY
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tarceva 150 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Tarceva 150 mg

Jedna tabletki powlekana zawiera 150 mg erlotynibu (w postaci chlorowodoru erlotynibu).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Okrągłe, dwuwypukłe tabletki barwy białej lub żółtawej, z umieszczonym po jednej stronie nadrukiem „Tarceva 150” i logo w kolorze brązowym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Preparat Tarceva jest wskazany w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca lub niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii.

Przy przepisywaniu preparatu Tarceva należy wziąć pod uwagę czynniki związane z wydłużeniem przeżycia.

Nie wykazano korzyści co do czasu przeżycia ani innych istotnych klinicznie skutków leczenia u pacjentów z nowotworami, w których nie stwierdzano ekspresji receptora EGFR (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem Tarceva powinno być nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Zalecana dawka dobową preparatu Tarceva wynosi 150 mg i powinna być przyjmowana co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub co najmniej dwie godziny po posiłku.

Jeżeli konieczna jest modyfikacja dawki, należy ją zmniejszać stopniowo po 50 mg (patrz punkt 4.4).

Preparat Tarceva jest dostępny w dawkach 25 mg, 100 mg i 150 mg.

W przypadku jednoczesnego stosowania substratów i leków wpływających na CYP3A4 może być konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby: Erlotynib jest metabolizowany w wątrobie i wydalany z żółcią. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności erlotynibu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i dlatego należy zachować ostrożność podczas podawania preparatu Tarceva pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania preparatu Tarceva u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek: Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania erlotynibu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy >1,5 razy większe niż górna granica wartości prawidłowych). Na podstawie danych farmakokinetycznych nie wydaje się, aby zmiana dawkowania była konieczna u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami

czynności nerek (patrz punkt 5.2). Nie zaleca się stosowania preparatu Tarceva u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Stosowanie u dzieci: Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania erlotynibu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania preparatu Tarceva u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Ciężka nadwrażliwość na erlotynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Substancje silnie indukujące CYP3A4 mogą zmniejszać skuteczność erlotynibu, natomiast silne inhibitory CYP3A4 mogą prowadzić do nasilenia toksyczności. Należy unikać jednoczesnego stosowania leków tego typu z erlotynibem (patrz punkt 4.5).

Osobom palącym tytoń należy doradzić, aby zaprzestały palenia, ponieważ palenie tytoniu może zmniejszać stężenie leku w osoczu (patrz punkt 4.5).

U pacjentów otrzymujących preparat Tarceva z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca (ang. *non-small cell lung cancer* - NSCLC) lub z powodu innych zaawansowanych nowotworów litych, donoszono o niezbyt częstych przypadkach śródmiąższowej choroby płuc (ang. *interstitial lung disease* - ILD), w tym również przypadkach śmiertelnych. W badaniu głównym BR.21 chorych na NSCLC, częstość występowania ILD (0,8 %) była taka sama w grupie otrzymującej placebo jak w grupie otrzymującej preparat Tarceva. Częstość występowania tej choroby u pacjentów leczonych preparatem Tarceva we wszystkich badaniach (włączając badania niekontrolowane i badania z równoczesną chemioterapią) wynosiła około 0,6 %, w porównaniu do 0,2 % u pacjentów, którzy otrzymywali placebo. U pacjentów, u których podejrzewano ILD, zgłaszano następujące rozpoznania: zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, śródmiąższową chorobę płuc, obliteracyjne zapalenie oskrzelików, zwłóknienie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) i nacieki w płucach. Często towarzyszyły im czynniki zakłócające lub współdziałające, takie jak jednocześnie lub uprzednio stosowana chemioterapia, uprzednia radioterapia, występujące uprzednio zmiany miąższowe płuc, przerzuty do płuc lub zakażenia płuc.

U pacjentów, u których nagle wystąpią nowe i(lub) narastające, niewyjaśnione objawy ze strony płuc, takie jak duszność, kaszel i gorączka, należy przerwać stosowanie preparatu Tarceva do czasu przeprowadzenia oceny diagnostycznej. W przypadku rozpoznania ILD, preparat Tarceva należy odstawić i w razie konieczności wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Biegunka występowała u około 50 % pacjentów przyjmujących preparat Tarceva. W przypadku biegunki o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, należy wdrożyć leczenie, np. loperamidem. W niektórych przypadkach może zachodzić konieczność zmniejszenia dawki. W badaniach klinicznych dawki zmniejszono stopniowo o 50 mg. Nie przeprowadzono badań dotyczących zmniejszania dawki o 25 mg. W przypadku ciężkiej lub uporczywej biegunki, nudności, jadłowstrętu lub wymiotów z towarzyszącym odwodnieniem, należy przerwać stosowanie preparatu Tarceva i wdrożyć postępowanie mające na celu przeciwdziałanie odwodnieniu (patrz punkt 4.8).

Tabletki zawierają laktozę i nie należy ich podawać u pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy Lapp lub zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy.

Erlotynib charakteryzuje się zmniejszeniem rozpuszczalności przy pH powyżej 5. Nie badano wpływu leków zmniejszających kwasowość soku żołądkowego, inhibitorów pompy protonowej oraz antagonistów receptora H₂ na wchłanianie erlotynibu, lecz leki te mogą upośledzać wchłanianie erlotynibu. W wyniku tego będzie zmniejszone stężenie erlotynibu w osoczu. Należy zachować ostrożność podczas stosowania tych leków jednocześnie z erlotynibem.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Erlotynib jest silnie działającym inhibitorem CYP1A1 i umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 i CYP2C8, a w warunkach *in vitro* jest on również silnym inhibitorem reakcji sprzęgania z kwasem glukuronowym, która przebiega za pośrednictwem UGT1A1.

