

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tarceva 25 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg erlotinibum (ve formě erlotinibi hydrochloridum).

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 27,43 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Okrouhlé bikonvexní tablety bílé až nažloutlé barvy s vyraženým nápisem 'T 25' na jedné straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC):

Přípravek Tarceva je indikován v první linii léčby pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivujícími mutacemi EGFR.

Přípravek Tarceva je indikován rovněž v monoterapii k udržovací léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC se stabilizací nemoci po 4 cyklech standardní chemoterapie první linie s platinou.

Přípravek Tarceva je indikován rovněž k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC v případě, že alespoň jednou došlo k selhání předchozí chemoterapeutické léčby.

Při předepisování přípravku Tarceva by měly být brány v úvahu faktory spojené s prodloužením doby přežití.

U pacientů s nádory s IHC (imunohistochemickou) negativitou receptoru pro epidermální růstový faktor (Epidermal Growth Factor Receptor – EGFR) nebyl prokázán pozitivní efekt léčby na dobu přežití ani jiný klinicky významný účinek léčby (viz bod 5.1).

#### Karcinom pankreatu:

Přípravek Tarceva v kombinaci s gemcitabinem je indikován u pacientů s metastazujícím nádorem pankreatu.

Při předepisování přípravku Tarceva je nutno vzít v úvahu faktory související s delším přežitím (viz body 4.2 a 5.1).

Výhoda delšího přežití nebyla prokázána u nemocných s lokálně pokročilým onemocněním.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Tarceva má probíhat pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s používáním protinádorových terapií.

### Pacienti s nemalobuněčným karcinomem plic:

Před zahájením léčby přípravkem Tarceva u pacientů s pokročilým nebo metastazujícím NSCLC dosud neléčených chemoterapií má být provedeno testování mutací EGFR.

Doporučená denní dávka přípravku Tarceva je 150 mg užitá nejméně jednu hodinu před nebo dvě hodiny po jídle.

### Pacienti s karcinomem pankreatu:

Doporučená denní dávka přípravku Tarceva je 100 mg užitá nejméně jednu hodinu před nebo dvě hodiny po jídle, v kombinaci s gemcitabinem (viz Souhrn údajů o přípravku gemcitabin v indikaci u karcinomu pankreatu).

U nemocných, u kterých se během prvních 4 – 8 týdnů léčby neobjeví kožní vyrážka, je nutno znovu zvážit další léčbu přípravkem Tarceva (viz bod 5.1).

Pokud je nutné snížit dávkování, dávka by měla být snižována postupně po 50 mg (viz bod 4.4).

Přípravek Tarceva se dodává v silách 25 mg, 100 mg a 150 mg.

Při současném užívání substrátů a modulátorů CYP3A4 může být zapotřebí upravit dávkování (viz bod 4.5).

Pacienti s poruchou funkce jater: Erlotinib je metabolicky eliminován v játrech a vylučován do žluči. Přestože expozice erlotinibu byla u nemocných se střední poruchou funkce jater (skóre Child-Pugh 7-9) podobná jako u nemocných s přiměřenou funkcí jater, je nutná při podávání Tarcevy nemocným s poruchou jater zvýšená opatrnost. V případě výskytu těžkých nežádoucích účinků je nutno zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby Tarcevou. Bezpečnost a účinnost erlotinibu nebyla u pacientů s těžkou jaterní dysfunkcí (AST/SGOT a ALT/SGPT > 5 x horní hranice normy) dosud studována. Podávání přípravku Tarceva pacientům s těžkou jaterní dysfunkcí se nedoporučuje (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin: Bezpečnost a účinnost erlotinibu u pacientů s poruchou funkce ledvin (koncentrace kreatininu v séru > 1,5násobek horní hranice normálních hodnot) nebyla dosud studována. Na základě údajů o farmakokinetice přípravku není u pacientů s lehkými nebo středně těžkými poruchami funkce ledvin nutné upravovat dávkování (viz bod 5.2). Užití přípravku Tarceva se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Pediatrická populace: Bezpečnost a účinnost erlotinibu u pacientů mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Přípravek Tarceva se nedoporučuje podávat pediatrickým pacientům.

Kuřáci: Ukázalo se, že kouření cigaret snižuje expozici erlotinibu o 50-60 %. Maximální tolerovaná dávka Tarcevy u nemocných s nemalobuněčným plicním karcinomem (NSCLC), kteří v současné době kouří cigarety, byla 300 mg. Účinnost a dlouhodobá bezpečnost dávky vyšší než je doporučená úvodní dávka dosud nebyla u nemocných, kteří nadále kouří cigarety, stanovena (viz bod 4.5 a 5.2). Stávajícím kuřákům by proto mělo být doporučeno, aby přestali kouřit, protože plasmatické koncentrace erlotinibu jsou u kuřáků ve srovnání s nekuřáky redukovány.

## 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na erlotinib nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

## 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

### Stanovení stavu mutace EGFR

Je důležité, aby při hodnocení stavu mutace EGFR u pacienta byla zvolena dobře validovaná a solidní metoda a byly tak vyloučeny falešně pozitivní nebo falešně negativní výsledky.

### Kuřáci

Kuřákům je třeba doporučit přerušit kouření, protože u kuřáků jsou plazmatické koncentrace erlotinibu nižší než u nekuřáků. Toto snížení je pravděpodobně klinicky významné (viz bod 4.5).

### Intersticiální plicní nemoc

Případy intersticiální plicní nemoci (interstitial lung disease, ILD), včetně fatálních případů, byly ojedinele popsány u pacientů užívajících přípravky Tarceva k léčbě nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC), zhoubných nádorů pankreatu nebo u jiných solidních nádorů. V prvotní studii BR.21 u NSCLC byla incidence intersticiální plicní nemoci (0,8 %) u skupiny léčené přípravkem Tarceva stejná jako u skupiny, již bylo podáváno placebo. Ve studii zhoubných nádorů pankreatu, kdy byl podáván gemcitabin, byla u skupiny léčené přípravkem Tarceva a gemcitabinem incidence příhod podobných intersticiální plicní nemoci 2,5 %, ve srovnání s 0,4 % u skupiny, které bylo podáváno placebo a gemcitabin. Celkově byla incidence u pacientů léčených přípravkem Tarceva ve všech studiích (včetně nekontrolovaných studií a studií se současně probíhající chemoterapií) rovna přibližně 0,6 % v porovnání s 0,2 % u pacientů dostávajících placebo. U pacientů s podezřením na příhody podobné intersticiální plicní nemoci byly hlášeny diagnózy zahrnující pneumonitidu, radiační pneumonitidu, hypersenzitivní pneumonitidu intersticiální pneumonii, intersticiální plicní nemoc, obliterující bronchiolitidu, plicní fibrózu, syndrom akutní respirační tísně (ARDS), alveolitis a infiltraci plic. Příznaky se objevily po několika dnech až měsících po zahájení léčby přípravkem Tarceva. Časté byly doprovodné faktory přispívající ke zhoršení stavu onemocnění, jako současná nebo v předchozí době probíhající chemoterapie, předchozí radioterapie, parenchymální onemocnění plic existující v dřívější době, metastazující onemocnění plic nebo plicní infekce. Vyšší výskyt závažné intersticiální plicní nemoci (přibližně 5 % s úmrtností 1,5 %) je zaznamenán u pacientů japonského původu.

Pacienti, u nichž došlo k akutnímu výskytu nových a/nebo progresivních nevysvětlených plicních symptomů jako např. dyspnoe, kašel a horečka, by měla být terapie přípravkem Tarceva přerušena až do vyhodnocení diagnózy. Pacienti léčení současně erlotinibem a gemcitabinem by měli být pečlivě sledováni z důvodu možnosti rozvoje toxicity připomínající intersticiální plicní onemocnění. Pokud je diagnostikována intersticiální plicní nemoc, je třeba podávání přípravku Tarceva přerušit a zahájit potřebnou léčbu (viz bod 4.8).

