

de

Збирен извештај за особините на лекот

10/1

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Tarceva 100 mg филм обложени таблети

Tarceva 150 mg филм обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм обложена таблета содржи 100 mg и 150 mg erlotinib (во облик на erlotinib hydrochloride), соодветно.

Помошни лековити супстанции со познат ефект: секоја филм обложена таблета содржи 69,21 mg и 103,82 mg лактоза монохидрат, соодветно.

За целосна листа на помошни супстанции видете дел 6.1 .

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм обложена таблета.

Бело-жолтеникава, округла, биконвексна таблета со втиснат натпис "Т 100" и "Т 150", соодветно, на едната страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Не-ситноклеточен карцином на бели дробови (НСКБК)

Tarceva е индицирана како прволиниска терапија за лекување на пациенти со локално напреднат или метастатски не-ситноклеточен карцином на бели дробови (НСКБК) со EGFR активирачки мутации.

Tarceva исто така е индицирана за терапија на одржување кај пациенти со локално напреднат или метастатски не-ситноклеточен карцином на бели дробови (НСКБК) со EGFR активирачки мутации и стабилна болест после примена на прволиниска хемотерапија.

Tarceva исто така е индицирана за лекување на пациенти со локално напреднат карцином или метастатски не-ситноклеточен карцином на бели дробови (НСКБК) после неуспех од претходно најмалку еден хемотераписки режим.

Кога се препишува Tarceva, треба да се земат во предвид факторите поврзани за продолжено преживување.

Не е докажано продолжено преживување ниту пак други клинички значајни ефекти од лекувањето на пациенти со EGFR-ИНС негативен тумор (EGFR-рецептор за епидермален фактор на раст) (видете дел 5.1).

Карцином на панкреас

Tarceva во комбинација со gemcitabine е индицирана за лекување на пациенти со метастатски карцином на панкреас.



Пред да се препише лекот Tarceva, треба да се земат во предвид факторите поврзани за продолжено преживување (видете дел 4.2 и 5.1).

Не е докажано продолжено преживување кај пациенти со локално напредната болест.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Лекувањето со лекот Tarceva треба да го надгледува лекар со искуство во употреба на антинеопластични лекови.

Пациенти со не-ситноклеточен карцином на бели дробови

Пред почеток на терапија со Tarceva, кај пациенти со напреднат или метастатски не-ситноклеточен карцином на бели дробови (НСКБК) кои претходно не биле третирани со хемотерапевтици, потребно е да се изведат тестови за утврдување на EGFR мутацијата.

Препорачана дневна доза на Tarceva изнесува 150 mg дневно, земена најмалку еден час пред или два часа после земање на храна.

Пациенти со карцином на панкреас

Препорачана дневна доза на Tarceva изнесува 100 mg дневно, земена најмалку еден час пред или два часа после земање на храна, во комбинација со gemcitabine (видете во збирниот извештај за особините на gemcitabine за индикација карцином на панкреас).

Кај пациенти кај кои во првите 4 до 8 недели од лекувањето нема да се појави осип, потребно е да се направи проценка за евентуалното понатамошно лекување со Tarceva (видете дел 5.1).

Кога е неопходно прилагодување на дозата, се препорачува постепено намалување по 50 mg (видете дел 4.4).

При заедничка употреба на CYP3A4 супстратите и модулаторите може да е потребно прилагодување на дозата.

Пациенти со оштетена функција на црниот дроб

Erlotinib се елиминира со метаболизирање во црниот дроб и со билијарна екскреција. Иако експонираноста на erlotinib била слична кај пациенти со умерено нарушување на функцијата на црниот дроб (Child-Pugh score 7-9) во споредба со пациенти со нормална функција на црниот дроб, треба да се обрне внимание при администрирање на Tarceva кај пациенти со оштетена функција на црниот дроб. Доколку се јават тешки несакани реакции, треба да се разгледа можноста за намалување на дозата или да се прекине лекувањето со Tarceva. Безбедноста и ефикасноста на erlotinib не е истражувана кај пациенти со тешко оштетување на функцијата на црниот дроб (AST/SGOT и ALT/SGPT >5 xULN). Не се препорачува употреба кај пациенти со тешко оштетување на функцијата на црниот дроб (видете дел 5.2).

Пациенти со оштетена функција на бубрезите

Безбедноста и ефикасноста на Tarceva не е оценувана кај пациенти со намалена функцијата на бубрезите (концентрација на серумски креатинин >1.5 пати од горна



граница на нормални вредности). Врз основа на фармакокинетски податоци, веројатно не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со блага или умерена оштетена функција на бубрезите (видете дел 5.2). Употребата на Tarceva не се препорачува кај пациенти со тешко оштетување на функцијата на бубрезите.

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на erlotinib кај пациенти помлади од 18 години не е докажана. Не се препорачува употреба на лекот Tarceva кај пациенти од педијатриска популација.

Пушачи

Се покажало дека пушењето на цигари ја намалува експонираноста на erlotinib за 50-60 %. Максимално поднослива доза на Tarceva кај пациенти заболени од НСКБК кои биле пушачи за време на лекувањето била 300 mg. Ефикасноста и долгорочната безбедност на дози повисоки од препорачаните почетни дози не биле утврдени кај пациенти кои продолжиле да пушат (видете дел 4.5 и 5.2). Затоа, пушачите треба да се советуваат да престанат да пушат затоа што е утврдено дека концентрацијата на erlotinib во плазмата на пушачите била помала во споредба со концентрацијата на erlotinib кај непушачи.

4.3 Контраиндикации

Tarceva е контраиндицирана кај пациенти пречувствителни на erlotinib или некои од помошните лековите супстанции наведени во делот 6.1.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Проценка на статусот на EGFR мутација:

За проценка на статусот на EGFR мутација кај пациентите, важно е да се одбере добро валидирана и робустна метода за да се избегнат лажно негативни или лажно позитивни резултати.

Пушачи

Пушачите треба да се советуваат да престанат да пушат затоа што е утврдено дека концентрацијата на erlotinib во плазмата на пушачите била помала во споредба со концентрацијата на erlotinib кај непушачи. Степенот на наведеното намалување е најверојатно од клиничко значење (видете дел 4.5).

Интерстицијална белодробна болест

Случаи слични на интерстицијална белодробна болест (ИББ), вклучувајќи и такви со смртен исход, невообичаено биле забележани за време на лекување со Tarceva кај пациенти заболени од не-ситноклеточен белодробен карцином (НСКБК), карцином на панкреас или други напреднати цврсти тумори. Во пивот студија BR.21 за НСКБК, инциденцата на појава на ИББ (0,8%) била подеднаква во плацебо и Tarceva групата. Во мета анализа на НСКБК рандомизирани контролирани клинички студии (која не ги вклучувала фаза I и фаза II студиите со една група поради недостаток на контролни групи), инциденцата на настани поврзани со ИББ биле 0,9% за Tarceva споредено со 0,4% за контролната група. Кај студијата со карцином на панкреас, инциденцата за појава на

симптоми кои наликуваат на ИББ изнесувала 2,5% во групата лекувана со лекот Tarceva во комбинација со gemcitabine, наспроти 0,4% во групата лекувана со плацебо и gemcitabine. Кај пациенти за кои се сомнева дека имаат симптоми кои наликуваат на ИББ пријавени се пневмонитис, радијациски пневмонитис, хиперсензитивен пневмонитис, интерстицијална пнеумонија, интерстецијална болест на белите дробови, облитеративен бронхиолитис, белодробна фиброза, акутен респираторен дистерс синдром, алевеолитис и белодробен инфилтрат. Симптомите започнале да се јавуваат од неколку дена до неколку месеци од почетокот на лекувањето со Tarceva. Повеќето од случаите биле поврзани и со дополнителни фактори кои допринеле за појава на болеста како на пример истовремена или претходна хемотерапија, претоходна радиотерапија, преегзистирачка паренхимална белодробна болест, метастатска белодробна болест или белодробна инфекција. Поголема инциденца на ИББ (околу 5% со степен на смртност од 1,5%) била забелжана кај пациенти од студии изведени во Јапонија.

Кај пациенти кај кои акутно се развиваат нови и/или прогресивни недефинирани белодробни симптоми како што се диспнеа, кашлица и треска, терапијата со Tarceva треба да се прекине додека не се изврши дијагностичка евалуација. Пациентите кои истовремено биле лекувани со erlotinib и gemcitabine треба внимателно да бидат следени заради можен развој на токсичност која што наликува на ИББ. Ако се дијагностицира ИББ, терапијата со Tarceva треба да се прекине и да се почне со соодветно лекување (видете дел 4.8).