Fizjologiczne znaczenie silnych właściwości hamujących wobec CYP1A1 nie jest znane, z uwagi na znacznie ograniczoną ekspresję CYP1A1 w tkankach ludzkich.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu inhibitorów CYP1A2 na farmakokinetykę erlotynibu, należy więc zachować ostrożność podczas stosowania tych inhibitorów jednocześnie z erlotynibem.

Dotychczas nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji klinicznych z jakimkolwiek substratem CYP3A4. Na podstawie badań *in vitro* stwierdzono, że w przypadku jednoczesnego leczenia erlotynibem i substratami CYP3A4 należy zachować ostrożność. Jeżeli zastosowanie takiego skojarzenia jest konieczne, należy zapewnić ścisłą obserwację kliniczną. W badaniu klinicznym wykazano, że erlotynib nie wpływa na farmakokinetykę stosowanego jednocześnie substratu CYP3A4/2C8, paklitakselu.

Hamowanie reakcji sprzęgania z kwasem glukuronowym może wywoływać interakcje z lekami, które są substratami UGT1A1 i są wydalane wyłącznie na tej drodze. U pacjentów, u których stopień ekspresji UGT1A1 jest niski lub u pacjentów z genetycznie uwarunkowanymi zaburzeniami reakcji sprzęgania z kwasem glukuronowym (np. choroba Gilberta) mogą być zwiększone stężenia bilirubiny w surowicy. Pacjenci ci muszą być leczeni z ostrożnością.

U ludzi, erlotynib jest metabolizowany przez układ cytochromów (CYP) w wątrobie, głównie przy udziale CYP3A4 i w mniejszym stopniu CYP1A2. Metabolizm pozawątrobowy przebiegający z udziałem CYP3A4 w jelicie, CYP1A1 w płucach i CYP1B1 w tkankach nowotworowych może odgrywać rolę w klirensie metabolicznym erlotynibu. Mogą występować potencjalne interakcje z lekami, które są metabolizowane przez te enzymy lub są ich inhibitorami bądź induktorami.

Silne inhibitory CYP3A4 powodują zmniejszenie metabolizmu erlotynibu i zwiększenie jego stężenia w osoczu. W badaniu klinicznym jednoczesne stosowanie erlotynibu i ketokonazolu (200 mg doustnie dwa razy na dobę przez 5 dni), który jest silnym inhibitorem CYP3A4, zwiększało narażenie na erlotynib (AUC o 86 % i C_{max} o 69 %). Z tego względu należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego leczenia erlotynibem i silnym inhibitorem CYP3A4, np. z azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi (np. ketokonazolem, itraconazolem, worykonazolem), inhibitorami proteazy, erytromycyną lub klarytromycyną. W razie konieczności należy zmniejszyć dawkę erlotynibu, zwłaszcza w przypadku zaobserwowania objawów toksyczności.

Silne induktory aktywności CYP3A4 powodują zwiększenie metabolizmu erlotynibu i istotne zmniejszenie jego stężenia w osoczu. W badaniu klinicznym jednoczesne stosowanie erlotynibu i ryfampicyny (600 mg doustnie raz na dobę przez 7 dni), która jest silnym induktorem CYP3A4, spowodowało zmniejszenie o 69 % mediany AUC erlotynibu. Kliniczne znaczenie tego zjawiska nie jest jasne, lecz skuteczność leku może być zmniejszona. Zmniejszenie ekspozycji na erlotynib może również występować pod wpływem innych induktorów CYP3A4, np. fenytoiny, karbamazepiny, barbituranów lub ziela dziurawca (*Hypericum perforatum*). W przypadku jednoczesnego stosowania tych leków z erlotynibem należy zachować ostrożność. W miarę możliwości należy rozważyć zastosowanie innych leków, które nie są induktorami CYP3A4.

W badaniach klinicznych opisywano zwiększenie wartości znormalizowanego współczynnika międzynarodowego (ang. *International Normalised Ratio* - INR), jak również incydenty krwawień, w tym krwawień z przewodu pokarmowego; niektóre z tych zdarzeń wiązały się z jednoczesnym stosowaniem warfaryny (patrz punkt 4.8), a niektóre z jednoczesnym stosowaniem NLPZ. Pacjenci przyjmujący warfarynę lub inne leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny powinni być regularnie monitorowani pod kątem zmian parametrów czasu protrombinowego lub INR.

Wyniki populacyjnego badania farmakokinetycznego sugerują, że pacjentów palących papierosy należy zachęcać do zaprzestania palenia podczas przyjmowania preparatu Tarceva, ponieważ palenie papierosów może zmniejszać stężenie leku w osoczu.

Erlotynib jest substratem dla glikoproteiny-P transportującej substancję czynną. Jednoczesne stosowanie inhibitorów glikoproteiny-P, np. cyklosporyny lub werapamilu może prowadzić do zmiany dystrybucji i(lub) zmiany eliminacji erlotynibu. Następstwa tych interakcji z punktu widzenia np. toksyczności dla OUN nie są ustalone. W takich sytuacjach należy zachować ostrożność.