### Průjem, dehydratace, elektrolytová nerovnováha a renální selhání

Přibližně u 50 % pacientů užívajících přípravky Tarceva se vyskytl průjem (včetně velmi vzácných případů, které končily úmrtím), který by ve středně těžké až těžké formě měl být léčen např. loperamidem. V některých případech může být nutné snížit dávkování. V klinických studiích se dávky snižovaly postupně v krocích po 50 mg. Snižování dávek v krocích po 25 mg nebylo zkoumáno. V případě těžkého nebo přetrvávajícího průjmu, nevolnosti, anorexie nebo zvracení spojeného s dehydratací, měla by být terapie přípravkem Tarceva přerušena a k léčbě dehydratace je třeba provést odpovídající měření (viz bod 4.8). Byly zaznamenány vzácné případy výskytu hypokalémie a renálního selhání (včetně fatálního). V některých případech se jednalo o následek těžké dehydratace při průjmu, zvracení a/nebo anorexii, jiné souvisely se souběžnou chemoterapií. V těžších nebo přetrvávajících případech průjmu, nebo v případech vedoucích k dehydrataci, zejména u pacientů s vyšším počtem rizikových faktorů (obzvláště konkomitantní chemoterapie a další medikace, symptomy nebo onemocnění, nebo jiné predispozice včetně pokročilého věku), by mělo být podávání přípravku Tarceva přerušeno, a měla by být přijata odpovídající opatření k intravenózní rehydrataci pacientů. Kromě toho by měly být u nemocných s rizikem dehydratace sledovány funkce ledvin a sérové elektrolyty včetně koncentrací draslíku.

### Hepatitida, jaterní selhání

Vzácně byly během podávání Tarcevy hlášeny případy jaterního selhání (včetně fatálního). Přitěžujícími faktory byly preexistující jaterní onemocnění nebo souběžná hepatotoxická léčba. U takových nemocných je proto nutné zvažovat pravidelné vyšetření jaterních testů. Při těžkých změnách jaterních funkcí je nutno přerušit podávání Tarcevy (viz bod 4.8). Podávání přípravku Tarceva pacientům s těžkou jaterní dysfunkcí se nedoporučuje.

### Perforace gastrointestinálního traktu

U pacientů, kterým je podávána Tarceva, je zvýšené riziko vzniku perforace gastrointestinálního traktu, která byla pozorována méně často (včetně několika případů, které končily úmrtím). Zvýšené riziko je u pacientů, kteří současně dostávají anti-angiogenní léčivé přípravky, kortikosteroidy, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky a/nebo chemoterapii s taxany, nebo kteří mají anamnézu peptického vředu nebo divertikulózy. U pacientů, u kterých dojde k perforaci gastrointestinálního traktu, má být podávání Tarcevy trvale ukončeno (viz bod 4.8).

### Bulózní a exfoliativní poruchy kůže

Byly hlášeny bulózní, puchýřnaté nebo exfoliativní kožní změny, včetně vzácných případů podezření na Stevens-Johnsonův syndrom / toxickou epidermální nekrolýzu, které v některých případech byly fatální (viz bod 4.8). U pacientů, u kterých se rozvinou těžké bulózní, puchýřnaté nebo exfoliativní změny, má být léčba Tarcevou přerušena nebo ukončena. Pacienti s bulózními a exfoliativními poruchami kůže mají podstoupit vyšetření na kožní infekce a následné léčení dle lokálních zásad.

### Poruchy oka

Pacienti s příznaky a symptomy vzbuzujícími podezření na keratitidu, jako jsou akutní nebo zhoršující se: zánět oka, slzení, citlivost na světlo, neostře vidění, bolest a/nebo zarudnutí oka, mají být neodkladně odesláni k oftalmologovi. Pokud je potvrzena diagnóza ulcerativní keratitidy, má být léčba přípravkem Tarceva přerušena nebo ukončena. Pokud je diagnostikována keratitida, má být pečlivě zvážena prospěch a rizika pokračující léčby. U pacientů s anamnézou keratitidy, ulcerativní keratitidy nebo těžké suchosti očí má být přípravek Tarceva používán s opatrností. Rizikovým faktorem keratitidy a ulcerace je rovněž používání kontaktních čoček. Při podávání Tarcevy byly hlášeny velmi vzácné případy perforace nebo ulcerace rohovky (viz bod 4.8).

### Interakce s jinými léčivými přípravky

Silné induktory CYP3A4 mohou snižovat účinnost erlotinibu, zatímco silné inhibitory CYP3A4 mohou navodit jeho zvýšenou toxicitu. Je třeba se vyvarovat současné léčby látkami tohoto typu (viz bod 4.5).

### Jiné formy interakcí

Pro erlotinib je charakteristická snížená rozpustnost při pH vyšším než 5. Léčivé přípravky, které ovlivňují pH v horní části trávicího traktu, jako jsou inhibitory protonové pumpy, H<sub>2</sub> antagonisté a antacida, mohou ovlivnit rozpustnost erlotinibu a tím jeho biologickou dostupnost (viz bod 4.5). Není pravděpodobné, že by zvýšení dávky Tarcevy při současném podávání takových léků mohlo kompenzovat ztrátu expozice. Kombinace erlotinibu s inhibitory protonové pumpy by se neměla užívat. Dopady současného podávání erlotinibu s H<sub>2</sub> antagonisty a antacidy nejsou známy, snížení biologické dostupnosti je však pravděpodobné. Tyto kombinace by se proto neměly používat (viz bod 4.5). Pokud je použití antacid během léčby Tarcevou považováno za nezbytné, antacida by se měla podávat nejméně 4 hodiny před nebo 2 hodiny po podání denní dávky Tarcevy.

Tablety obsahují laktózu a neměly by být podávány pacientům se vzácnými dědičnými poruchami jako je intolerance galaktózy, vrozená deficience laktázy nebo malabsorpce glukózy-galaktózy.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

### Erlotinib a jiné substráty CYP

Erlotinib je silným inhibitorem CYP1A1, středně silným inhibitorem CYP3A4 a CYP2C8 a současně silným inhibitorem glukuronidace účinkem UGT1A *in vitro*.

Fyziologický dopad silné inhibice CYP1A1 je z důvodu velmi omezené exprese CYP1A1 v lidských tkáních nejasný.

Pokud byl erlotinib podáván současně s ciprofloxacinem, středně účinným inhibitorem CYP1A2, významně vrostla expozice [AUC] erlotinibem o 39 %, nebyly však zjištěny významné změny C<sub>max</sub>. Podobně expozice aktivním metabolitem (AUC) vzrostla asi o 60 % a C<sub>max</sub> o 48 %. Klinická

významnost tohoto zvýšení nebyla stanovena. Při kombinaci erlotinibu s ciprofloxacinem nebo silným inhibítozem CYP1A2 (např. fluvoxamin) je třeba postupovat se zvýšenou opatrností. Pokud se vyskytnou nežádoucí účinky erlotinibu, jeho dávka může být snížena.

Předchozí nebo současné podávání Tarcevy nevedlo ke změnám clearance prototypických substrátů CYP3A4 midazolamu a erythromycinu, ale vedlo ke snížení perorální biologické dostupnosti midazolamu až o 24 %. V další klinické studii bylo prokázáno, že při současném podávání neovlivňuje erlotinib farmakokinetiku paklitaxelu, který je substrátem CYP3A4/2C8. Významné interakce s clearancí jiných substrátů CYP3A4 jsou proto nepravděpodobné.

Inhibice glukuronidace může vyvolat interakce látek, které jsou substráty UGT1A1 a jsou metabolizovány výhradně touto cestou. U pacientů s nízkou expresí UGT1A1 nebo s geneticky podmíněnými poruchami glukuronidace (např. Gilbertova nemoc) může dojít ke zvýšení koncentrace bilirubinu v séru a musí být léčeni se zvýšenou opatrností.