Дијареа, дехидратација, електролитен дисбаланс и оштетување на бубрежна функција:

Дијареа (вклучувајќи и многу ретко случаи со смртен исход) била забележана отприлика кај 50% од пациентите кои употребувале Tarceva, а умерената или тешка дијареа било потребно да се лекува, на пример со loperamide. Во некои случаи потребно е да се намали дозата. Во клиничките студии дозите биле намалувани постепено за 50 mg. Не се истражувани случаи на намалување на доза постепено за 25 mg. Во случај на тешка или долготрајна дијареа, мачнина, анорексија или повраќање со дехидратација, потребно е да се прекине терапијата со лекот Tarceva и да се превземат соодветни мерки за лекување на дехидратација (видете дел 4.8). Забележани се и ретки случаи на хипокалиемија и оштетување на бубрежната функција (вклучувајќи и смртен исход). Некои од пријавените случаи на откажување на бубрежната функција биле последица на тешка дехидратација како резултат на дијареа, повраќање и/или анорексија, додека другите се појавиле поради истовремена употреба на хемотерапија. Кај потешки форми на дијареа или кај подолготрајните случаи на дијареа, или пак кај состојби кои довеле до дехидратација, особено кај групи на пациенти со отежнувачки ризик фактори (истовремено лекување со хемотерапија и други лекови, симптоми или други болести или други предиспонирачки фактори вклучувајќи и напредната возраст), лекувањето со Tarceva треба да се прекине и треба да се превземат соодветни мерки за да се постигне интензивна редехидратација на пациентот по интравенски пат. Дополнително, кај пациенти за кои постои ризик од дехидратација, треба да се следи бубрежната функција и нивото на електролите во серумот вклучувајќи го калиумот.

Хепатитис, оштетување на функцијата на црниот дроб

Пријавени се ретки случаи на оштетување на функцијата на црниот дроб (вклучувајќи и смртен исход) за време на лекувањето со Tarceva. Кон ова придонеле претходната болест



на црниот дроб или истовремената употреба на хепатотоксични лекови. Од овие причини, кај овие пациенти треба да се спроведуваат периодични тестови за оценка на функцијата на црниот дроб. Лекувањето со Tarceva треба да се прекине доколку се јават тешки промени на функцијата на црниот дроб (видете дел 4.8). Tarceva не се препорачува кај пациенти со тешко оштетување на црниот дроб.

Гастроинтестинална перфорација

Кај пациенти кои се лекуваат со лекот Tarceva постои зголемен ризик од појава на гастроинтестинална перфорација, чија појава е новообичаена (вклучувајќи и случаи со смртен исход). Кај пациенти кои истовремено употребуваат лек Tarceva заедно со анти-ангиогени лекови, кортикостероиди, НСАИЛ и/или хемотерапија базирана на таксани, или кои имаат историја на пептична улцерација или болест на дивертикулум, постои зголемен ризик. Лекувањето со Tarceva би требало трајно да се прекине доколку се појави гастроинтестинална перфорација (видете дел 4.8).

Булозни и ексфолијативни нарушувања на кожата

Пријавени се булозни, пликови и егзофлијативни промени на кожа, вклучувајќи и многу ретки случаи кои укажуваат на Stevens-Johnson синдром/токсична епидермална некролиза, кои во некои случаи имале смртен исход (видете дел 4.8). Лекувањето со лекот Tarceva треба да се прекине доколку кај пациентот се развијат тешки булозни, пликови и егзофлијативни промени на кожата. Пациентите со булозни и егзофлијативни промени на кожата треба да се тестираат за потврда на присуство на кожна инфекција и да се лекуваат во согласност со локалните водичи.

Нарушувања на очите

Пациенти со знаци и симптоми кои укажуваат на кератитис, како што е акутна состојба или влошување на веќе постоечката: воспаление на очите, солзење, осетливост на светлина, замаглен вид, болка во око и/или црвенило на око, треба веднаш да се обратат кај специјалист офталмолог. Ако се потврди дијагноза на улцерозен кератитис, лекувањето со Tarceva треба привремено или трајно да се прекине. Ако се дијагностицира кератитис, треба внимателно да се оцени бенефитот и ризикот од продолжување со лекувањето. Tarceva треба внимателно да се употребува кај пациенти кои порано боледувале од кератитис, улцерозен кератитис или многу суви очи. Употребата на контактни леќи е исто така ризик фактор за појава на кератитис или улцерација. Пријавени се многу ретки случаи на перфорација на рожница или улцерација за време на лекување со лекот Tarceva.

Интеракции со други лекови

Силни индуктори на CYP3A4 можат да ја намалат ефикасноста на erlotinib, додека силни инхибитори на CYP3A4 можат да доведат до зголемена токсичност. Затоа треба да се избегнува нивна истовремена употреба со Tarceva (видете дел 4.5).

Останати форми на интеракција

Erlotinib се карактеризира со намалена растворливост при pH вредност поголема од 5. Лековите кои ја менуваат pH вредноста во горниот дел на гастроинтестиналниот тракт, како што се инхибитори на протонската пумпа, H2 антагонисти и антациди, можат да ја

променат растворливоста на erlotinib, а со тоа и неговата биорасположливост. Зголемување на дозата на Tarceva при истовремена употреба со тие лекови, веројатно нема да ја надомести намалената експонираност на Tarceva како резултат на намалената растворливост. Треба да се избегнува комбинација на erlotinib и инхибитори на протонска пумпа. Ефектите од истовремената употреба на erlotinib со H2 антагонисти и антациди не се познати, но сепак веројатно е намалување на биорасположливоста. Затоа треба да се избегнува истовремена употреба на тие комбинации (видете дел 4.5). Ако употребата на антацидите е неопходна за време на терапијата со Tarceva, треба да се администрираат најмалку 4 часа пред, односно 2 часа после дневната доза на лекот Tarceva.

Таблетите Tarceva содржат лактоза и не смеаат да се употребуваат кај пациенти со ретки наследни нарушувања на неподносливост на галактоза, дефицит на Lapp лактоза или малоапсорпција на глукоза - галактоза.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Истражувања за интеракции се спроведени само кај возрасни пациенти.

Erlotinib и останати CYP супстрати

Erlotinib е силен инхибитор на CYP1A1 и умерен инхибитор на CYP3A4 и CYP2C8, како и силен инхибитор на глукуронидација со ензимот UGT1A1 *in vitro*.

Физиолошка значајност на силна инхибиција на CYP1A1 не е позната поради многу ограничена експресија на CYP1A1 во човечките ткива.

Кога erlotinib се употребувал заедно со ciprofloxacin, умерен CYP1A2 инхибитор, експонираноста на erlotinib (AUC) значајно се зголемила за 39%, додека пак кај вредноста C_{max} не е забележана статистичка значајна промена. Слично на тоа, расположливоста на активниот метаболит се зголемила за околу 60% (AUC) и 48% (C_{max}) соодветно. Клиничката значајност на ова зголемување не е утврдена. Потребно е да се внимава ако ciprofloxacin или силни CYP1A2 инхибитори (на пример fluvoxamine) се комбинира со erlotinib. Ако се забележат несакани ефекти кои произлегуваат од erlotinib, дозата на erlotinib може да се намали.

Претходна или истовремена употреба на лекот Tarceva, не влијае врз клиренсот на прототипните супстрати за CYP3A4, midazolam и erythromycin, меѓутоа се покажало дека ја намалило пероралната биорасположливост на midazolam за до 24%. Во друга клиничка студија се покажало дека erlotinib не влијае на фармакокинетиката на CYP3A4/2C8 супстратот paclitaxel кој се употребувал заедно со erlotinib. Затоа помалку е веројатно дека значајно ќе влијае на клиренсот на останатите CYP3A4 супстрати.

Инхибицијата на глукуронидацијата може да доведе до интеракција со лековите кои се супстрати за UGT1A1 и кои се елиминираат исклучиво по тој пат. Кај пациентите со низок степен на експресија на UGT1A1 или генетски болести поврзани со глукуронидација (на пример Gilbert-ова болест) може да доведе до зголемена концентрација на билирубин во серумот, па затоа потребно е внимателно да се лекуваат таквите пациенти.



Erlotinib се метаболизира со помош на цитохромите во црниот дроб кај луѓето, примарно со ензимите CYP3A4 и помал дел со ензимот CYP1A2. За клиреност на erlotinib потенцијално допринесува и метаболизмот надвор од црниот дроб, CYP3A4 во цревата, CYP1A1 во белите дробови и CYP1B1 во ткивото на туморот. Потенцијални интеракции можат да се јават и со активните супстанции кои се метаболизираат со тие ензими или пак со нивните инхибитори и индуктори.

Силните инхибитори на CYP3A4 активноста го намалуваат метаболизмот на erlotinib и ја зголемуваат неговата концентрација во плазмата. Во клиничка студија, заедничка употреба на erlotinib со ketoconazole (200 mg перорално, два пати дневно, за време од 5 дена) силен CYP3A4 инхибитор, резултира со покачени концентрации на erlotinib (86% за AUC и 69% за C_{max}). Затоа, потребна е претпазливост при заедничка употреба на erlotinib со силни CYP3A4 инхибитори, на пример со лекови против габични инфекции (ketoconazole, itraconazole, voriconazole), инхибитори на протеази, erythromycin или clarithromycin. Ако е потребно дозата на erlotinib треба да се намали, особено ако се забележи токсичност.