Erlotynib charakteryzuje się zmniejszeniem rozpuszczalności przy pH powyżej 5. Nie badano wpływu leków zmniejszających kwasowość soku żołądkowego, inhibitorów pompy protonowej oraz antagonistów receptora H₂ na wchłanianie erlotynibu, lecz leki te mogą upośledzać wchłanianie erlotynibu. W wyniku tego będzie zmniejszone stężenie leku w osoczu. Należy zachować ostrożność podczas stosowania tych leków jednocześnie z erlotynibem.

4.6 Cięża i laktacja

Nie ma badań u kobiet ciężarnych przyjmujących erlotynib. Badania na zwierzętach wykazały wpływ toksyczny na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko stosowania leku u ludzi nie jest znane. Kobiety w wieku rozrodczym muszą wiedzieć, że należy unikać zachodzenia w ciążę podczas stosowania preparatu Tarceva. W trakcie leczenia i co najmniej przez 2 tygodnie po jego zakończeniu należy stosować odpowiednie, skuteczne metody antykoncepcji. U kobiet ciężarnych leczenie można kontynuować tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu.

Nie wiadomo, czy erlotynib przenika do mleka matki. Z uwagi na możliwość szkodliwego wpływu na niemowlę, należy odradzać karmienie piersią podczas przyjmowania preparatu Tarceva.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem preparatu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu; wiadomo jednak, że erlotynib nie powoduje upośledzenia sprawności umysłowej.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych niepożądanych reakcji na lek należały wysypka (75 %) i biegunka (54 %). W większości przypadków były to reakcje 1 lub 2 stopnia i dawały się opanować bez konieczności leczenia. Wysypka i biegunka o stopniu nasilenia 3 lub 4 występowały z częstością odpowiednio 9 % i 6 % u pacjentów leczonych preparatem Tarceva; każda z tych reakcji była przyczyną przerwania udziału w badaniu przez 1 % pacjentów. Zmniejszenie dawki z powodu wysypki i biegunki było konieczne odpowiednio u 6 % i 1 % pacjentów. W badaniu BR.21, mediana czasu do wystąpienia wysypki wynosiła 8 dni, a mediana czasu do wystąpienia biegunki 12 dni.

Zdarzenia niepożądane występujące z większą częstością (≥ 3 %) u pacjentów leczonych preparatem Tarceva niż w grupie placebo w badaniu głównym BR.21 i występujące u co najmniej 10 % pacjentów z grupy otrzymującej preparat Tarceva, zostały zestawione w tabeli 1, z uwzględnieniem stopnia ich nasilenia według, CTC-NCI (ang. *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria*).

Tabela 1: Bardzo częste niepożądane reakcje związane z lekiem w badaniu BR.21

	Erlotynib N = 485			Placebo N = 242		
	Każdy stopień	3	4	Każdy stopień	3	4
Stopień wg NCI-CTC						
Terminologia MedDRA	%	%	%	%	%	%

Ogólna liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (AE)	99	40	22	96	36	22
<i>Zakażenia i infestacje</i>						
Zakażenia	24	4	0	15	2	0
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>						
Jadłowstręt	52	8	1	38	5	<1
<i>Zaburzenia oka</i>						
Zapalenie spojówek	12	<1	0	2	<1	0
Suchość zapalenie rogówki i spojówek	12	0	0	3	0	0
<i>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</i>						
Duszność	41	17	11	35	15	11
Kaszel	33	4	0	29	2	0
<i>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</i>						
Biegunka	54	6	<1	18	<1	0
Nudności	33	3	0	24	2	0
Wymioty	23	2	<1	19	2	0
Zapalenie jamy ustnej	17	<1	0	3	0	0
Ból brzucha	11	2	<1	7	1	<1
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>						
Wysypka	75	8	<1	17	0	0
Świąd	13	<1	0	5	0	0
Suchość skóry	12	0	0	4	0	0
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>						
Zmęczenie	52	14	4	45	16	4

Inne obserwacje:

Podstawową populację dla oceny bezpieczeństwa stanowiło 759 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę 150 mg preparatu Tarceva w monoterapii w badaniu III fazy BR.21, badaniu II fazy A248-1007 i trzech badaniach II fazy w populacjach innych niż pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca: 248-101 (rak jajnika), A248-1003 (raki głowy i szyi) i OSI2288g (rak piersi z przerzutami) oraz 242 pacjentów, którzy w badaniu BR.21 otrzymywali placebo. Niżej wymienione reakcje niepożądane często i niezbyt często występowały u pacjentów, którzy byli leczeni preparatem Tarceva w monoterapii i zostali włączeni do podstawowej populacji oceny bezpieczeństwa.

W celu uszeregowania działań niepożądanych według częstości występowania stosowane są następujące określenia: bardzo często (>1/10); często (>1/100, <1/10); niezbyt często (>1/1000, <1/100); rzadko (>1/10 000, <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000), łącznie z pojedynczymi przypadkami.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:

Często: Krwawienie z przewodu pokarmowego. W badaniach klinicznych, w niektórych przypadkach było związane z jednoczesnym stosowaniem warfaryny (patrz także punkt 4.5), a w niektórych z podawaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Często: Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (w tym zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej -AlAT, aminotransferazy asparaginianowej - AspAT, stężenie bilirubiny we krwi). Przeważnie zaburzenia te miały niewielkie lub umiarkowane nasilenie, miały charakter przemijający, lub były związane z przerzutami do wątroby.

Zaburzenia oka:

Często: Zapalenie rogówki. Doniesiono o pojedynczym przypadku owrzodzenia rogówki u pacjenta otrzymującego preparat Tarceva w skojarzeniu z chemioterapią, jako powikłanie zapalenia błon śluzowych i skóry.