U lidí je erlotinib metabolizován v játrech jaterními cytochromy, zejména CYP3A4 a v menší míře CYP1A2. Mimojaterní metabolismus CYP3A4 ve střevě, CYP1A1 v plicích a CYP1B1 v nádorové tkáni rovněž teoreticky přispívá k metabolické clearance erlotinibu. Teoreticky může dojít k interakcím s účinnými látkami, které jsou metabolizovány pomocí těchto enzymů, eventuálně které jsou jejich inhibitory nebo induktory.

Silné inhibitory aktivity CYP3A4 snižují metabolismus erlotinibu a zvyšují jeho koncentrace v plazmě. V klinické studii, kdy byl podáván erlotinib společně s ketokonazolem (200 mg perorálně dvakrát denně po dobu 5 dní), který je silným inhibítozem CYP3A4, vedly ke zvýšení expozice erlotinibu (86 % AUC a 69 %  $C_{max}$ ). Proto je třeba postupovat se zvýšenou opatrností při kombinování erlotinibu a silných CYP3A4 inhibítozů, např. azolových antifungálních látek (např. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol), proteázových inhibítozů, erytromycinu nebo klaritromycinu. V případě nutnosti je možné dávku erlotinibu snížit, zejména pokud dochází k projevům toxicity.

Silné induktory aktivity CYP3A4 zvyšují metabolismus erlotinibu a významně snižují koncentraci erlotinibu v plazmě. V klinické studii, kdy byl podáván erlotinib společně se silným induktorem CYP3A4 rifampicinem (600 mg perorálně jedenkrát denně po dobu 7 dnů), bylo zjištěno 69 % snížení mediánu AUC erlotinibu. Po současném podání rifampicinu a jednorázové dávky 450 mg Tarcevy činila průměrná expozice (AUC) vůči erlotinibu 57,5 % hodnoty naměřené po jednorázovém podání 150 mg Tarcevy bez současného podání rifampicinu. Je proto nutné se vyvarovat současného podání Tarcevy a induktůzů CYP3A4. U nemocných, u kterých je nutná souběžná léčba Tarcevou a silnými induktory CYP3A4, jako je například rifampicin, je nutno zvážit zvýšení dávky Tarcevy na 300 mg při současném pečlivém sledování bezpečnosti (včetně sledování ledvinných a jaterních funkcí a elektrolytů v séru) V případě dobré tolerance po dobu delší než 2 týdny, může být zváženo zvýšení dávky na 450 mg při současném pečlivém sledování bezpečnosti. Ke snížení expozice erlotinibu může rovněž dojít s jinými induktory, např. s fenytoinem, karbamazepinem, s barbituráty nebo s přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*). Při kombinování těchto účinných látek s erlotinibem je třeba postupovat se zvýšenou opatrností. Měla by být zvážena alternativní léčba bez použití silných induktůzů aktivity CYP3A4.

#### Erlotinib a kumarinová antikoagulancia

U pacientů léčených přípravkem Tarceva byly hlášeny interakce s antikoagulancí odvozenými od kumarinu, včetně warfarinu, vedoucí ke zvýšení mezinárodního normalizovaného poměru (INR "International Normalized Ratio") a krvácivé příhody, které v některých případech vedly k úmrtí. U pacientů užívajících od kumarinu odvozená antikoagulancia by měly být pravidelně kontrolovány protrombinový čas a INR, zda nedošlo k jakýmkoli změnám v jejich hodnotách.

#### Erlotinib a statiny

Kombinace přípravku Tarceva se statiny může zvýšit možnost vzniku statinem indukované myopatie, včetně rabdomyolýzy, která byla pozorována vzácně.

### Erlotinib a kuřáci

Výsledky farmakokinetické interakční studie naznačují, že po podání Tarcevy dochází u kuřáků ve srovnání s nekuřáky k signifikantnímu snížení  $AUC_{inf}$  2,8x,  $C_{max}$  1,5x a plazmatické koncentrace erlotinibu za 24 hodin 9x (viz bod 5.2). Proto je třeba pacientům, kteří nadále kouří, doporučit přestat s kouřením co možná nejdříve před zahájením léčby přípravkem Tarceva, jinak dojde k poklesu plazmatické koncentrace. Klinický efekt snížené expozice dosud nebyl formálně zhodnocen, ale je pravděpodobné, že je klinicky významný.

### Erlotinib a inhibitory P-glykoproteinu

Erlotinib je substrátem pro P-glykoprotein, transportní protein přenášející účinné látky. Průnik účinných látek do mozku může být zvýšen při kombinaci s inhibitory P-glykoproteinu, např. s cyklosporinem nebo verapamilem. Význam této interakce na bezpečnost léku pro CNS nebyl dosud potvrzen. V těchto situacích je třeba postupovat se zvýšenou opatrností.

### Erlotinib a léčivé přípravky ovlivňující pH

Pro erlotinib je charakteristická snížená rozpustnost při pH vyšším než 5. Léčivé přípravky, které ovlivňují pH v horní části trávicího traktu tedy mohou ovlivnit rozpustnost erlotinibu a tím jeho biologickou dostupnost. Současné podání erlotinibu s inhibitory protonové pumpy omeprazole vedlo ke snížení expozice [AUC] erlotinibu o 46 % a maximální koncentrace [ $C_{max}$ ] o 61 %. Nedošlo ke změně  $T_{max}$  nebo poločasů. Souběžné podávání Tarcevy s 300 mg ranitidinu, antagonisty H<sub>2</sub>-receptorů, snížilo expozici erlotinibu [AUC] o 33 % a maximální koncentraci [ $C_{max}$ ] o 54 %. Toto snížení expozice při současném podávání s takovými látkami pravděpodobně nelze kompenzovat zvýšením dávky Tarcevy. Pokud však byla Tarceva podávána střídavě 2 hodiny před nebo 10 hodin po ranitidinu v dávce 150 mg 2x denně, klesly expozice erlotinibu [AUC] jen o 15 % a maximální koncentrace [ $C_{max}$ ] jen o 17 %. Účinek antacid na absorpci erlotinibu není znám, může však dojít ke zhoršení absorpce a tím ke snížení plazmatických hladin. V souhrnu, neměla by se užívat kombinace erlotinibu s inhibitory protonové pumpy. Pokud je použití antacid během léčby Tarcevou považováno za nezbytné, antacida by se měla podávat nejméně 4 hodiny před nebo 2 hodiny po podání denní dávky Tarcevy. Pokud je uvažováno použití ranitidinu, měl by být podáván střídavě, tedy Tarcevu je nutno podat nejméně 2 hodiny před nebo 10 hodin po podání ranitidinu.

### Erlotinib a gemcitabin

Ve studii fáze Ib nebyl pozorován žádný signifikantní vliv gemcitabinu na farmakokinetiku erlotinibu ani signifikantní vliv erlotinibu na farmakokinetiku gemcitabinu.

### Erlotinib a karboplatina/paklitaxel

Erlotinib zvyšuje koncentraci platiny. V klinické studii vedlo současné podávání erlotinibu, karboplatiny a paklitaxelu ke zvýšení celkové  $AUC_{0-48}$  platiny o 10,6 %. Ačkoli je rozdíl statisticky významný, jeho velikost není považována za klinicky významnou. V klinické praxi se však mohou vyskytovat další faktory, které by mohly vést ke zvýšené expozici karboplatině, jako je například poškození ledvin. Nebyly pozorovány významné účinky karboplatiny a paklitaxelu na farmakokinetiku erlotinibu.

### Erlotinib a kapecitabin

Kapecitabin může zvýšit koncentraci erlotinibu. Pokud byl erlotinib podáván současně s kapecitabinem, došlo ke statisticky významnému zvýšení AUC erlotinibu a hraničnímu zvýšení  $C_{max}$  při porovnání s hodnotami zjištěnými v jiné studii při podávání samotného erlotinibu. Nebyly zaznamenány významné účinky erlotinibu na farmakokinetiku kapecitabinu.