Силни индуктори на CYP3A4 активноста го забрзуваат метаболизмот на erlotinib и значајно ја намалуваат концентрацијата на erlotinib во плазмата. Во клиничка студија забележано е дека заедничката употреба на erlotinib и rifampicin (600 mg, еднаш дневно, за време од 7 дена), силен индуктор на активноста на CYP3A4, резултира со намалување за 69% од просечната вредност на AUC на erlotinib. Истовремена употреба на rifampicin со единечна доза на Tarceva од 450 mg резултирала со просечна расположливост на erlotinib (AUC) од 57,5% од онаа по единечна администрација на Tarceva од 150 mg без терапија со rifampicin. Затоа пожелно е да се избегнува истовремена употреба на лекот Tarceva заедно со CYP3A4 индуктор. Кај пациенти кај кои е потребно истовремена употреба на лекот Tarceva заедно со силен индуктор на CYP3A4 активноста како што е rifampicin, пожелно е да се размисли за зголемување на дозата до 300mg при што треба да се внимава на безбедноста на пациентот (вклучувајќи ја и бубрежната функција, функцијата на црниот дроб и нивото на електролитите во серумот), ако се покаже дека пациентот добро ја поднесува таа комбинација во времетраење од 2 недели, може да се земе во предвид понатамошно зголемување на дозата до 450mg со внимателно набљудување на безбедноста на пациентот. Намалена биорасположливост може да се забележи ако erlotinib истовремено се употребува заедно со останати индуктори, како што се phenytoin, carbamazepine, барбитурати или кантарион (*hypericum perforatum*). Треба да се внимава кога овие супстанции се комбинираат со erlotinib. Кога е возможно потребно е да се земе во предвид алтернативно лекување без силни индуктори на CYP3A4 активноста.

Erlotinib и кумарински антикоагуланси

Кај пациенти кои биле лекувани со Tarceva, биле пријавени интеракции со кумарински антикоагуланси, вклучувајќи и warfarin, кои се манифестирале како зголемување на вредноста на INR (International Normalized ratio) и крварење кои во некои случаи биле со смртен исход. Пациентите кои употребуваат антикоагуланси од групата на кумарински деривати, потребно е редовно да прават контрола на протромбинското време или на INR вредноста.

Erlotinib и статини

Истовремена употреба на лекот Tarceva и статини може да го зголеми ризикот од појава на миопатија предизвикана од статини, вклучувајќи и рабдомиолиза, која е ретко забележана.

Erlotinib и пушачи

Резултатите од истражувања за фармакокинетските интеракции покажуваат значајно намалување на AUC_{inf} , C_{max} , и концентрација во плазма измерена за 24 часа после администрација на Tarceva соодветно (2,8; 1,5; односно 9 пати) кај пушачи во споредба со непушачи. Затоа пациентите кои пушат треба да се советуваат да престанат да пушат што е можно порано пред да почне лекувањето со Tarceva, бидејќи во спротивност може да дојде до намалена концентрација на erlotinib во плазмата. Клиничката значајност на намалената експонираност не е формалано оценувана, но веројатно е клинички значајна.

Erlotinib и инхибитори на P-гликопротеин

Erlotinib е супстрат за P-гликопротеин (PGP), носач на активни супстанции. Заедничка примена со PGP инхибитори, на пример cyclosporine и verapamil, може да доведе до промена на дистрибуција и/или елиминацијата на erlotinib. Последиците од таквата интеракција, на пример оштетувања на централниот нервен систем сеуште не се утврдени. Во такви случаи потребна е претпазливост.

Erlotinib и лекови кои ја менуваат pH вредноста

Erlotinib се карактеризира со намалена растворливост при pH вредност поголема од 5. Лековите кои ја менуваат pH вредноста во горниот дел на гастроинтестиналниот тракт можат да ја променат растворливоста на erlotinib, а со тоа и неговата биорасположливост. При истовремена употреба на erlotinib заедно со omeprazole, инхибитор на протонска пумпа, забележано е намалена расположливост на erlotinib (AUC) за 46% и C_{max} за 61%. Не се забележани промени на вредностите за T_{max} и полуживот на лекот. Истовремена употреба на Tarceva во комбинација со 300 mg ranitidine, антагонист на H_2 рецепторите, ја намалува вредноста на AUC и C_{max} за 33% и 54% соодветно. Малку е веројатно дека намалената експонираност на Tarceva би се надоместила со зголемување на дозата. Меѓутоа кога Tarceva се употребува постепено, 2 часа пред или 10 часа по ranitidine 150 mg два пати дневно, експонираноста на erlotinib AUC и C_{max} се намалиле само за 15%, односно 17%, соодветно. Не е истражуван ефектот на антацидите врз апсорпцијата на erlotinib, меѓутоа може да доведе до промени во апсорпцијата, што доведува до намалени вредности на лекот во плазмата. Треба да се избегнува комбинација на erlotinib и инхибитори на протонска пумпа. Ако употребата на антацидите е неопходна за време на лекувањето со Tarceva, тогаш треба да се администрираат барем 4 часа пред или 2 часа после дневна доза на лекот Tarceva. Ако е потребно да се употребува ranitidine, тогаш треба да се администрира наизменично, на пример Tarceva мора да се администрира најмалку 2 часа пред или 10 часа после примена на ranitidine.

Erlotinib и Gemcitabine

Во клиничката студија фаза Ib не е утврдено значајно влијание на gemcitabine врз фармакокинетиката на erlotinib и обратно.



Erlotinib и Carboplatin/Paclitaxel

Erlotinib ја зголемува концентрацијата на платина. Во клиничка студија, истовремена употреба на erlotinib во комбинација со carboplatin и paclitaxel предизвикало зголемување на AUC₀₋₄₈ платина од 10,6%. Иако е статистички значајна, таа разлика не се смета за клинички значајна. Во клиничката пракса можат да постојат други придружни фактори кои предизвикуваат зголемена експонираност на carboplatin, како што е нарушена функција на бубрези. Не е забележано значајно влијание на carboplatin или paclitaxel на фармакокинетиката на erlotinib.

Erlotinib и capecitabine

Capecitabine може да ја зголеми концентрацијата на erlotinib. Кога erlotinib е администриран во комбинација со capecitabine, дошло до статистички значајно зголемување на AUC на erlotinib и гранично значајно зголемување на вредноста C_{max} во споредба со вредностите забележани во другите студии во кои erlotinib е употребуван самостојно. Erlotinib не влијае значајно на фармакокинетиката на capecitabine.

Erlotinib и инхибитори на протеозоми

Поради механизмот на делување може да се очекува влијание на инхибиторите на протеозомите, вклучувајќи го и bortezomib врз ефектот на EGFR инхибиторите, како и erlotinib. Тој ефект е поткрепен со ограничени клинички податоци и претклинички студии кои укажуваат на разградување на EGFR како резултат на делување на протеозомите.

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

Нема достапни податоци за употреба на erlotinib кај бремени жени. Студиите на животни не покажале знаци на тератогеност или абнормалности при породувањето. Меѓутоа, штетно влијание врз бременоста не може да биде исклучено, бидејќи студиите изведени на стаорци и зајци покажале зголемена ембрио/фетална смртност (видете дел 5.3). Потенцијалниот ризик кај луѓето не е познат.

Жени во репродуктивна возраст

Жените во репродуктивна возраст треба да се советуваат да избегнат бременост за време на употреба на лекот Tarceva. За време на лекувањето треба да се користи соодветна контрацепција, како и најмалку 2 недели после завршувањето на лекувањето. Лекувањето на трудници треба да продолжи само ако потенцијалниот бенефит за мајката е поголем од ризикот за плодот.

Доење

Не е познато дали erlotinib се излачува во мајчиното млеко. Бидејќи постои потенцијална опасност за детето, за време на употреба на лекот Tarceva мајката не се советува да дои.

Плодност

Кај истражувања на животни не се забележани знаци на намалена плодност. Меѓутоа, несакан ефект врз плодноста не може да биде исклучена бидејќи студиите на животни

показале ефект врз репродуктивните параметри (видете дел 5.3). Можен ризик за луѓето не е познат.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Не се спроведени студии за ефектите врз способноста за управување со возила и ракување со машини, меѓутоа erlotinib не ја намалува ментална способност.

4.8 Несакани дејства

Не-ситноклеточен карцином на бели дробови (употреба на лекот Tarceva како монотерапија):

Во рандомизирана, двојно слепа студија (BR.21; Tarceva била употребена како втора линија на терапија), најчесто забележани несакани реакции биле осип (75%) и дијареа (54%). Кај повеќето пациенти биле забележани несакани реакции од степен 1/2 и затоа можеле да се лекуваат без употреба на лекови. Осип и дијареа степен 3/4 забележани се кај 9% односно 6% од пациентите кои се лекуваат со Tarceva, и истите довеле до прекин во лекувањето во студијата кај 1% од пациентите. Намалена доза поради појава на осип и дијареа била потребна кај 6% односно 1% од пациентите. Во студијата BR.21 се покажало дека средното време до појава на осип било 8 дена, а средното време до појава на дијареа 12 дена.

Општо земено, осип се манифестира како благ до умерен еритоматозен и папилопустолозен осип, кој може да се појави или влоши на места изложени на сонце. За пациентите кои се изложени на сонце препорачливо е да носат заштитна облека и/или средства за заштита од сонце (на пример средства кои содржат минерали).

Несаканите реакции кои се најчесто се појавиле ($\geq 3\%$) кај пациенти лекувани со Tarceva отколку во плацебо групата, како и кај најмалку 10% од пациентите во групата која примила лек Tarceva, забележани за време на студијата BR.21 наведени се, според степен на токсичност во рамки на општите критериуми за токсичност на националниот институт за канцер (National Cancer Institute- Common Toxicity Criteria, NCI-CTC) во табела 1.

Следниве термини се користат за класификација на несаканите ефекти по фреквенција: многу често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), помалку често ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), ретко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), многу ретко ($< 1/10000$), вклучувајќи и изолирани извештаи.

Несаканите реакции се наведени по опаѓачки ред спрема нивната сериозност во рамки на иста категорија на зачестеност и органски систем.