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: Ciężkie przypadki śródmiąższowej choroby płuc (ILD), łącznie z przypadkami śmiertelnymi, u pacjentów otrzymujących preparat Tarceva z powodu NSCLC lub innych zaawansowanych nowotworów litych (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Tolerowane były pojedyncze dawki doustne preparatu Tarceva do 1000 mg erlotynibu u zdrowych osób i do 1600 mg u chorych na nowotwory. Dawki 200 mg podawane dwa razy na dobę zdrowym osobom były źle tolerowane po zaledwie kilku dniach stosowania. Jak wynika z danych uzyskanych na podstawie tych badań, ciężkie zdarzenia niepożądane, takie jak biegunka, wysypka i ewentualnie zwiększona aktywność aminotransferaz, mogą występować po podaniu dawki większej niż zalecana dawka 150 mg. W przypadku, gdy podejrzewane jest przedawkowanie, należy zaprzestać leczenia preparatem Tarceva i wdrożyć leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX34

Erlotynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu/ receptora typu 1 dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR znanego także jako HER1). Erlotynib silnie hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację EGFR. EGFR ulega ekspresji na powierzchni komórek prawidłowych i nowotworowych. W modelach nie-klinicznych hamowanie fosfotyrozyny EGFR prowadzi do zatrzymania podziałów komórki i(lub) jej śmierci..

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC):

Skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Tarceva wykazano w randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo (BR.21), przeprowadzonym u 731 pacjentów z miejscowo zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca lub niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii. Pacjenci byli losowo przydzielani w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej doustnie preparat Tarceva w dawce 150 mg lub placebo raz na dobę. Punkty końcowe badania obejmowały czas przeżycia całkowitego, czas przeżycia bez progresji (ang. *progression-free survival* - PFS), odsetek odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, czas do wystąpienia nasilenia objawów raka płuca (kaszel, duszność i ból), i tolerancję. Pierwszoplanowym punktem końcowym był czas przeżycia.

Cechy demograficzne były równomiernie rozłożone w obu grupach pacjentów. Około dwie trzecie pacjentów stanowili mężczyźni i u około jednej trzeciej wyjściowy stan sprawności (PS) wg ECOG wynosił 2, a u 9 % pacjentów stwierdzano stan sprawności 3 stopnia wg ECOG. Dziewięćdziesiąt trzy

procent i 92 % wszystkich pacjentów, odpowiednio, z grupy otrzymującej preparat Tarceva i placebo, uprzednio poddawano leczeniu z zastosowaniem schematów zawierających pochodne platyny, a u odpowiednio 36 % i 37 % wszystkich pacjentów zastosowano uprzednio taksany.

Skorygowany stosunek ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) zgonu w grupie pacjentów otrzymujących preparat Tarceva w stosunku do grupy otrzymującej placebo wynosił 0,73 (95 % przedział ufności - CI, 0,60 do 0,87) ($p = 0,001$). Odsetek pacjentów pozostających przy życiu po 12 miesiącach wynosił 31,2 % oraz 21,5 %, odpowiednio dla grupy leczonej preparatem Tarceva i grupy otrzymującej placebo. Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 6,7 miesięcy w grupie otrzymującej preparat Tarceva (95 % przedział ufności - CI; 5,5 do 7,8 miesięcy) w porównaniu do 4,7 miesięcy w grupie otrzymującej placebo (95 % CI; 4,1 do 6,3 miesięcy).

Badano wpływ na czas przeżycia całkowitego w różnych podgrupach pacjentów. Wpływ leczenia preparatem Tarceva na czas przeżycia całkowitego był podobny u pacjentów z wyjściowym stopniem sprawności PS 2-3 wg ECOG (HR = 0,77; CI 0,6-1,0) i PS 0-1 (HR = 0,73; 0,6-0,9), u mężczyzn (HR = 0,76; CI 0,6-0,9) i u kobiet (HR = 0,80; CI 0,6-1,1), u pacjentów w wieku < 65 lat (HR = 0,75; CI 0,6-0,9) i u starszych pacjentów (HR = 0,79; CI 0,6-1,0) u pacjentów, u których zastosowano uprzednio jeden schemat chemioterapii (HR = 0,76; CI 0,6-1,0) i więcej niż jeden uprzednich schematów chemioterapii (HR = 0,75; CI 0,6-1,0), u pacjentów rasy kaukaskiej (HR = 0,79; CI 0,6-1,0) i u pacjentów rasy azjatyckiej (HR = 0,61; 0,4-1,0), u pacjentów z rakiem gruczołowym (HR = 0,71; CI 0,6-0,9) i u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym (HR = 0,67; CI 0,5-0,9), lecz nie u pacjentów z innymi typami histologicznymi (HR = 1,04; CI 0,7-1,5), u pacjentów w IV stopniu klinicznego zaawansowania przy rozpoznaniu choroby (HR = 0,92; CI 0,7-1,2) i u pacjentów ze stopniem klinicznego zaawansowania < IV przy rozpoznaniu choroby (HR = 0,65; 0,5-0,8). Pacjenci, którzy nigdy nie palili tytoniu odnieśli dużo większą korzyść z leczenia erlotynibem (HR dla przeżycia = 0,42; CI 0,28-0,64) w porównaniu do pacjentów, którzy obecnie lub w przeszłości palili tytoń (HR = 0,87; CI 0,71-1,05).