### Erlotinib a proteazomové inhibitory

Na základě mechanismu účinku proteazomových inhibitorů, včetně bortezomibu, lze očekávat vliv na účinek EGFR inhibitorů, zahrnujících také erlotinib. Tento vliv je doložen na základě omezených klinických údajů a preklinických studií, které prokazují EGFR degradaci prostřednictvím proteazomu.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné adekvátní údaje týkající se použití erlotinibu u těhotných žen. Studie u zvířat neprokázaly teratogenitu nebo abnormální porody. Negativní vliv na těhotenství však nelze vyloučit, protože studie na potkanech a králíciích ukázaly zvýšenou letalitu embryí/plodů (viz bod 5.3). Pravděpodobná míra rizika u člověka není známa.

### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí být upozorněny, že při užívání přípravku nesmí dojít k otěhotnění. Během terapie a nejméně dva týdny po jejím ukončení je zapotřebí používat vhodné antikoncepční metody. V léčbě těhotných žen by mělo být pokračováno jen tehdy, jestliže možný prospěch z léčby pro matku převáží riziko pro plod.

### Kojení

Není známo, zda se erlotinib vylučuje do mateřského mléka. Kvůli možnému riziku pro kojence by ženám užívajícím přípravek Tarceva mělo být doporučeno během terapie nekojit.

### Fertilita

Studie u zvířat neprokázaly sníženou fertilitu. Negativní vliv na fertilitu však nelze vyloučit, protože studie na zvířatech ukázaly vliv na reprodukční parametry (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící vliv přípravku na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly dosud provedeny; užívání erlotinibu však není spojeno se zhoršením mentálních schopností.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Nemalobuněčný karcinom plic (přípravek Tarceva podáván samostatně):

V randomizované dvojitě zaslepené studii (BR.21; přípravek Tarceva podáván jako léčba druhé linie) byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky vyrážka (75 %) a průjem (54 %). Většina těchto nežádoucích účinků byla stupně závažnosti 1/2 bez nutnosti lékařské intervence. Vyrážka a průjem stupně 3/4 se vyskytly u 9 % resp. 6 % pacientů léčených přípravkem Tarceva a každý z těchto nežádoucích účinků byl příčinou přerušení léčby u 1 % nemocných. Snížení dávky kvůli vyrážce a průjmu bylo třeba provést u 6 % resp. 1 % pacientů. Ve studii BR.21 byl zjištěn medián časového období do výskytu vyrážky 8 dní a medián časového období do výskytu průjmu 12 dní.

Obecně se kožní změny projevují jako mírná až středně těžká erytematózní nebo papulopustulární vyrážka, která se může objevit nebo zhoršit v oblastech vystavených slunci. U pacientů vystavených slunci je možno doporučit ochranný oděv nebo použití krémů chránících před sluncem (např. s minerálními filtry).

Nežádoucí účinky, které se u pacientů léčených v klíčové studii BR.21 přípravkem Tarceva vyskytly častěji ( $\geq 3$  %) než ve skupině, již bylo podáváno placebo a jejichž výskyt byl zaznamenán nejméně u 10 % pacientů ve skupině léčené tímto přípravkem, jsou podle NCI-CTC ("National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria") shrnuty v Tabulce 1.

Následující termíny vyjadřují frekvenci výskytu nežádoucích účinků: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ) včetně ojedinělých hlášených případů.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.



Tabulka 1: Velmi časté nežádoucí účinky zaznamenané ve studii BR.21

Stupeň dle NCI-CTC Termín preferovaný MedDRA	Erlotinib N = 485			Placebo N = 242		
	Jakýkoli stupeň	3	4	Jakýkoli stupeň	3	4
Celkový počet pacientů s jakoukoli nežádoucí příhodou	99	40	22	96	36	22
<i>Infekce a infestace</i>						
Infekce*	24	4	0	15	2	0
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>						
Anorexie	52	8	1	38	5	<1
<i>Poruchy oka</i>						
Keratokonjunktivitida sicca	12	0	0	3	0	0
Konjunktivitida	12	<1	0	2	<1	0
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>						
Dyspnoe	41	17	11	35	15	11
Kašel	33	4	0	29	2	0
<i>Gastrointestinální poruchy</i>						
Průjem**	54	6	<1	18	<1	0
Nauzea	33	3	0	24	2	0
Zvracení	23	2	<1	19	2	0
Stomatitida	17	<1	0	3	0	0
Bolest břicha	11	2	<1	7	1	<1
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>						
Vyrážka***	75	8	<1	17	0	0
Svědění	13	<1	0	5	0	0
Suchost kůže	12	0	0	4	0	0
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>						
Únava	52	14	4	45	16	4

\* Závažné infekce (s neutropenií nebo bez neutropenie) zahrnovaly pneumonii, sepsi a celulitidu.

\*\*Může vést k dehydrataci, hypokalémii a ledvinnému selhání.

\*\*\*Vyrážka zahrnovala akneformní dermatitidu.

V další dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii fáze III BO18192 (SATURN) byl přípravek Tarceva podáván jako udržovací léčba po chemoterapii první linie. Do studie SATURN bylo zařazeno 889 pacientů s pokročilým rekurentním nebo metastazujícím nemalobuněčným plicním karcinomem následně po standardní chemoterapii první linie s platinou, přičemž v této studii nebyly zjištěny žádné nové signály týkající se bezpečnosti.

Nejčastějšími nežádoucími účinky pozorovanými u pacientů léčených ve studii BO18192 přípravkem Tarceva byly vyrážka (jakýkoli stupeň 49 %) a průjem (20 %). Tyto nežádoucí účinky většinou dosahovaly stupně 1/2 a byly zvládnutelné bez intervence. Vyrážka stupně 3 se vyskytla u 6 % pacientů, průjem stupně 3 u 2 % pacientů. Nebyly pozorovány vyrážka a průjem stupně 4. Vyrážka vedla k ukončení léčby přípravkem Tarceva u 1 % pacientů, průjem u <1 %. Modifikace dávky (přerušování léčby nebo snížení dávky) byly nutné u 8,3 % pacientů pro vyrážku a u 3 % pro průjem.

V otevřené randomizované studii fáze III ML 20650 provedené u 154 pacientů byla bezpečnost přípravku Tarceva v první linii léčby pacientů s NSCLC s aktivujícími mutacemi EGFR hodnocena u 75 pacientů; u těchto pacientů nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní signály.

Nejčastější nežádoucí účinky pozorované u pacientů léčených přípravkem Tarceva ve studii ML 20650 byly vyrážka (všechny stupně 80 %) a průjem (všechny stupně 57 %), většinou stupně závažnosti 1/2 a zvládnutelné bez intervence. Vyrážka stupně 3 se projevila u 9 % pacientů, průjem stupně 3 u 4 %. Nebyly pozorovány vyrážka a průjem stupně 4. Jak vyrážka, tak průjem vedly k ukončení léčby přípravkem Tarceva u 1 % pacientů. Modifikace dávkování (přerušování léčby nebo redukce) byla nutná pro vyrážku u 11 % a pro průjem u 7 % pacientů.

#### Zhoubný nádor pankreatu (přípravek Tarceva podáván současně s gemcitabinem):

Nejčastější nežádoucí účinky zjištěné v klíčové studii PA.3 u pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním pankreatu léčených přípravkem Tarceva 100 mg a gemcitabinem byly únava, vyrážka a průjem. V léčebné skupině, jíž byl podáván přípravek Tarceva a gemcitabin byly jak vyrážka, tak průjem stupně 3/4 hlášena u 5 % pacientů. Medián časového období do výskytu vyrážky a průjmu byl 10 resp. 15 dní. Výskyt vyrážky nebo průjmu vedl ke snížení dávky přípravku u 2 % pacientů a k přerušování léčby až u 1 % pacientů dostávajících přípravek Tarceva a gemcitabin.