Табела 1 : Многу чести несакани реакции од лекот во студијата BR.21

	Erlotinib N= 485			Плацебо N=242		
NCI-CTC степен	Било кој степен	3	4	Било кој степен	3	4
MedDRA препорачан израз	%	%	%	%	%	%
Вкупно пациенти со било каква несакана реакција	99	40	22	96	36	22
Инфекции и инфестации Инфекција *	24	4	0	15	2	0
Нарушување на метаболизмот и исхраната Анорексија	52	8	1	38	5	<1
Нарушување на очите Keratoconjunctivitis sicca	12 12	0 <1	0 0	3 2	0 <1	0 0
Нарушување на респираторниот систем, граден кош и средоградие Диспнеа Кашлица	41 33	17 4	11 0	35 29	15 2	11 0
Нарушување на дигестивниот систем дијареа ** мачнина повраќање стоматитис болка во абдомен	54 33 23 17 11	6 3 2 <1 2	<1 0 <1 0 <1	18 24 19 3 7	<1 2 2 0 1	0 0 0 0 <1
Нарушување на кожа и поткожното ткиво Осип *** Јадеж Сува кожа	75 13 12	8 <1 0	<1 0 0	17 5 4	0 0 0	0 0 0
Опити нарушување и реакција на местото на употреба Замор	52	14	4	45	16	4

*Тешки инфекции, со неутропенија или без неа, опфаќале пнеумонија, сепса и целулитис

**Може да предизвика дехидратација, хипокалемија, бубрежна слабост.

*** Осипите опфаќале дерматитис acneformis.

Во други две двојно слепи, рандомизирани, плацебо контролирани фаза III клинички студии BO18192 (SATURN) и BO25460 (IUNO) - Tarceva се применувала како терапија за одржување после прва линија со хемотерапија. Тие студии се спроведени на вкупно 1532 пациенти со напреднат, рекурентен или метастатски НСКБК по прволиниска стандардна хемотерапија базирана на платина; не се идентификувани нови сигнали поврзани со безбедноста на лекот.

Најчести несакани реакции забележани кај пациенти лекувани со лекот Tarceva во студиите BO18192 и BO25460 биле осип и дијареа (видете табела 2). Ниту во една од двете студии не се забележани осип и дијареа од степен 4. Осип и дијареа предизвикале прекинување на лекувањето со Tarceva кај 1% односно <1% од пациентите во студијата BO18192, додека во студијата BO25460 кај ниту еден пациент не е прекинато лекувањето заради осип или дијареа. Прилагодување на дозата (прекинување или намалување) заради осип и дијареа било потребно кај 8,3% односно 3% од пациентите во студијата BO18192 и 5,6% односно 2,8% кај пациентите во студијата BO25460.

Табела 2: Најчести несакани реакции во студијата BO18192 (SATURN) и BO25460 (IUNO)

BO18192 (SATURN)*			BO25460 (IUNO)*	
	Tarceva n =433	Плацебо n = 445	Tarceva n = 322	Плацебо n = 319
<i>Осип, сите степени</i>	49,2%	5,8%	39,4%	10,0%
Степен 3	6,0%	0	5,0%	1,6%
<i>Дијареа, сите степени</i>	20,3%	4,5%	24,2%	4,4%
Степен 3	1,8%	0	2,5%	0,3%

*Популација вклучена во безбедносна анализа

Во отворена, рандомизирана студија фаза III во студијата ML20650 спроведена на 154 пациенти, безбедноста на лекот Tarceva употребен како прва линија за лекување на пациенти со НСКБК со EGFR активирачки мутации, проценета е кај 75 пациенти и не биле забележани нови безбедносни сигнали кај овие пациенти.

Најчести несакани реакции кај пациентите лекувани со лекот Tarceva во студијата ML20650 биле осип и дијареа (од било кој степен, 80% и 57% соодветно); повеќето биле од степен 1/2 и немало потреба да се интервенира. Осип и дијареа степен 3 биле забележани кај 9% односно 4% од пациентите. Не се забележани осип и дијареа од степен 4. Целосно, осип и дијареа биле причина за прекинување на лекувањето со Tarceva кај 1% од пациентите. Промени во дозирање (прекинување или намалување на дозата) биле потребни кај 11% и 7% од пациентите соодветно.



Карцином на панкреас (употреба на лекот Tarceva заедно во комбинација со gemcitabine):
Најчести несакани реакции во пивот студијата PA.3 кај пациенти со карцином на панкреас кои биле лекувани со Tarceva 100 mg и gemcitabine биле замор, осип и дијареа. Во групата која била лекувана со Tarceva и gemcitabine, осип и дијареа степен 3/4 забележани се кај 5% од пациентите. Средното време до појава на осип и дијареа изнесувало 10, односно 15 дена. Кај 2% од пациентите кои биле лекувани со Tarceva и gemcitabine дозата морала да се намали заради појава на осип и дијареа, а кај 1% резултирало со прекин на пациентите од студијата.

Несаканите реакции кои се најчесто забележани ($\geq 3\%$) кај пациенти лекувани со Tarceva 100 mg и gemcitabine за разлика од групата која примала плацебо и gemcitabine, како и најмалку 10% од пациентите во групата која примила Tarceva 100mg и gemcitabine, забележани за време на пивот студијата PA.3 наведени се според степен на токсичност во рамки на општите критериуми за токсичност на националниот институт за канцер (National Cancer Institute- Common Toxicity Criteria, NCI-CTC) во табела 3.

Следните термини се користат при рангирање на несаканите ефекти според зачестеноста: многу често ($\geq 1/10$); често ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); помалку често ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); ретко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$); многу ретко ($< 1/10\ 000$), вклучувајќи и изолирани извештаи.

Несаканите реакции се наведени по опаѓачки ред спрема нивната сериозност во рамките на иста категорија на зачестеност и органски систем.

Табела 3: Многу чести несакани реакции во студијата PA.3 (кохорт која примила 100 mg)

	Erlotinib N= 259			Плацебо N=256		
NCI-CTC степен	Било кој степен	3	4	Било кој степен	3	4
MedDRA препорачан израз	%	%	%	%	%	%
Вкупно пациенти со било каква несакана реакција	99	48	22	97	48	16
Инфекции и инфестации Инфекција *	31	3	<1	24	6	<1
Нарушување на метаболизмот и исхраната Намалена телесна тежина	39	2	0	29	<1	0
Психијатриски нарушувања Депресија	19	2	0	14	<1	0
Нарушување на						

<i>нервниот систем</i>						
Невропатија	13	1	<1	10	<1	0
Главоболка	15	<1	0	10	0	0
<i>Нарушување на респираторниот систем, граден кош и средоградие</i>						
Кашлица	16	0	0	11	0	0
<i>Нарушување на дигестивниот систем</i>						
Дијареа **	48	5	<1	36	2	0
Стоматитис	22	<1	0	12	0	0
Диспепсија	17	<1	0	13	<1	0
Надуеност	13	0	0	9	<1	0
<i>Нарушување на кожата и поткожното ткиво</i>						
Осип ***	69	5	0	30	1	0
Алопеција	14	0	0	11	0	0
<i>Општи нарушување и реакција на местото на употреба</i>						
Замор	73	14	2	70	13	3
Покачена телесна температура	36	3	0	30	4	0
Треска	12	0	0	9	0	0

* Тешки инфекции, со неутропенија или без неа, опфаќале пнеумонија, сепса и целулитис

**Може да предизвика дехидратација, хипокалемија, бубрежна слабост.

*** Осипите опфаќале дерматитис acneformis.

Останати опсервации

Проценката за безбедност на лекот Tarceva се темели на податоци од преку 1500 пациенти кои биле лекувани со најмалку една доза на лекот Tarceva од 150 mg како монотерапија и од преку 300 пациенти кои биле лекувани со лекот Tarceva во дози од 100 mg или 150 mg во комбинација со gemcitabine.

Следниве несакани реакции се забележани кај пациенти кои примале лек Tarceva како монотерапија и кај пациенти кои примале лек Tarceva во комбинација со хемотерапија.

Многу чести несакани реакции од студиите BR21 и PA3 прикажани се во табела 1 и 3, а останатите вклучувајќи ги и оние од други студии се наведени во табела 4.

Несаканите реакции се наведени по опаѓачки ред според нивната сериозност во рамките на иста категорија на зачестеност и органски систем.