U 45% pacjentów, u których oznaczono ekspresję receptora EGFR, współczynnik ryzyka wynosił 0,68 (CI 0,49-0,94) dla pacjentów, u których wykazano ekspresję receptora EGFR, i 0,93 (CI 0,63-1,36) dla pacjentów, u których wyniki oznaczenia ekspresji receptora EGFR były negatywne (oznaczane w badaniu immunohistochemicznym przy użyciu zestawu EGFR pharmDx i definiujące status EGFR-ujemny jako mniej niż 10% wybarwionych komórek nowotworowych). U pozostałych 55% pacjentów, u których stopień ekspresji receptora EGFR był nieznany, iloraz ryzyka wynosił 0,77 (CI 0,61-0,98).

Mediana PFS wynosiła 9,7 tygodni w grupie leczonej preparatem Tarceva (95 % CI, 8,4 do 12,4 tygodni) w porównaniu do 8 tygodni w grupie otrzymującej placebo (95 % CI, 7,9 do 8,1 tygodni).

Odsetek obiektywnych odpowiedzi oceniany wg skali RECIST w grupie pacjentów leczonych preparatem Tarceva wynosił 8,9 % (95 % CI, 6,4 do 12,0 %).

Pierwszych 330 pacjentów oceniano centralnie (odsetek odpowiedzi 6,2%); 401 pacjentów oceniali badacze (odsetek odpowiedzi 11,2%).

Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 34,3 tygodni i wahała się od 9,7 do 57,6+ tygodni. Odsetek pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź, częściową odpowiedź lub stabilizację choroby wynosił 44,0 % i 27,5 % odpowiednio w grupie leczonej preparatem Tarceva i w grupie otrzymującej placebo ($p = 0,004$).

Korzyść z leczenia preparatem Tarceva pod względem przeżycia obserwowano także u pacjentów, u których nie uzyskano obiektywnej odpowiedzi ze strony nowotworu (wg skali RECIST). Dowodzi tego wartość stosunku ryzyka zgonu wynosząca 0,82 (95 % CI, 0,68 do 0,99) u pacjentów, u których najlepszą uzyskaną odpowiedzią była stabilizacja lub progresja choroby.

Leczenie preparatem Tarceva przyniosło korzyści dotyczące objawów choroby poprzez znaczące wydłużenie czasu do wystąpienia nasilenia kaszlu, duszności i bólu w porównaniu do placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Maksymalne stężenia erlotynibu w osoczu uzyskuje się w ciągu około 4 godzin po podaniu doustnym. Badanie przeprowadzone u zdrowych ochotników pozwoliło uzyskać szacunkową wartość biodostępności całkowitej równą 59 %. Ekspozycja po podaniu doustnym może ulegać zwiększeniu pod wpływem pożywienia.

Dystrybucja: Średnia rzeczywista objętość dystrybucji erlotynibu wynosi 232 l. Erlotynib jest dystrybuowany do tkanki nowotworowej u ludzi. W badaniu przeprowadzonym z udziałem 4 pacjentów (3 z niedrobnokomórkowym rakiem płuc - NSCLC, i 1 z rakiem krtani) otrzymujących preparat Tarceva doustnie w dawce 150 mg na dobę, stężenie erlotynibu w próbkach guza po wycięciu chirurgicznym w 9 dniu leczenia wynosiły średnio 1,185 ng/g tkanki. Odpowiada to ogólnej średniej wartości sięgającej 63 % (zakres 5-161 %) maksymalnych stężeń w osoczu w stanie stacjonarnym. Główne czynne metabolity były obecne w guzie nowotworowym w stężeniach wynoszących średnio 160 ng/g tkanki, co odpowiada ogólnej średniej wartości 113 % (zakres 88-130 %) maksymalnych stężeń w osoczu w stanie stacjonarnym. Erlotynib wiąże się z białkami osocza w około 95 %. Erlotynib wiąże się z albuminami surowicy i z kwaśną α_1 -glikoproteiną (AAG).

Metabolizm: U ludzi erlotynib jest metabolizowany w wątrobie przez układ enzymatyczny cytochromu (CYP), głównie przez CYP3A4 i w mniejszym stopniu CYP1A2. Metabolizm pozawątrobowy przebiegający z udziałem CYP3A4 w jelicie, CYP1A1 w płucach i CYP1B1 w tkankach nowotworowych, może być elementem klirensu metabolicznego erlotynibu.

Zidentyfikowano trzy główne szlaki metaboliczne: 1) O-demetylację po jednej lub obu stronach łańcucha, z późniejszym utlenianiem do kwasów karboksylowych; 2) utlenianie grupy acetylenowej, a następnie hydroliza do kwasu arylokarboksylowego, 3) hydroksylację pierścienia aromatycznego grupy fenyloacetylenowej. Główne metabolity erlotynibu, OSI-420 i OSI-413, powstałe w wyniku O-demetylacji po jednej stronie łańcucha, wykazywały siłę działania porównywalną do erlotynibu w przedklinicznych testach *in vitro* oraz w modelach nowotworów *in vivo*. Występują one w osoczu w stężeniach <10 % stężenia erlotynibu i wykazują podobną farmakokinetykę jak erlotynib.