Nežádoucí účinky, které se v rámci klíčové studie PA.3 vyskytly u pacientů léčených 100 mg přípravku Tarceva a gemcitabinem častěji ( $\geq 3\%$ ) než ve skupině, jíž bylo podáváno placebo a gemcitabin, a jejichž výskyt byl zaznamenán nejméně u 10 % pacientů ve skupině léčené 100 mg přípravku Tarceva a gemcitabinem, jsou s využitím kritérií NCI-CTC ("National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria") shrnuty v Tabulce 2.

Následující termíny vyjadřují frekvenci výskytu nežádoucích účinků: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ) včetně ojedinělých hlášených případů.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Velmi časté nežádoucí účinky zaznamenané ve studii PA.3 (kohorta pacientů léčených dávkou 100 mg)

Stupeň dle NCI-CTC	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
	Jakýkoli stupeň	3	4	Jakýkoli stupeň	3	4
<b>Termín preferovaný MedDRA</b>	%	%	%	%	%	%
Celkový počet pacientů udávajících jakoukoli nežádoucí příhodu	99	48	22	97	48	16
<i>Infekce a infestace</i>						
Infekce*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>						
Úbytek hmotnosti	39	2	0	29	<1	0
<i>Psychiatrické poruchy</i>						
Deprese	19	2	0	14	<1	0
<i>Poruchy nervového systému</i>						
Neuropatie	13	1	<1	10	<1	0
Bolest hlavy	15	<1	0	10	0	0
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>						
Kašel	16	0	0	11	0	0
<i>Gastrointestinální poruchy</i>						
Průjem**	48	5	<1	36	2	0
Stomatitida	22	<1	0	12	0	0
Dyspepsie	17	<1	0	13	<1	0
Flatulence	13	0	0	9	<1	0
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>						
Vyrážka***	69	5	0	30	1	0
Alopecie	14	0	0	11	0	0
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>						
Únava	73	14	2	70	13	2
Pyrexie	36	3	0	30	4	0
Třesavka	12	0	0	9	0	0

\* Závažné infekce (s neutropenií nebo bez neutropenie) zahrnovaly pneumonii, sepsi a celulitidu.

\*\*Může vést k dehydrataci, hypokalémii a ledvinnému selhání.

\*\*\*Vyrážka zahrnovala akneformní dermatitidu.

#### Další pozorování:

Vyhodnocení bezpečnosti přípravku Tarceva je založeno na datech od více než 1200 pacientů léčených nejméně jednou dávkou 150 mg přípravku Tarceva v monoterapii a více než 300 pacientů léčených přípravkem Tarceva v dávce 100 mg nebo 150 mg v kombinaci s gemcitabinem.

Následující nežádoucí účinky byly popsány jak u pacientů léčených přípravkem Tarceva podávaným samostatně, tak u pacientů, kterým byl podáván přípravek Tarceva současně s chemoterapií. Velmi časté nežádoucí účinky ze studií BR 21 a PA 3 jsou shrnuty v Tabulkách 1 a 2, další nežádoucí účinky léčiva včetně nežádoucích účinků pozorovaných v jiných studiích jsou shrnuty v Tabulce 3. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3: Souhrn nežádoucích účinků dle kategorií frekvencí:

Třída orgánových systémů	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10000 až <1/1000)	Velmi vzácné (<1/10000)
Poruchy oka		-Keratitis -Konjunktivitida <sup>1</sup>	-Změny řas <sup>2</sup>		- Perforace rohovky - Ulcerace rohovky - Uveitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		-Epistaxe -Závažná intersticiální plicní nemoc <sup>3</sup>			
Gastrointestinální poruchy	-Průjem <sup>7</sup>	-Gastrointestinální krvácení <sup>4,7</sup>	-Perforace gastrointestinálního traktu <sup>7</sup>		
Poruchy jater a žlučových cest	- Abnormality funkčních jaterních testů <sup>5</sup>			- Jaterní selhání <sup>6</sup>	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		-Alopecie -Suchá kůže <sup>1</sup> -Paronychie -Folikulitida -Akné/ Akneiformní dermatitida - Kožní fisury	-Hirsutismus -Změny obočí -Lámavost a ztráta nehtů -Mírné kožní reakce jako hyperpigmentace	- Syndrom palmo-plantární erytrodysestezie	-Stevens-Johnsonův syndrom/Toxická epidermální nekrolýza <sup>7</sup>
Poruchy ledvin a močových cest		- Nedostatečnost ledvin <sup>1</sup>	- Nefritida <sup>1</sup> - Proteinurie		

<sup>1</sup> V klinické studii PA.3.

<sup>2</sup> Včetně vrůstání řas, nadměrného růstu a zesílení řas.

<sup>3</sup> Včetně úmrtí pacientů léčených přípravkem Tarceva pro nemalobuněčný plicní karcinom nebo jiné pokročilé solidní nádory (viz bod 4.4). Vyšší výskyt byl pozorován u pacientů japonského původu (viz bod 4.4).

<sup>4</sup> V klinických studiích některé případy souvisely se souběžným podáním warfarinu a některé se souběžným podáním nesteroidních antiflogistik (viz bod 4.5).

<sup>5</sup> Včetně zvýšené alaninaminotransferázy [ALT], aspartátaminotransferázy [AST] a bilirubinu. Tyto změny byly velmi časté v klinické studii PA.3 a časté v klinické studii BR.21. Většinou byly mírného až středního stupně, přechodného charakteru nebo souvisely s jaterními metastázami.

<sup>6</sup> Včetně úmrtí. Přitěžujícími faktory byly preexistující jaterní onemocnění nebo souběžná hepatotoxická léčba (viz bod 4.4).

<sup>7</sup> Včetně úmrtí (viz bod 4.4).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

## 4.9 Předávkování

### Příznaky

Přípravek Tarceva je snášen při podávání v jednotlivých dávkách perorálně až do 1000 mg erlotinibu u zdravých jedinců a až do 1600 mg u pacientů s nádorovým onemocněním. Opakované podávání jednotlivých dávek 200 mg přípravku dvakrát denně bylo u zdravých jedinců po několika dnech tolerováno hůře. Podle údajů z těchto klinických studií se při dávkování vyšším než je doporučená dávka mohou vyskytnout vážné nežádoucí účinky, např. průjem, vyrážka a pravděpodobně též může dojít ke zvýšení aktivity jaterních aminotransferáz.

### Léčba

V případě podezření na předávkování je třeba přestat s podáváním přípravku Tarceva a zahájit symptomatickou léčbu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: protinádorová látka, inhibitor protein kinázy, ATC kód: L01XE03

### Mechanismus účinku

Erlotinib je inhibitor tyrozinkinázy receptoru pro epidermální růstový faktor / receptoru pro lidský epidermální růstový faktor typu 1 (EGFR, rovněž známý jako HER1). Erlotinib silně inhibuje intracelulární fosforylaci EGFR, který je exprimován na povrchu normálních i nádorových buněk. V neklinických modelech navozuje inhibice fosfotyrozinu EGFR zastavení vývoje buněk a/nebo jejich smrt.

Mutace genu EGFR může vést ke konstituční aktivaci anti-apoptotických a proliferčních signálních cest. Vysoká účinnost erlotinibu při blokádě EGFR signalizace u těchto nádorů s pozitivitou mutace EGFR je dána pevnou vazbou erlotinibu na vazebné místo ATP mutované kinázové domény EGFR. Vzhledem k blokádě sestupné signalizační dráhy je zastavena proliferace a je indukována smrt buněk prostřednictvím vlastní signální dráhy. Na modelu u myši s nádorem s vysokou expresí těchto aktivujících mutací EGFR je pozorována regrese nádoru.