Табела 4: Краток приказ на несаканите реакции на лекот според категорија на зачестеност:

Органски систем	Многу често ($\geq 1/10$)	Често ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Помалку често ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Ретко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)	Многу ретко ($< 1/10000$)
Нарушување на очите		Кератитис Коњуктивитис ¹	Промени во трепките ²		Перфорација на рожница Улцерација на рожница Увеитис
Нарушување на респираторниот систем, градите и средоградието		Епистакса	Интерстициска болест на бели дробови (ИББ) ³		
Нарушување на дигестивниот систем	Дијареа ⁷	Гастроинтестинално крварење ^{4,7}	Гастроинтестинална перфорација ⁷		
Нарушување на црниот дроб и жолчката	Абнормални резултати од тестови за црн дроб ⁵			Откажување на црниот дроб ⁶	
Нарушување на кожата и поткожното ткиво		Алопеција Сува кожа ¹ Паронихија Фолкулитис Акни и форма на дерматитис Кожни фисури	Хирзутизам Промена на веѓите Кршливи и слаби нокти Блага реакција на кожата како што е хиперпигментација	Синдром на палмо-плантарна еритроdistезија	Stevens-Johnson синдром/Токсична епидермална некролиза
Нарушување на бубрезите и мочните патишта		Бубрежна инсуфициенција	Нефритис Протеинурија		

¹ Во клиничка студија РА.3

² Вклучувајќи раст на трепките кон окото, засилен раст и задебелување на трепките

³ вклучувајќи и фатални случаи, кај пациенти кои примале Tarceva во третман на НСКБК или други солидни тумори (видете дел 4.4) зголемена инциденца е забележана кај пациенти од Јапонија (видете дел 4.4)

⁴ во клиничките студии некои од случаите се поврзани со заедничка употреба на warfarin, а некои со НАСИЛ (видете дел 4.5)

⁵ Вклучувајќи покачени нивоа на аланин аминотрансфераза [ALT] и аспартат аминотрансфераза [AST] и билирубин. Овие биле многу чести во клиничката студија PA.3 и чести во клиничката студија BR.21. Случаите биле со благ и умерен интензитет, по природа транзиторни или биле поврзани со метастази во црниот дроб

⁶ Вклучувајќи и фатални случаи, дополнителни ризик фактори биле веќе постоечка болест на црн дроб или употреба на хепатотоксични лекови (видете дел 4.4)

⁷ Вклучувајќи и фатални случаи (видете дел 4.4)

Пријавување на сомневање за несакани реакции

После добивање на одобрение за ставање на лек во промет, значајно е да се пријавуваат сомнителни несакани реакции предизвикани од лекот. Тоа овозможува континуирано следење на односот бенефит/ризик од употребата на лекот. Од здравствените работници се бара да го пријавуваат секое сомневање за несакана реакција на лекот во рамките на националниот систем за пријава на несакани реакции.

4.9 Предозирање

Симптоми

Поединечните перорални дози на Tarceva до 1000 mg кај здрави доброволци и до 1600 mg дадени како единечна доза еднаш неделно кај пациенти со карцином биле добро поднесени. Повторуваните дози од 200 mg два пати на ден кај здрави доброволци биле потешко поднесувани по само неколку дена од дозирањето. Врз база на податоци од овие студии, можна е појава на потешки несакани реакции како што се дијареа, осип и можно зголемување на вредностите на црндробните трансаминази по примена на повисоки од препорачаните дози.

Третман

Во случај на сомневање од предозирање, веднаш се прекинува со употребата на Tarceva и се отпочнува симптоматска терапија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: антинеопластични лекови, инхибитори на протеин киназа, АТЦ код: L01XE03



Механизам на дејство

Erlotinib е инхибитор на тирозин киназа рецепторите за епидермалниот фактор на раст/хуман рецептор за епидермален фактор на раст тип 1 (EGFR познат и како HER1). Erlotinib силно ја инхибира интраклеточната фосфорилација на EGFR рецепторот. EGFR е изразен на површината на нормалните клетки и клетките на карцином. Во неклинички модели инхибицијата на EGFR фосфотирозин доведува до застој во растот и/или смрт на клетките.

Мутациите на EGFR рецепторот можат да доведат до конститутивна активација на антиапоптозните и пролиферативни патишта. Силното блокирачко дејство на erlotinib на EGFR рецептор посредуваната сигнализација во туморите позитивни на EGFR мутација се должи на силно врзување на местото за врзување на АТР во мутираните домени на EGFR киназа. Бидејќи е блокирана сигнализацијата, пролиферацијата на клетките запира и индуцира смрт на клетките по интринзичен апоптозски пат. На моделите на глупци со појачана експресија на овие активирачки мутации на EGFR, забележана е регресија на туморот.

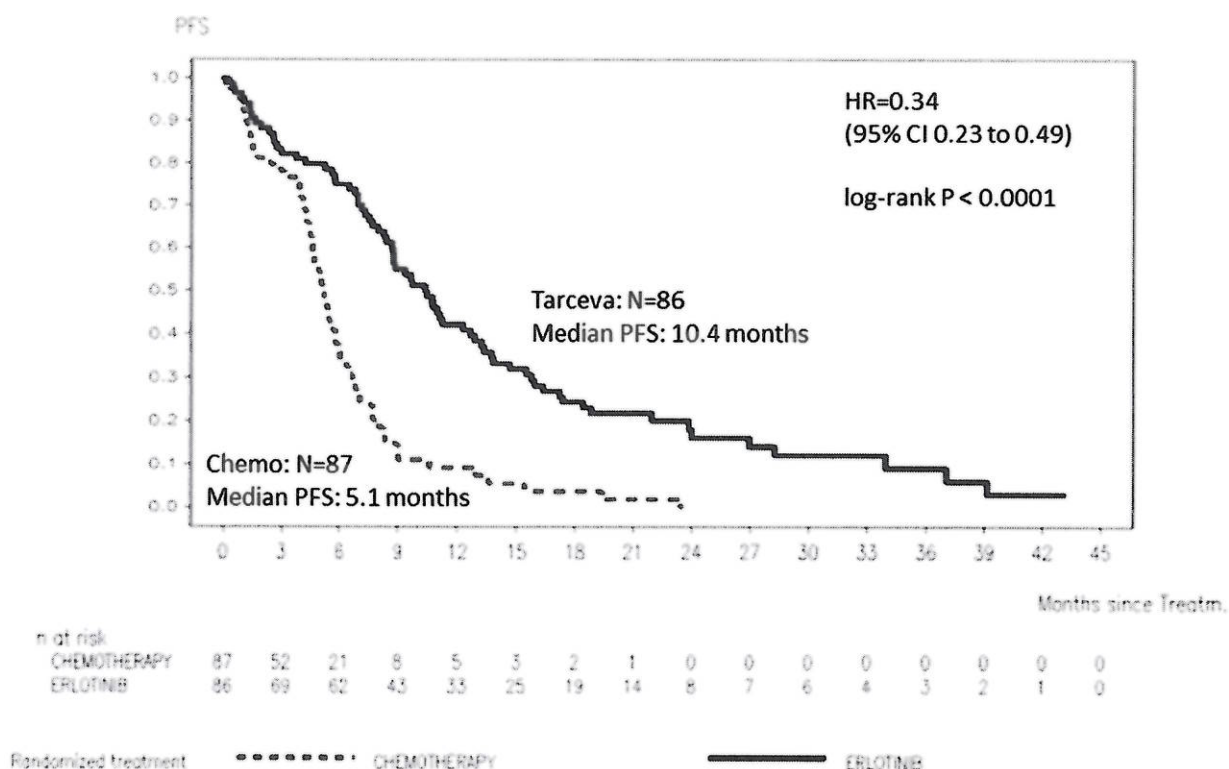
Клиничка ефикасност

- Прволиниска терапија на не-ситноклеточен карцином на бели дробови (НСКБК) кај пациенти со активирачки мутации на EGFR (Tarceva администрирана како монотерапија):

Ефикасноста и безбедноста на Tarceva како прволиниска терапија кај пациенти со EGFR активирачки мутации во случаи на НСКБК била потврдена во фаза III, рандомизирана, отворена клиничка студија (ML20650 EURTAC). Оваа студија била спроведена кај пациенти од бела раса со метастазиран или локално напреднат НСКБК (стадиум IIIB и стадиум IV) кои претходно не примиле хемотерапија или било каква друга системска антитуморна терапија за нивната напредната болест и кај кои биле присутни мутации во доменот на тирозин киназа на EGFR рецепторот (делеција на ексон 19 или мутација на ексон 21). Пациентите биле рандомизирани во однос 1:1 да примаат Tarceva во доза од 150 mg или 4 циклуси на двојна хемотерапија базирана на платина.

Примарната цел на исходот била преживување без прогресија на болеста (ПБП) според проценка од истражувачот. Резултатите за ефикасноста збирно се прикажани во табела 5.

Слика 1: Kaplan-Meier крива на преживување без прогресија на болеста (ПБП) според проценка на истражувачот во студијата ML20650 (EURTAC) (последен датум на собрани податоци април 2012)



Табела 5: Резултати од ефикасноста на лекот Tarceva во споредба со хемотерапија во студијата ML20650 (EURTAC)

		Tarceva	хемотерап ија	Hazard Ratio (95% CI)	p-вредност
Однапред планирана меѓуанализ а		n=77	n=76		
(35% податоци за ВП) (n=153)	Примарна цел на исход: Преживување без прогресија (ПБП, просечна вредност во месеци)*	9,4	5,2	0,42 [0,27-0,64]	p<0,0001
Податоци до авг 2010	Според проценка на истражувачот **	10,4	5,4	0,47 [0,27-0,78]	p=0,003
	Независна проценка **				

	Најдобар вкупен степен на одговор	54,5%	10,5%		p<0,0001
	Вкупно преживување (ВП) (месеци)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p=0,4170
Експлоративна анализа (со 40% податоци за ВП) (n=173)		n=86	n=87		
	Преживување без прогресија (просечна вредност во месеци), според проценка на истражувач	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p<0,0001
	Најдобар вкупен степен на одговор (CR/PR)	58,1%	14,9%		p<0,0001
Податоци до јан 2011	Вкупно преживување (месеци)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p=0,8702
Дополнета анализа (со 62% податоци за ВП) (n=173)		n=86	n=87		
	Преживување без прогресија (просечна вредност во месеци)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p<0,0001
Податоци до април 2012	Вкупно Преживување*** (месеци)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p=0,7149

CR- целосен одговор

*Забележано е намалување за 58% на ризикот од прогресија на болест или смрт

**Вкупен степен на согласност во оцената помеѓу истражувачот и независниот оценувач била 70%

*** Висок процент на пациенти (82%) од групата лекувана со хемотерапија продолжила да се лекува со инхибитор на EGFR тирозин киназа, и сите освен 2 пациенти, лекувањето го продолжиле со Tarceva.