Wydalenie: Erlotynib jest wydalany przede wszystkim w postaci metabolitów z kałem (>90 %), a wydalanie nerkowe stanowi tylko niewielką część (około 9 %) dawki doustnej. Mniej niż 2 % dawki doustnej wydalana się w postaci macierzystego leku. Farmakokinetyczna analiza populacyjna u 591 pacjentów przyjmujących preparat Tarceva jako jedyny lek wykazała, że średni całkowity klirens wynosi 4,47 l/h, a mediana okresu półtrwania wynosi 36,2 godzin. Można więc oczekiwać, że czas potrzebny do uzyskania stanu stacjonarnego stężenia w osoczu będzie wynosił około 7-8 dni.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach:

Na podstawie farmakokinetycznej analizy populacyjnej nie stwierdzono klinicznie istotnej zależności pomiędzy przewidywaną wartością całkowitego klirensu a wiekiem, masą ciała, płcią i grupą etniczną pacjenta. Czynniki zależne od pacjenta, które korelowały z farmakokinetyką erlotynibu, obejmowały stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy, AAG i aktualne palenie papierosów. Zwiększone stężenia bilirubiny całkowitej i AAG były związane z wolniejszym wydalaniem erlotynibu. Kliniczne znaczenie tych różnic nie jest jasne. Jednakże, u palaczy szybkość wydalania erlotynibu była większa. Na podstawie wyników populacyjnego badania dotyczącego farmakokinetyki, osobom palącym papierosy należy doradzić zaprzestanie palenia w trakcie przyjmowania preparatu Tarceva, ponieważ palenie tytoniu może zmniejszać stężenie leku w osoczu.

Na podstawie wyników populacyjnej analizy dotyczącej farmakokinetyki, obecność opioidów wydaje się zwiększać ekspozycję o około 11%.

Nie prowadzono specjalnych badań u dzieci i pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności wątroby: Erlotynib jest wydalany przede wszystkim przy udziale wątroby. Obecnie nie ma danych dotyczących wpływu zaburzeń czynności wątroby i(lub) przerzutów

nowotworu do wątroby na farmakokinetykę erlotynibu. W farmakokinetycznej analizie populacyjnej zwiększone stężenia całkowitej bilirubiny w surowicy wiązały się z wolniejszym wydalaniem erlotynibu.

Zaburzenia czynności nerek: Erlotynib i jego metabolity nie są w znaczącym stopniu wydane przez nerki, ponieważ mniej niż 9 % pojedynczej dawki jest wydane z moczem. W farmakokinetycznej analizie populacyjnej nie stwierdzono klinicznie istotnej zależności między wydalaniem erlotynibu a klirensiem kreatyniny, ale nie ma danych dotyczących pacjentów, u których klirens kreatyniny wynosi <15 ml/min.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania toksyczne po podaniu wielokrotnym, obserwowane u co najmniej jednego gatunku zwierząt lub w co najmniej jednym badaniu, obejmowały zmiany w rogówce (zanik, owrzodzenie), skórze (zwyrodnienie i zapalenie mieszków włosowych, zaczerwienienie, łysienie), jajnikach (zanik), wątrobie (martwica wątroby), nerkach (martwica brodawek nerkowych i poszerzenie cewek) i przewodzie pokarmowym (opóźnione opróżnianie żołądka i biegunka). Parametry czerwonych krwinek były obniżone, natomiast liczba krwinek białych, głównie granulocytów obojętnochłonnych, ulegała zwiększeniu. Stwierdzano związane z leczeniem zwiększenie aktywności ALAT, AspAT i stężenia bilirubiny we krwi. Wyniki te obserwowano przy narażeniu znacznie poniżej wartości istotnych klinicznie.

Na podstawie mechanizmu działania erlotynibu można wnioskować, że może on mieć właściwości teratogenne. Dane pochodzące z badań działania toksycznego na reprodukcję u szczurów i królików w dawkach zbliżonych do maksymalnej dawki tolerowanej i(lub) dawek toksycznych dla matki wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (embriotoksyczność u szczurów, resorpcję zarodka i działanie toksyczne na płód u królików) i rozwój (zmniejszenie wzrastania i przeżywalności potomstwa u szczurów), ale nie wykazały działania teratogenne i szkodliwego wpływu na płodność. Obserwowano to przy narażeniu na poziomie wartości istotnych klinicznie.

Erlotynib dawał negatywne wyniki w konwencjonalnych badaniach genotoksyczności. Badania dotyczące działania rakotwórczego nie były prowadzone.

Skórną reakcję fototoksyczną o niewielkim nasileniu obserwowano u szczurów po naświetlaniu promieniowaniem UV.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Glikolan sodowy skrobi typu A
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian (E470 b)

Otoczka tabletki:

Hydroksypropyloceluloza (E463)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Hypromeloza (E464)

Tusz (brązowy) do nadruku:

Szelak (E904)
Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Produkt nie wymaga specjalnych środków ostrożności przy przechowywaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC zgrzewany z folią aluminiową, zawierający 30 tabletek.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
40 Broadwater Road
Welwyn Garden City
Hertfordshire, AL7 3AY
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Hoffmann-La Roche AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

- **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, 4.2)

- **INNE WARUNKI**

Podmiot posiadający niniejsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi powiadomić Komisję Europejską o planach związanych z obrotem produktem leczniczym posiadającym pozwolenie na mocy tej decyzji.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tarceva 25 mg tabletki powlekane
Erlotynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Jedna tabletkę zawiera 25 mg erlotynibu (w postaci chlorowodoru erlotynibu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także laktozę jednowodną. W celu uzyskania dokładniejszych informacji, należy przeczytać ulotkę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę załączoną do opakowania

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
40 Broadwater Road
Welwyn Garden City
Hertfordshire, AL7 3AY
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/000