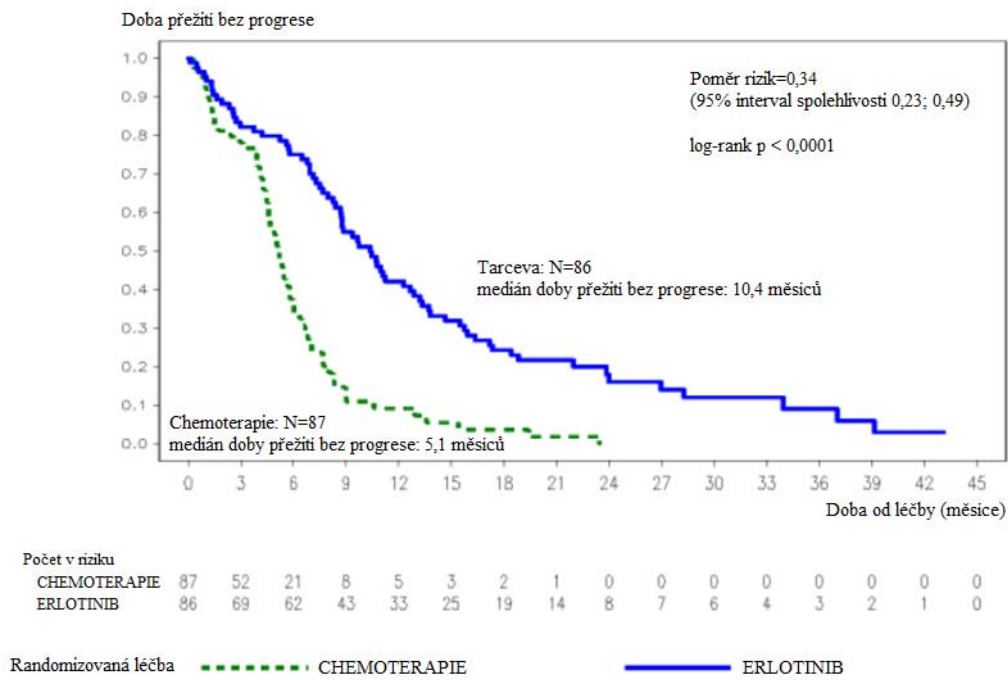
### Klinická účinnost

- Léčba první linie nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) u pacientů s aktivujícími mutacemi EGFR (přípravek Tarceva podáván samostatně):

Účinnost přípravku Tarceva v první linii léčby pacientů s NSCLC s aktivujícími mutacemi EGFR byla prokázána v randomizované otevřené studii fáze III (ML20650, EURTAC). Tato studie byla provedena u pacientů bílé rasy s metastazujícím nebo lokálně pokročilým NSCLC (stádium IIIB a IV), kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií nebo jakoukoli systémovou protinádorovou léčbou pro pokročilé onemocnění a u kterých byla přítomna mutace tyrosinkinázové domény genu EGFR (delece v exonu 19 nebo mutace v exonu 21). Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě přípravkem Tarceva 150 mg denně nebo k léčbě 4 cykly s chemoterapeutickým dubletem s platinou.

Primární cílový parametr účinnosti byla řešiteli stanovená doba přežití bez progresu. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 4.

Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka doby přežití bez progresce stanovená řešiteli v klinické studii ML20650 (EURTAC) (ukončení sběru údajů duben 2012)



**Tabulka 4: Výsledky účinnosti přípravku Tarceva versus chemoterapie v klinické studii ML20650 (EURTAC)**

		<b>Tarceva</b>	<b>Chemo- terapie</b>	<b>Poměr rizik (95% CI)</b>	<b>p-hodnota</b>
Předem plánovaná průběžná analýza (35 % dat nutných pro analýzu celkového přežití) (n=153) Ukončení sběru údajů: duben 2010		n=77	n=76		
	Primární cílový parametr: Doba přežití bez progresce (medián v měsících)* Hodnoceno řešiteli **	9,4	5,2	0,42 [0,27; 0,64]	p<0,0001
	Nezávislé hodnocení **	10,4	5,4	0,47 [0,27; 0,78]	p=0,003
	Četnost objektivní odpovědi (CR/PR)	54,5%	10,5%		p<0,0001
Ukončení sběru údajů: duben 2010	Celkové přežití (měsíce)	22,9	18,8	0,80 [0,47; 1,37]	p=0,4170
Exploratorní analýza (40 % dat nutných pro analýzu celkového přežití) (n=173) Ukončení sběru údajů: červen 2011		n=86	n=87		
	Doba přežití bez progresce (medián v měsících), Hodnoceno řešiteli	9,7	5,2	0,37 [0,27; 0,54]	p<0,0001
	Četnost objektivní odpovědi (CR/PR)	58,1%	14,9%		p<0,0001
	Celkové přežití (měsíce)	19,3	19,5	1,04 [0,65; 1,68]	p=0,8702
Aktualizovaná analýza (62 % dat nutných pro analýzu celkového přežití) (n=173) Ukončení sběru údajů: duben 2012		n=86	n=87		
	Doba přežití bez progresce (medián v měsících)	10,4	5,1	0,34 [0,23; 0,49]	p<0,0001
	Celkové přežití *** (měsíce)	22,9	20,8	0,93 [0,64; 1,36]	p=0,7149

CR=úplná odpověď; PR=částečná odpověď

\* Bylo pozorováno 58% snížení rizika progresce nemoci nebo úmrtí

\*\* Celková shoda mezi hodnocením doby přežití bez progresce řešiteli a při nezávislém hodnocení byla 70%

\*\*\* V rameni s chemoterapií byla zaznamenána vysoká četnost překřížení, když 82 % pacientů mělo následnou léčbu inhibitory tyrosinkinázy EGFR, přičemž všichni kromě dvou pacientů měli následnou léčbu přípravkem Tarceva.

**- Udržovací léčba NSCLC po chemoterapii první linie (přípravek Tarceva podáván samostatně):**

Účinnost a bezpečnost přípravku Tarceva v udržovací léčbě po chemoterapii první linie u pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem byly prokázány v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (BO18192, SATURN). Do této studie bylo zařazeno 889 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným plicním karcinomem, který neprogredoval po 4 cyklech chemoterapie s platinovým dubletem. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě přípravkem Tarceva 150 mg nebo k podávání placebo perorálně jednou denně až do progresce nemoci. Primárním cílovým parametrem studie bylo přežití bez progresce (PFS) u všech pacientů a u pacientů s nádory s imunohistochemickou (IHC) pozitivitou EGFR. Vstupní demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění byly mezi oběma léčebnými rameny dobře vyváženy. Do studie nebyli

zařazení pacienti se stavem výkonnosti (PS) >1 dle ECOG nebo s významnou jaterní či ledvinnou komorbiditou.

- *Výsledky – populace všech zařazených pacientů (intent-to-treat, „ITT“):*

Primární analýza doby přežití bez progresu u všech pacientů (n=889) ukázala, že poměr rizik (HR) přežití bez progresu byl při srovnání skupiny s přípravkem Tarceva oproti skupině s placebem 0,71 (95% interval spolehlivosti: 0,62 až 0,82; p<0,0001). Průměrná doba přežití bez progresu byla 22,4 týdne ve skupině s přípravkem Tarceva oproti 16,0 týdne ve skupině s placebem. Výsledky přežití bez progresu byly potvrzeny při nezávislém hodnocení snímků. Data o kvalitě života neukazují na negativní vliv erlotinibu ve srovnání s placebem.

U koprímárně hodnocené populace pacientů s nádory IHC pozitivitou EGFR (n=621) byl poměr rizik přežití bez progresu 0,69 (95% interval spolehlivosti: 0,58 až 0,82; p<0,0001). Střední doba přežití bez progresu byla 22,8 týdne ve skupině s přípravkem Tarceva (rozmezí 0,1 až 78,9 týdne) ve srovnání se 16,2 týdne ve skupině s placebem (rozmezí 0,1 až 88,1 týdne). Procento pacientů bez progresu po 6 měsících bylo v rameni s Tarcevou 27 % a v rameni s placebem 16 %.