- Терапија на одржување кај не-ситноклеточен карцином на бели дробови (НСКБК) после прва линија на хемотерапија (Tarceva примена како монотерапија):

Ефикасноста и безбедноста на Tarceva како терапија за одржување после прва линија на хемотерапија, на НСКБК била истражувана во рандомизирана, двојно слепа, плацебо контролирана студија (BO18192, SATURN). Тоа истражување е спроведено на 889 пациенти со локално напреднат или местастатски НСКБК кој не прогресирал во тек на 4 циклуси од примена дублет хемотерапија базирана на платина. Пациентите биле рандомизирани во однос 1:1 да примаат 150 mg Tarceva или плацебо перорално еднаш на ден до прогресија на болеста. Примарната цел на исходот од студијата била преживување без прогресија на болеста (ПБП) кај сите пациенти. На почетокот на студијата, демографските карактеристики и карактеристиките на болеста биле добро избалансирани во двете терапевтски групи. Во истражувањето не биле вклучени пациенти со ECOG статус >1, значајни црnodробни или бубрежни заболувања.

Во оваа студија вкупна популација која постигнала корист од аспект на преживување без прогресија како примарна мерка на исход ($HR=0,71$, $p<0,0001$) и вкупно преживување како секундарна мера на исход ($HR=0,81$, $p=0,0088$). Меѓутоа најголема корист е забележана во однапред дефинирана експлоративна анализа спроведена кај пациенти со активирачки мутации на EGFR рецепторот ($n=49$), која покажала значајна корист во смисла на Преживување без прогресија ($HR=0,1$, 95% CI: 0,04-0,025; $p<0,0001$) и однос на hazard (HR) за вкупно преживеани од 0,83 (95% CI: 0,34-2,02). Шеесет и седум проценти од пациентите од подгрупата со позитивни муатации на EGFR рецепторот кои примиле плацебо примиле и друга или понатамошна линија на лекување со инхибитори на тирозин киназа EGFR рецепторот.

Студијата BO25460 (IUNO) спроведена на 643 пациенти со напреднат НСКБК чиј тумор немал активирачки мутации на EGFR рецепторот (делеција на егзон 19 или мутација L858R на егзон 21) и кои не доживеале прогресија на болеста после четири циклуси на применета хемотерапија базирана на платина.

Цел на студијата била да се спореди вкупното преживување (ВП) со erlotinib применет како прва линија на терапија на одржување во однос на ВП кај примена на erlotinib при прогресија на болеста. Студијата не ја постигнала примарната цел на исход. Вкупното преживување со примена на Tarceva како прва линија во терапија на одржување кај пациенти чиј тумор немал активирачки мутации на EGFR рецепторот, не бил супериорен во однос на постигнато вкупно преживување кога Tarceva се употребила како друга линија на лекување ($HR=1,02$; 95% CI: 0,85-1,22; $p=0,82$). Секундарна мерка на исход (преживување без прогресија) не покажала разлика помеѓу лекот Tarceva и плацебо во терапија на одржување ($HR=0,94$; 95% CI: 0,80-1,11; $p=0,48$)



Врз основа на податоците од студијата BO25460 (IUNO), не се препорачува употреба на лекот Tarceva за прва линија на терапија за одржување кај пациенти без активирачки мутации на EGFR рецепторот.

- Лекување на НСКБК после неуспешна примена на барем еден хемотерапевтски режим (Tarceva применета како монотерапија):

Ефикасноста и безбедноста на Tarceva применета во втора и трета линија на лекување докажана е во рандомизирана, двојно слепа, плацебо контролирана студија BR.21, спроведена на 731 пациент со локално напреднат или метастаски НСКБК после неуспешна примена на барем еден хемотерапевтски режим. Рандомизирани во однос 2:1 пациентите примиле лек Tarceva од 150 mg или плацебо еднаш дневно перорално. Крајната цел на студијата била вкупно преживување, преживување без влошување на болеста (преживување без прогресија), степен на одговор, траење на одговор, време до појава на влошување со симптомите поврзани со карцином на бели дробови (кашлица, отежнато дишење и болка) и безбедноста на лекувањето. Примарен исход било преживувањето.

Демографските карактеристики биле добро избалансирани помеѓу двете групи. Приближно две третини од пациентите биле мажи, отприлика една третина имала почетен ECOG функционален статус 2, а 9% од пациентите имале почетен ECOG статус 3, 93% односно 92% од сите пациенти во групата која примила Tarceva односно групата која примила плацебо, веќе примиле терапевтски режим со платина, а 36% односно 37% од сите пациенти претходно биле лекувани со таксани.

Прилагодениот однос на ризик (HR) за смрт во групата која примила Tarceva во однос на групата која примила плацебо бил 0,73 (95% CI, 0,60 до 0,87) ($p=0,001$). Процентот на пациентите кои преживеале 12 месеци бил 31,2% во групата која примила лек Tarceva и 21,5% во плацебо групата. Средна вредност на вкупно преживување во групата која примила лек Tarceva бил 6,7 месеци (95 % CI, 5,5 до 7,8 месеци), во споредба со 4,7 месеци во плацебо групата (95% CI 4,1 до 6,3 месеци).

Ефектот на вкупно преживување бил истражуван во различни подгрупи на пациенти. Ефектот на лекот Tarceva на вкупно преживување бил сличен кај пациенти со почетен ECOG статус 2-3 (HR=0,77; 95% CI 0,6-1,0) или од 0 до 1 (HR=0,73; 95% CI 0,6-0,9), машки (HR=0,76; 95% CI 0,6-0,9) или жени (HR=0,80; 95% CI 0,6-1,1), пациенти помлади од 65 години (HR= 0,75; 95% CI 0,6-0,9) или постари пациенти (HR=0,79; 95% CI 0,6-1,0), пациенти кои веќе еднаш примиле терапевтски режим (HR=0,76; 95% CI 0,6-1,0) или повеќе терапевтски режими (HR=0,75; 95% CI 0,6-1,0), бели (HR=0,79; 95% CI 0,6-1,0) или азијати (HR=0,61; 95% CI 0,4-1,0), пациенти со аденокарцином (HR= 0,71; 95% CI 0,6-0,9) или карцином на сквамозните клетки (HR= 0,67; 95% CI 0,5-0,9), но не и кај пациенти со други хистолошки типови (HR= 1,04; 95% CI 0,7-1,5), оние со болести во стадиум 4. При поставување на дијагноза (HR=0,92; 95% CI 0,7-1,2) или стадиум на болест <4 при дијагноза (HR=0,65; 95% CI 0,5-0,8). Пациентите кои никогаш не пушеле имале поголема корист од erlotinib (преживување HR=0,42; 95% CI 0,28-0,64) во споредба со оние кои пушат или порано пушеле (HR=0,87; 95% CI 0,71-1,05).

Кај 45% од пациентите со познат статус на експресија на EGFR рецептори, односот на ризик бил 0,68 (95% CI 0,49-0,94) за пациенти со EGFR позитивни тумори и 0,93 (95% CI 0,63-1,36) за пациенти со EGFR негативни тумори (дефинирано врз основа на имунохистохемија со помош на EGFR pharmDx и дефинирано EGFR - негативно како помалку од 10% на боење на клетките на туморот). Кај преостанатите 55% од пациентите со непознат статус на експресија на EGFR, односот на ризик бил 0,77 (CI 0,61-0,98).

Просечната вредност на преживување без прогресија била 9,7 недели во групата која примила лек Tarceva (95% CI, 8,4 до 12,4 недели) во споредба со 8 недели во групата која примила плацебо (95% CI, 7,9 до 8,1 недели).

Објективен степен на одговор според RECIST) во групата која била лекувана со лекот Tarceva била 8,9% (95% CI, 6,4 до 12,0).

Во првите 330 пациенти проценката на степен на одговор ја спровела независно централна комисија (степен на одговор од 6,2%), додека кај преостанатите 401 пациенти степенот на одговор го проценил истражувачот (степен на одговор од 11,2%).

Средно време на траење на одговорот изнесувал 34,3 недели, движејќи се во граници од 9,7 до 57,6 + недели. Уделот на пациентите кај кои дошло до целосен одговор, парцијален одговор или стабилизација на болеста во групата која била лекувана со лекот Tarceva изнесувал 44%, а во групата која примила плацебо 27,5% ($n=0,004$).

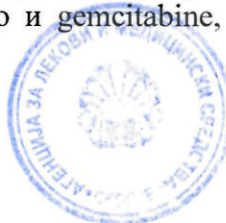
Предност во преживување со лекот Tarceva е исто така забележана кај пациенти кои не постигнале објективен одговор на туморот (според RECIST). Тоа е потврдено со односот на ризик од смрт од 0,82 (95% CI, 0,68 до 0,99) помеѓу пациентите чиј најдобар одговор била стабилна болест или прогресија на болест.

Употребата на лекот Tarceva резултирала со подобрување на симптомите и значајно продолжено време до влошување на кашлицата, диспнеа и болка, во однос на плацебо.