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tarceva 25 mg tabletki powlekane
Erlotynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tarceva 100 mg tabletki powlekane
Erlotynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Jedna tabletkę zawiera 100 mg erlotynibu (w postaci chlorowodoru erlotynibu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także laktozę jednowodną. W celu uzyskania dokładniejszych informacji, należy przeczytać ulotkę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę załączoną do opakowania

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
40 Broadwater Road
Welwyn Garden City
Hertfordshire, AL7 3AY
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/000

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tarceva 100 mg tabletki powlekane
Erlotynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tarceva 150 mg tabletki powlekane
Erlotynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Jedna tabletkę zawiera 150 mg erlotynibu (w postaci chlorowodoru erlotynibu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także laktozę jednowodną. W celu uzyskania dokładniejszych informacji, należy przeczytać ulotkę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę załączoną do opakowania

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
40 Broadwater Road
Welwyn Garden City
Hertfordshire, AL7 3AY
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/000

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tarceva 150 mg tabletki powlekane
Erlotynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Tarceva i w jakim celu się go stosuje
2. Zanim zastosuje się lek Tarceva
3. Jak stosować lek Tarceva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Przechowywanie leku Tarceva
6. Inne informacje

Tarceva 25 mg, 100 mg lub 150 mg tabletki powlekane

Erlotynib

- **Substancją czynną** leku Tarceva jest erlotynib. Jedna tabletki powlekana zawiera 25 mg, 100 mg lub 150 mg erlotynibu (w postaci chlorowodoru erlotynibu), w zależności od dawki.
- **Pozostałe składniki** to:
Rdzeń tabletki: laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, glikolan sodowy skrobi, sodu laurylosiarczan, magnezu stearynian.
Otoczka tabletki: hypromeloza, hydroksypropyloceluloza, tytanu dwutlenek, makrogol.
Tusz do nadruku:
Tarceva 25 mg: szelak, żelaza tlenek żółty
Tarceva 100 mg: szelak, żelaza tlenek żółty, żelaza tlenek czarny, tytanu dwutlenek
Tarceva 150 mg: szelak, żelaza tlenek żółty, żelaza tlenek czarny, żelaza tlenek czerwony

Podmiot odpowiedzialny

Roche Registration Limited
40 Broadwater Road
Welwyn Garden City
Hertfordshire, AL7 3AY
Wielka Brytania

Wytwórca

Hoffmann-La Roche AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

1. CO TO JEST LEK TARCEVA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lek Tarceva 25 mg dostarczany jest w postaci białych lub żółtawych, okrągłych tabletek powlekanych, z umieszczonym po jednej stronie nadrukiem „Tarceva 25” i logo w kolorze brązowożółtym - jest dostępny w opakowaniach po 30 tabletek.

Lek Tarceva 100 mg dostarczany jest w postaci białych lub żółtawych, okrągłych tabletek powlekanych, z umieszczonym po jednej stronie nadrukiem „Tarceva 100” i logo w kolorze szarym - jest dostępny w opakowaniach po 30 tabletek.

Lek Tarceva 150 mg dostarczany jest w postaci białych lub żółtawych, okrągłych tabletek powlekanych, z umieszczonym po jednej stronie nadrukiem „Tarceva 150” i logo w kolorze brązowym - jest dostępny w opakowaniach po 30 tabletek.

Tarceva jest lekiem stosowanym w leczeniu chorych na raka. Mechanizm działania leku polega na hamowaniu aktywności białka nazywanego receptorem naskórkowego czynnika wzrostu.. Białko to bierze udział w procesie wzrostu i rozprzestrzeniania się komórek nowotworowych.

Lek ten przepisany jest pacjentom w zaawansowanym stadium niedrobnokomórkowego raka płuca, u których chemioterapia nie zdołała zahamować postępu choroby.

2. ZANIM ZASTOSUJE SIĘ LEK TARCEVA

Nie należy przyjmować leku Tarceva:

- w przypadku występowania nadwrażliwości (alergii) na erlotynib lub na dowolny składnik leku Tarceva.

Zachować szczególną ostrożność stosując lek Tarceva:

- jeśli pacjent przyjmuje inne leki, które mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie erlotynibu - substancji czynnej leku Tarceva we krwi (na przykład leki przeciwgrzybicze, takie jak ketokonazol, inhibitory proteazy, erytromycyna, klarytromycyna, fenytoina, karbamazepina, barbiturany lub ziele dziurawca). W niektórych przypadkach leki te mogą zmniejszać skuteczność lub zwiększać nasilenie działań niepożądanych leku Tarceva. W takich przypadkach lekarz musi zmodyfikować leczenie. Lekarz może zalecić powstrzymanie się od stosowania wymienionych leków podczas przyjmowania leku Tarceva.
- jeśli pacjent przyjmuje leki przeciwzakrzepowe (takie jak warfaryna lub inne pochodne kumaryny), ponieważ lek Tarceva może zwiększać ryzyko krwawienia. W takich przypadkach i lekarz będzie musiał regularnie przeprowadzać kontrolne badania krwi.

Patrz także końcowa część punktu 2 „Zażywanie innych leków”.

Pacjent powinien poinformować lekarza:

- jeśli wystąpią nagłe trudności w oddychaniu z towarzyszącym kaszlem lub gorączką, ponieważ może zachodzić konieczność zastosowania innych leków i przerwania leczenia lekiem Tarceva;
- jeśli wystąpi biegunka, ponieważ może zachodzić konieczność zastosowania leku przeciwbiegunkowego (na przykład loperamidu);
- jeśli występuje ciężka lub uporczywa biegunka, nudności, utrata apetytu lub wymioty, ponieważ może zachodzić konieczność przerwania leczenia lekiem Tarceva.