Druhotným cílovým parametrem bylo celkové přežití. Poměr rizik byl 0,81 (95% interval spolehlivosti: 0,70 až 0,95; p=0,0088). Medián doby celkového přežití byl 12,0 měsíců v rameni s Tarcevou oproti 11,0 měsícům v rameni s placebem.

Největší přínos byl zaznamenán u pacientů s aktivujícími mutacemi EGFR (n=49, poměr rizik přežití bez progresu 0,10, 95% interval spolehlivosti: 0,04 až 0,25; p<0,0001). U pacientů s nádory s „divokým“ typem EGFR (n=388) byl poměr rizik přežití bez progresu 0,78 (95% interval spolehlivosti: 0,63 až 0,96; p=0,0185) a poměr rizik celkového přežití byl 0,77 (95% interval spolehlivosti: 0,61 až 0,97; p=0,0243).

- *Pacienti se stabilizací onemocnění po chemoterapii:*

U pacientů se stabilizací onemocnění po chemoterapii (n=487) byl poměr rizik přežití bez progresu 0,68 (95% interval spolehlivosti: 0,56 až 0,83; p<0,0001, medián 12,1 týdne ve skupině s přípravkem Tarceva a 11,3 týdne ve skupině s placebem) a poměr rizik celkového přežití 0,72 (95% interval spolehlivosti: 0,59 až 0,89; p=0,0019, medián 11,9 měsíce ve skupině s přípravkem Tarceva a 9,6 měsíce ve skupině s placebem).

Vliv na celkové přežití byl hodnocen v různých podskupinách pacientů se stabilizací onemocnění léčených přípravkem Tarceva. Nebyl pozorován kvalitativní rozdíl mezi pacienty s dlaždicobuněčným karcinomem (poměr rizik 0,67, 95% interval spolehlivosti: 0,48 až 0,92) a nedlaždicobuněčným karcinomem (poměr rizik 0,76, 95% interval spolehlivosti: 0,59 až 1,00) a mezi pacienty s aktivujícími mutacemi EGFR (poměr rizik 0,48, 95% interval spolehlivosti: 0,14 až 1,62) a pacienty bez aktivujících mutací EGFR (poměr rizik 0,65, 95% interval spolehlivosti: 0,48 až 0,87).

- Léčba NSCLC po selhání nejméně jednoho předchozího režimu chemoterapie (přípravek Tarceva podáván samostatně):

Účinnost a bezpečnost přípravku Tarceva jako léčby druhé/třetí linie byla stanovena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii (BR.21) u 731 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic po selhání alespoň jednoho režimu chemoterapie. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 do skupiny, jíž byl perorálně podáván přípravek Tarceva v dávce 150 mg jednou denně a do skupiny, jíž bylo podáváno placebo. Výstupy studie zahrnovaly: celkovou dobu přežití, dobu bez známek progresu onemocnění (PFS), celkovou četnost odpovědí, délku trvání odpovědi, čas do zhoršení příznaků spojených s nádorem plic (kašel, dyspnoe a bolest) a bezpečnost. Primárním koncovým výstupem studie byla doba přežití.

Demografické charakteristiky mezi oběma léčebnými skupinami byly dobře vyvážené. Přibližně dvě třetiny pacientů byli muži, přibližně jedna třetina pacientů měla výchozí status stupně 2 dle ECOG a 9 % mělo výchozí status stupně 3. Ve skupinách léčených přípravkem Tarceva a placebem bylo 93 %



resp. 92 % všech pacientů v předchozí době léčeno platinou a 36 % resp. 37 % všech pacientů prodělalo předchozí terapii taxanem.

Dosažený poměr rizik (HR) úmrtí ve skupině léčené přípravkem Tarceva ve vztahu ke skupině, jíž bylo podáváno placebo, byl 0,73 (95% interval spolehlivosti: 0,60 až 0,87) ( $p=0,001$ ). Procentuální zastoupení pacientů s dobou přežití 12 měsíců bylo 31,2 % ve skupině léčené přípravkem Tarceva resp. 21,5 % ve skupině, jíž bylo podáváno placebo. Medián celkové doby přežití ve skupině léčené přípravkem Tarceva byl 6,7 měsíce (95% interval spolehlivosti: 5,5 až 7,8 měsíce) při srovnání se 4,7 měsíce (95% interval spolehlivosti: 4,1 až 6,3 měsíce) ve skupině, jíž bylo podáváno placebo.

U různých podskupin pacientů byl zkoumán účinek přípravku na celkové přežití. Účinek přípravku Tarceva na celkové přežití byl obdobný u pacientů, kteří měli výchozí status stupně 2-3 (dle ECOG) (HR = 0,77, 95% interval spolehlivosti: 0,6-1,0) nebo 0-1 (HR = 0,73, 95% interval spolehlivosti: 0,6-0,9), u mužů (HR = 0,76, 95% interval spolehlivosti: 0,6-0,9) i žen (HR = 0,80, 95% interval spolehlivosti: 0,6-1,1), u pacientů mladších 65 let (HR = 0,75, 95% interval spolehlivosti: 0,6-0,9) nebo starších pacientů (HR = 0,79, 95% interval spolehlivosti: 0,6-1,0), u pacientů s jedním předchozím léčebným režimem (HR = 0,76, 95% interval spolehlivosti: 0,6-1,0) nebo více než jedním předchozím léčebným režimem (HR = 0,75, 95% interval spolehlivosti: 0,6-1,0), u populace kavkazského typu (HR = 0,79, 95% interval spolehlivosti: 0,6-1,0) nebo asijského typu (HR = 0,61, 95% interval spolehlivosti: 0,4-1,0), u pacientů s adenokarcinomem (HR = 0,71, 95% interval spolehlivosti: 0,6-0,9) nebo spinocelulárním karcinomem (HR = 0,67, 95% interval spolehlivosti: 0,5-0,9), ne však u pacientů s jinými histologickými nálezy (HR 1,04, 95% interval spolehlivosti: 0,7-1,5), pacientů ve stádiu choroby IV při stanovení diagnózy (HR = 0,92, 95% interval spolehlivosti: 0,7-1,2) nebo ve stádiu nižším než stádium IV (HR = 0,65, 95% interval spolehlivosti: 0,5-0,8). U pacientů, kteří nikdy nekouřili, byla léčba erlotinibem mnohem přínosnější (přežití HR = 0,42, 95% interval spolehlivosti: 0,28-0,64) v porovnání s kuřáky nebo s pacienty, kteří již kouřit přestali (HR = 0,87, 95% interval spolehlivosti: 0,71-1,05).

Ze 45 % pacientů se známou expresí EGFR byly hodnoty poměru rizik 0,68 (95% interval spolehlivosti: 0,49-0,94) u pacientů s nádory s EGFR-pozitivitou a 0,93 (95% interval spolehlivosti: 0,63-1,36) u pacientů s nádory s EGFR-negativitou (určeno imunohistochemicky použitím soupravy pharmDx ke stanovení EGFR, přičemž vzorek byl považován za EGFR negativní při označení méně než 10 % nádorových buněk). U zbývajících 55 % pacientů, u kterých nebyla exprese EGFR známa, byla hodnota poměru rizik 0,77 (95% interval spolehlivosti: 0,61-0,98).

Medián doby bez známek progresu onemocnění (PFS) ve skupině léčené přípravkem Tarceva byl 9,7 týdne (95% interval spolehlivosti: 9,4 až 12,4 týdne) ve srovnání s 8 týdny ve skupině, jíž bylo podáváno placebo (95% interval spolehlivosti: 7,9 až 8,1 týdne).

Objektivní odpověď na léčbu podle kritérií RECIST byla ve skupině léčené přípravkem Tarceva 8,9 % (95% interval spolehlivosti: 6,4 až 12,0).

Prvních 330 pacientů bylo hodnoceno centrálně (léčebná odpověď 6,2 %), 401 pacientů bylo hodnoceno zkoušejícími (léčebná odpověď 11,2 %).