Карцином на панкреас (примена на Tarceva во комбинација со gemcitabine во студијата PA.3)

Ефикасноста и безбедноста од употребата на лекот Tarceva во комбинација со gemcitabine како прволиниска терапија, била проценувана во рандомизирана, двојно слепа, плацебо контролирана студија спроведена кај пациенти со локално напреднат, неоперабилен или метастатски карцином на панкреас. Пациентите биле рандомизирани да примаат Tarceva или плацебо еднаш дневно со континуиран распоред, заедно со интравенски gemcitabine (1000 mg/m^2 , циклус 1 - денови 1, 8, 15, 22, 29, 36 и 43 за време на циклус од осум недели, циклус 2 и нареден циклус – денови 1, 8, и 15 за време на циклус од четири недели [податоците за одобрена доза и распоред за канцер на панкреас побарајте ги во збирниот извештај за особините на лекот за gemcitabine]). Tarceva или плацебо, администрирани се перорално, еднаш дневно, до прогресија на болеста или до неприфатлива токсичност. Примарна цел било вкупно преживување (ВП).

Демографските карактеристики и карактеристиките на болеста кај пациентите на почетокот на студијата биле слични во двете групи, во групата која примала Tarceva 100 mg и gemcitabine или во групата која примала плацебо и gemcitabine, со исклучок на



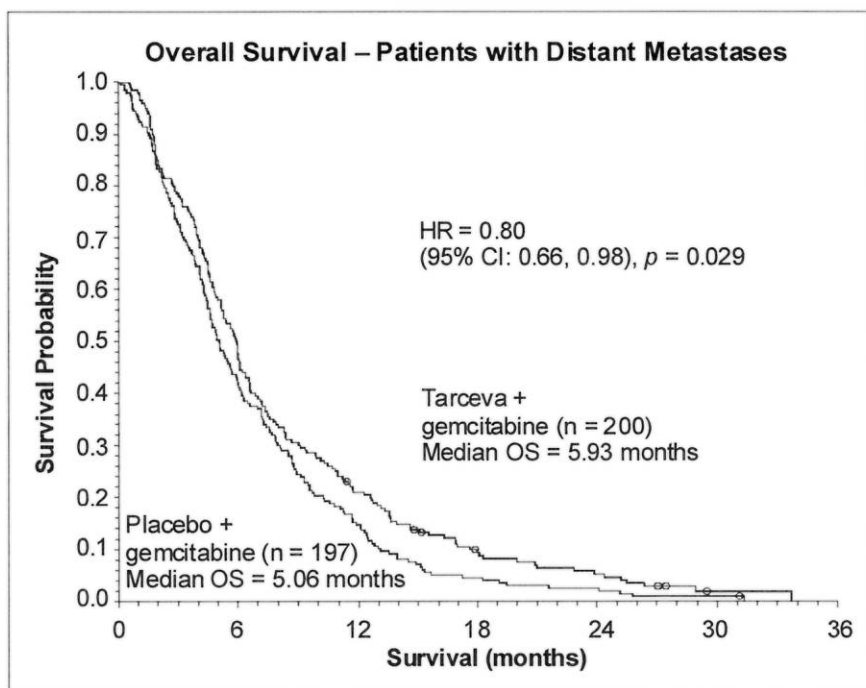
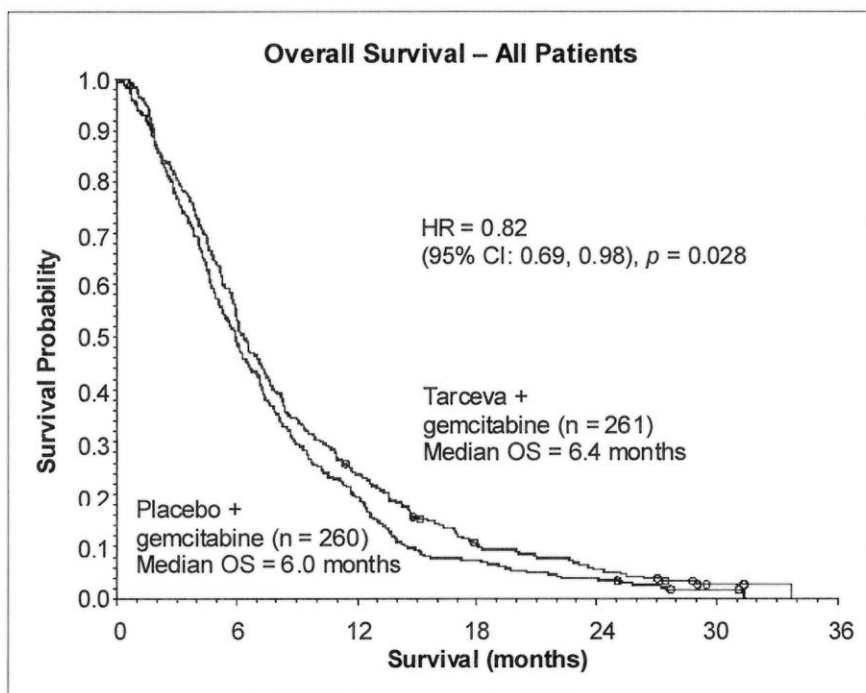
поголем удел на жени во erlotinib/gemcitabine групата наспроти плацебо/gemcitabine групата:

На почетокот на студијата	Tarceva	Плацебо
Жени	51%	44%
Почетен ECOG функционален статус (PS) = 0	31%	32%
Почетен ECOG функционален статус (PS) = 1	51%	51%
Почетен ECOG функционален статус (PS) = 2	17%	17%
Метастатска болест на почеток на студија	77%	76%

Преживувањето било проценето во популација која била предвидена за третман врз основа на податоци за преживување собрани за време на следењето. Резултати се прикажани во следната табела (резултатите за групата пациенти со метастатски или локално напредната болест изведени со експлоративна анализа на подгрупа).

Исход	Tarceva (месеци)	Плацебо (месеци)	Δ (месеци)	CI за Δ	HR	CI за HR	P- вредно ст
Вкупна популација							
Просечна вредност на преживување	6,4	6,0	0,41	- 0,54 - 1,64	0,82	0,69- 0,98	0,028
Средна вредност на вкупно преживување	8,8	7,6	1,16	- 0,05 - 2,34			
Популација со метастатска болест							
Просечна вредност на преживување	5,9	5,1	0,87	- 0,26 - 1,56	0,80	0,66- 0,98	0,029
Средна вредност на вкупно преживување	8,1	6,7	1,43	0,17 - 2,66			
Популација со локално напредната болест							
Просечна вредност на преживување	8,5	8,2	0,36	- 2,43 - 2,96	0,93	0,65- 1,35	0,713
Средна вредност на вкупно преживување	10,7	10,5	0,19	- 2,43 - 2,69			





Post hoc анализата покажала дека пациентите со задоволителен клинички статус на почетокот од студијата (слаб интензитет на болка, добар квалитет на живот и добра функционална состојба) би имале повеќе бенфит од Tarceva. Бенефитот произлегува најмногу од слабиот интензитет на болка.

Post hoc анализата исто така покажала дека пациентите кои биле лекувани со Tarceva кај кои се појавил осип имале подолго преживување во споредба со пациентите кои што не развиле осип (просечно вкупно преживување 7,2 месеци во споредба со 5 месеци HR: 0,61).

Кај 90% од пациентите кои примиле Tarceva осип се јавил во првите 44 денови. Просечно време до појава на осип изнесувало 10 дена.

Педијатриска популација

Европската агенција за лекови ја отстранила обврската за поднесување на резултати од испитување на лекот Tarceva во сите подгрупи на педијатриска популација кај НСКБК и карцином на панкреас (видете дел 4.2 за информации за педијатриска употреба на лекот).

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција: После администрирана перорална доза, просечното време потребно за постигнување на максимална концентрација на erlotinib во плазмата изнесува 4 часа. Со истражувања спроведени на здрави доброволци добиена е проценка на апсолутна биорасположливост од 59%. Експонираноста после преорална администрација на erlotinib може да се зголеми со ингестија на храна.

Дистрибуција: erlotinib има просечен волумен на дистрибуција од 232 l и се дистрибуира во туморното ткиво кај луѓето. Во студија изведена на 4 пациенти (3 од пациентите боледувале од НСКБК, а еден од карцином на ларинкс) кои примале Tarceva 150 mg дневно, перорална доза, примероци од туморите биле земени со хируршка екзеција на деветиот ден од лекувањето, примероците покажале дека просечна концентрација на erlotinib во туморно ткиво изнесува 1185 ng/g од ткива. Ова одговарало на вкупниот просек од 63% (во граници од 5 до 161%) на утврдениот пик на плазма концентрација во состојба на динамичка рамнотежа. Примарните активни метаболити биле присутни во туморот во просечни концентрации од 160 ng/g ткиво, што одговара со вкупен просек од 113% (во граници од 88 до 130%) од утврдениот пик на концентрација во плазма во состојба на динамичка рамнотежа. Врзувањето за серумските протеини изнесува околу 95%. Erlotinib се врзува за серумски албумин и алфа-1 кисел гликопротеин.