Patrz także punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”.

Nie wiadomo, czy działanie leku Tarceva może ulec zmianie w przypadku nieprawidłowej czynności wątroby lub nerek. Stosowanie tego leku nie jest zalecane u pacjentów z ciężką chorobą wątroby lub z ciężką chorobą nerek.

Lekarz musi zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami reakcji sprzęgania z kwasem glukuronowym, np. u pacjentów z zespołem Gilberta.

Pacjentom leczonym lekiem Tarceva zaleca się rzucenie palenia papierosów, ponieważ palenie może powodować zmniejszenie stężeń przyjmowanego leku we krwi.

Zażywanie leku Tarceva z jedzeniem i pićiem:

Nie należy przyjmować leku Tarceva z jedzeniem.

Dzieci i młodzież

Lek Tarceva nie był badany u pacjentów poniżej 18 roku życia. Nie zaleca się stosowania tego leku u dzieci i młodzieży.

Ciąża

Należy unikać zachodzenia w ciążę podczas stosowania leku Tarceva. Pacjentki, które mogą zajść w ciążę, powinny stosować odpowiednie metody antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej tabletki.

Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania leku Tarceva, powinna natychmiast poinformować o tym lekarza prowadzącego, który zadecyduje, czy leczenie może być kontynuowane. Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią podczas stosowania leku Tarceva.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn:

Lek Tarceva nie był badany pod kątem możliwości oddziaływania na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Jest bardzo mało prawdopodobne, aby takie leczenie wpływało niekorzystnie na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Tarceva:

Lek Tarceva zawiera cukier o nazwie laktoza jednowodna. Jeżeli u pacjenta stwierdzono nietolerancję pewnych cukrów, przed przyjęciem leku Tarceva należy skontaktować się z lekarzem.

Zażywanie innych leków:

Należy poinformować lekarza o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty.

3. JAK STOSOWAĆ LEK TARCEVA

Lek Tarceva należy zażywać zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Tabletka powinna być przyjmowana co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub co najmniej dwie godziny po posiłku.

Zazwyczaj stosowana dawka to 150 mg na dobę.

Lekarz może zalecić zmniejszenie dawki leku, stopniowo o 50 mg. W celu umożliwienia różnych schematów dawkowania lek Tarceva dostępny jest w tabletkach o dawkach 25 mg, 100 mg i 150 mg.

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku Tarceva:

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Może wystąpić nasilenie działań niepożądanych i lekarz może przerwać stosowanie leku.

W przypadku pominięcia dawki leku Tarceva:

W przypadku pominięcia jednej lub więcej dawek leku Tarceva należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą tak szybko, jak to jest możliwe.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Po przerwaniu leczenia lekiem Tarceva może wystąpić:

Lek Tarceva należy przyjmować codziennie, tak długo jak zaleci lekarz.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek Tarceva może powodować działania niepożądane.

Do bardzo częstych działań niepożądanych (występujących u więcej niż 1 pacjenta na 10 pacjentów) należy wysypka i biegunka, a także zmęczenie, utrata apetytu, trudności w oddychaniu, kaszel,

zakażenia, nudności, wymioty, podrażnienie jamy ustnej, ból brzucha, swędzenie, suchość skóry i podrażnienie oczu.

Do częstych działań niepożądanych (występujących u mniej niż 1 pacjenta na 10 pacjentów) należy krwawienie z żołądka lub jelit i nieprawidłowe wyniki badań krwi sprawdzających czynność wątroby.

W razie wystąpienia któregokolwiek z wymienionych działań niepożądanych należy skontaktować się z lekarzem tak szybko, jak to możliwe. W niektórych przypadkach lekarz może zmniejszyć dawkę leku Tarceva lub przerwać leczenie.

Niezbyt częstym działaniem niepożądanym (występującym u mniej niż 1 pacjenta na 100 pacjentów) jest rzadka postać podrażnienia tkanki płucnej, nazywana śródmiąższową chorobą płuc. Choroba ta może być także związana z naturalnym postępowaniem choroby podstawowej i w niektórych przypadkach może zakończyć się zgonem. W razie wystąpienia objawów takich, jak nagle trudności w oddychaniu z towarzyszącym kaszlem lub gorączką, **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym**, ponieważ mogą to być oznaki tej choroby. Lekarz może zdecydować o definitywnym zakończeniu stosowania leku Tarceva.

W przypadku wystąpienia innych objawów niepożądanych nie wymienionych w tej ulotce, należy poinformować o nich lekarza lub farmaceutę.

5. PRZECHOWYWANIE LEKU TARCEVA

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Lek nie wymaga specjalnych środków ostrożności podczas przechowywania.

Nie stosować po upływie terminu ważności podanego na blistrze i pudełku tekturowym.

6. INNE INFORMACJE

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

Danmark

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See United Kingdom)

Deutschland

Hoffmann-La Roche AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Hoffmann-La Roche Ltd.

Tel: + 372 - 6 112 401

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Tel: +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

Hoffmann-La Roche Ltd.
Tel: +371 - 7 039831

Lietuva

Hoffmann-La Roche Ltd.
Tel: +370 5 2362718

Österreich

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

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 608 18 88

Portugal

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201 5

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 525 331

Sverige

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

United Kingdom

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

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}