Биотрансформација: Erlotinib кај луѓето се метаболизира во црниот дроб со помош на цитохром црндробните ензими, првенствено CYP3A4, а во помал дел и со CYP1A2. Екстрахепаталниот метаболизам со CYP3A4 во цревата, CYP1A1 во белите дробови и CYP1B1 во ткивата на туморот потенцијало придонесуваат во метаболниот клиренс на erlotinib. Идентификувани се три главни патишта на метаболизирање: 1. О-деметилација на еден од страничните ланци или на двата, проследено со оксидација до карбоксилни киселини; 2. Оксидација на ацетиленскиот дел проследено со хидролиза до арил карбоксилна киселина; и 3. Ароматична хидроксилација на фенил-ацетиленскиот дел. Примарните метаболите на erlotinib добиени со О-деметилација на двата странични ланци имаат споредлив потенцијал со оној на erlotinib утврден во претклиничките ин витро определувања и кај ин vivo модели на тумор. Тие се присутни во плазмата во концентрации кои се <10% од концентрациите на erlotinib и покажуваат слична фармакокинетика како и erlotinib.



Елиминација: Erlotinib во најголема мера се елиминира во облик на метаболити преку фецесот (>90%), додека помал дел од пероралната доза се елиминира преку бубрезите (отприлика 9%). Помалку од 2% од перорално примената доза се елиминира како основна супстанција. Фармакокинетска популациона анализа кај 591 пациент кои примале лек Tarceva покажува просечен привиден клиренс од 4,47 l/час со просечен полуживот од 36,2 часа. Според ова, времето потребно за постигнување на динамичка рамнотежа на концентрациите во плазмата изнесува 7 до 8 дена.

Фармакокинетски својства во посебни популациони групи:

Врз основа на фармакокинетски популациски анализи не е забележан клинички значаен однос помеѓу привидниот клиренс и возраста на пациентот, телесната тежина, пол и етничка припадност. Фактори од страна на пациентот кои корелирале со фармакокинетиката на erlotinib биле вкупен билирубин во серум, ниво на кисел гликопротеин алфа (AAG) и пушење. Зголемени концентрации на вкупниот билирубин и AAG во серумот се поврзани со намален клиренс на erlotinib. Клиничката значајност на оваа разлика не е јасна. Меѓутоа пушачите имале зголемена брзина на клиренс на erlotinib. Ова е потврдено во фармакокинетските истражувања кај здрави доброволци на непушачи и пушачи кои примиле еднакратна доза од 150 mg на erlotinib. Геометриска средина на C_{max} изнесувала 1056 ng/ml кај непушачи и 689 ng/ml кај пушачи, со среден сооднос на вредностите кај пушачи наспроти непушачи од 65,2% (95% CI: 44,3 до 95,9; $p=0,031$). Геометриска средина на AUC_{0-inf} изнесувала 18726 ng•h/mL кај непушачи и 6718 ng/ml кај пушачи, со среден сооднос од 35,9% (95% CI 23,7 до 54,3; $p<0,0001$) Геометриска средина C_{24h} изнесувала 288 ng/ml кај непушачи и 34,8 ng/ml кај пушачи со среден сооднос од 12,1% (95% CI: 4,82-30,2; $p=0,0001$).

Во пивот студијата фаза III на НСКБК, кај пушачите биле измерени најмали концентрации на erlotinib во плазмата во состојба на динамичка рамнотежа од 0,65 µg/ml ($n=16$) што било приближно два пати помалку од пациентите кои се поранешни пушачи или кои никогаш не пушеле (1,28 µg/ml, $n=108$). Овој ефект пропратен е со 24%-но зголемување на привидниот клиренс на erlotinib во плазмата. Во студијата фаза I на зголемување на дозата кај пациентите пушачи кои имаат НСКБК, фармакокинетска анализа во состојба на динамичка рамнотежа покажала пропорционално зголемување на експонираноста на erlotinib кога дозата на лекот Tarceva е зголемена од 150 mg до максимална доза на поднесување од 300mg. Најниска концентрација во плазмата во состојба на динамичка рамнотежа при доза од 300 mg во оваа студија кај пациентите пушачи изнесувала 1,22 µg/ml ($n=17$).

Врз основа на резултатите од фармакокинетските истражувања, пациентите кои пушат треба да се советуваат да престанат да пушат за време на лекувањето со лекот Tarceva, затоа што пушењето може да ја намали концентрацијата на лекот во плазмата.

Врз основа на фармакокинетски популациски анализи, веројтно е дека присутноста на опииди ја зголемила изложеноста за околу 11%.

Спроведена е и друга популациона фармакокинетска анализа која ги обединила податоците за erlotinib собрани од 204 пациенти со карцином на панкреас кои примале erlotinib и gemcitabine. Таа анализа покажала дека коваријатите кои влијаат на клиренсот на erlotinib кај пациентите кои боледуваат од карцином на панкреас се многу слични со оние забележани во раната фармакокинетска анализа како монотерапија. Заедничката употреба на gemcitabine немала влијание врз клиренсот на erlotinib во плазмата.

Педијатриска популација: Не постојат посебни студии во педијатриска популација

Стара популација: Не постојат посебни студии кај старите пациенти.

Оштетена функција на црниот дроб: Најголем дел од erlotinib се елиминира преку црниот дроб. Кај пациентите со солидни тумори и умерена оштетена функција на црниот дроб (Child-Pugh индекс 7-9) геометриска средина AUC_{0-t} на erlotinib изнесувала 27 000 ng•h/mL, а C_{max} 805 ng/ml во споредба со 29 300 ng•h/mL односно 1090 ng/ml во пациенти со соодветна функција на црниот дроб, вклучувајќи и пациенти со примарен карцином на црн дроб или метастази во црниот дроб. Иако C_{max} е статистички значајно намален кај пациенти со умерена оштетена функција на црниот дроб, таа разлика не се смета за клинички значајна. Нема достапни податоци за влијанието на тешко оштетување на функцијата на црниот дроб врз фармакокинетиката на erlotinib. Во фармакокинетските популационски анализи, зголемена концентрација на вкупниот билирубин во серумот била поврзана со намалена брзина на клиренсот на erlotinib.

Оштетена функција на бубрези: erlotinib и неговите метаболити не се излачуваат во големи количини преку бубрезите, бидејќи помалку од 9% од поединечната доза се излачува во урина. Во фармакокинетска популационска анализа не е забележана клиничка значајна поврзаност помеѓу клиренсот на erlotinib и клиренсот на креатинин, меѓутоа не се достапни податоци за пациенти со клиренс на креатинин <15 ml/min.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Ефектите од долготрајната употреба на лекот забележани се во најмалку еден животински вид или во студија вклучувајќи промена на рожница (атрофија, улцерација), кожа (дегенерација и воспаление на фоликули, црвенило, алопеција), јајници (атрофија), црн дроб (некроза на црн дроб), бубрези (бубрежна папиларна некроза и тубуларна дилатација), дигестивен систем (одложено празнење на желудник и дијареа). Еритроцитите биле намалени, додека леукоцитите, главно неутрофили биле зголемени. Како резултат од лекувањето дошло и до зголемување на ALT, AST и билирубин. Тие ефекти се забележани при експонираност која што е многу пониска од клиничката релевантна експонираност.

Erlotinib, според механизмот на дејство, може да биде тератоген. Податоци од репродуктивни токсиколошки истражувања на стаорци и зајци во дози близу максимално подносливите дози или доза токсична за мајката покажале репродуктивни (ембриотоксичност кај стаорци, ембриоресорпција и фетотоксичност кај зајци) и развојни (бавен раст и преживување на стаорците) токсичности, но не била забележана



тератогеност ниту влијанија на плодот. Овие факти се забележани при клинички релевантна експонираност.

Резултатот од конвенционалното истражување за генотоксичност на erlotinib бил негативен. Двегодишните истражувања за карциногеност на erlotinib спроведени на стаорци и глувци чија што изложеност ја надминувала терапевската изложеност кај луѓе (до 2 пати повеќе, односно десет пати повеќе, врз база на $C_{\max}$ или AUC) дале негативен резултат.

Кај стаорците после UV зрачење забележана е блага фототоксична реакција на кожата.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Таблетарно јадро

Лактоза монохидрат

Целулоза, микрокристална

Натриум скроб гликолат

Натриум лаурилсулфат

Магнезиум стеарат

Таблетна обвивка

Хидроксипропил целулоза

Титаниум диоксид

Макрогол 400

Хипромелоза

6.2 Инкопатибилност

Не се познати.

6.3 Рок на траење

4 години.

6.4 Начин на чување

Нема посебни услови за чување

6.5 Природа и содржина на пакувањето

PVC блистер затворен со алуминиумска фолија содржи 30 таблети.

6.6 Посебни мерки за претпазливост при отстранување на неупотребените прозиви

Нема посебни барања.

7. Носител на одобрение за ставање на лек во промет

ХОФФМАН-ЛА РОШЕ од Швајцарија – ПРЕТСТАВНИШТВО во Р.Македонија

Адреса: ул. „Св. Кирил и Методиј“ бр.7

1000 Скопје, Р.Македонија

8. Броеви на одобренија за ставање на лек во промет

Tarceva филм обложена таблета 100mg – 15-4818/10

Tarceva филм обложена таблета 150mg – 15-4817/10

9 Датум на прво и датум на последно одобрение за ставање на лек во промет

Tarceva филм обложена таблета 100mg

Датум на прво одобрение: 28.09.2005 година

Датум на последно одобрение: 28.10.2010 година

Tarceva филм обложена таблета 150mg

Датум на прво одобрение: 28.09.2005 година

Датум на последно одобрение: 28.10.2010 година

10. Датум на последна ревизија на текстот

Мај 2017 година.