Medián doby trvání odpovědi byl 34,3 týdne, v rozmezí hodnot od 9,7 týdne do 57,6 týdne a vyšších. Podíl pacientů, u nichž byla nastolena kompletní léčebná odpověď, částečná léčebná odpověď nebo stabilizace choroby, byl ve skupině léčené přípravkem Tarceva 44,0 % resp. 27,5 % ve skupině s placebem ( $p=0,004$ ).

Prospěšný vliv léčby přípravkem Tarceva na dobu přežití byl rovněž pozorován u pacientů, u nichž nebylo dosaženo objektivní odpovědi na nádor (dle kritérií RECIST). Tuto skutečnost dokládá poměr rizik úmrtí 0,82 (95% interval spolehlivosti: 0,68 až 0,99) dosažený u pacientů, kde nejlepší odpověď byla stabilní fáze choroby nebo progresu onemocnění.

Podávání přípravku Tarceva vedlo ke zlepšení příznaků ve smyslu signifikantně prodloužené doby do zhoršení kašle, dyspnoe a bolesti oproti placebu.

- Zhoubný nádor pankreatu (ve studii PA.3 byl přípravek Tarceva podáván současně s gemcitabinem):

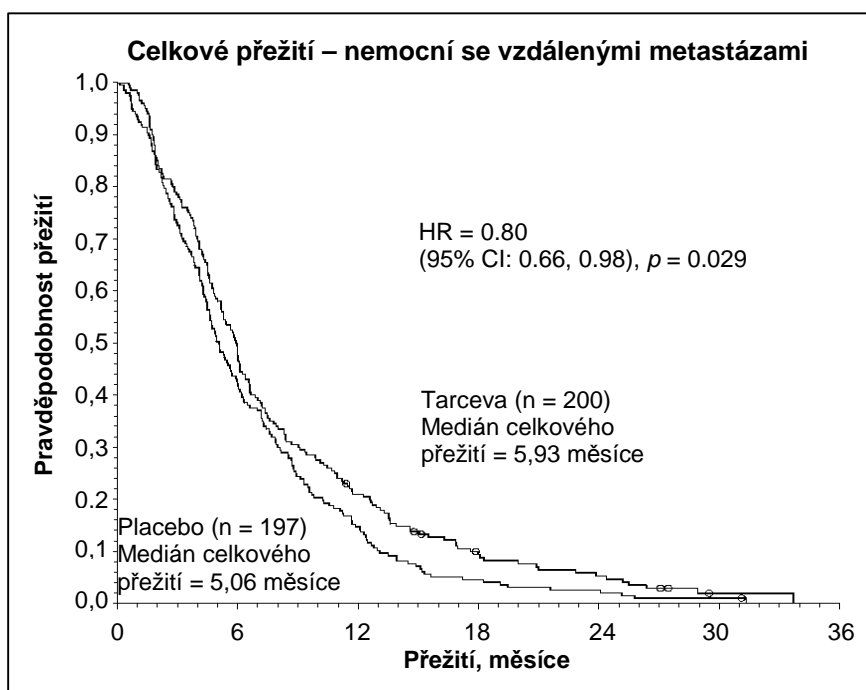
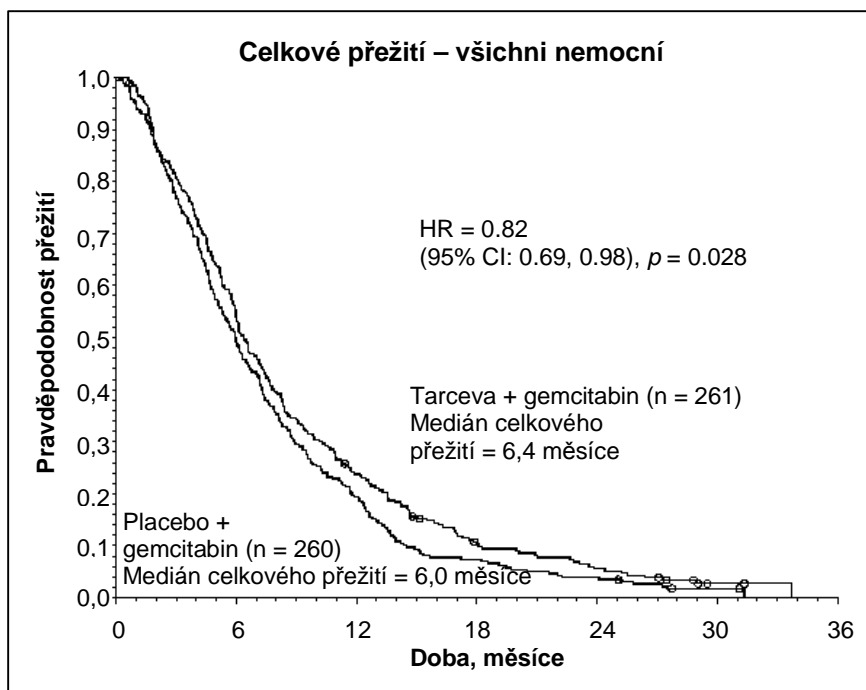
Účinnost a bezpečnost přípravku Tarceva v kombinaci s gemcitabinem jako léčby první linie byla stanovena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii u pacientů s lokálně pokročilým, neresekovatelným nebo metastazujícím nádorem pankreatu. Pacienti byli randomizováni k podávání přípravku Tarceva nebo placebo v kontinuálním režimu se souběžným intravenózním podáváním gemcitabinu (1000 mg/m<sup>2</sup>, cyklus 1 – v den 1, 8, 15, 22, 29, 36 a 43 osmítýdenního cyklu; cyklus 2 a následující cykly – ve dnech 1, 8 a 15 čtyřtýdenního cyklu [schválené dávkování a harmonogram pro zhoubný nádor pankreatu viz SPC pro gemcitabin]). Přípravek Tarceva nebo placebo byly podávány perorálně jednou denně, dokud nedošlo k progresi onemocnění nebo k nepřijatelným projevům toxicity. Primárním cílovým parametrem studie byla doba přežití.

Pacienti dvou srovnávaných skupin, dostávající 100 mg přípravku Tarceva a gemcitabin nebo placebo a gemcitabin, vykazovali obdobné výchozí demografické vlastnosti a charakteristiku onemocnění, s výjimkou mírně vyššího zastoupení žen ve skupině léčené přípravkem Tarceva a gemcitabinem oproti skupině, již bylo podáváno placebo a gemcitabin:

Vstupní charakteristiky	Tarceva	Placebo
Ženy	51 %	44 %
Stav tělesné výkonnosti (ECOG PS) = 0	31 %	32 %
Stav tělesné výkonnosti (ECOG PS) = 1	51 %	51 %
Stav tělesné výkonnosti (ECOG PS) = 2	17 %	17 %
Metastatické onemocnění	77 %	76 %

Přežití bylo hodnoceno u všech registrovaných nemocných („intent-to-treat“ analýza) na základě údajů získaných během následného sledování. Výsledky jsou uvedeny v tabulce (výsledky skupiny s metastatickým onemocněním a s lokálně pokročilým onemocněním jsou odvozeny z analýzy podskupin).

Proměnná	Tarceva (měsíce)	Placebo (měsíce)	Rozdíl (měsíce)	Interval spolehlivosti rozdílu	HR	Interval spolehlivosti HR	P
Celková populace							
Střední doba celkového přežití	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Průměrná doba celkového přežití	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Nemocní s metastatickým onemocněním							
Střední doba celkového přežití	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Průměrná doba celkového přežití	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Nemocní s lokálně pokročilým onemocněním							
Střední doba celkového přežití	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Průměrná doba celkového přežití	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			



Retrospektivní analýza ukazuje, že nemocným s příznivým klinickým stavem při vstupu do studie (nízká intenzita bolesti, dobrá kvalita života a dobrá tělesná kondice) může být léčba přípravkem Tarceva více prospěšná. Pro prospěšnost léčby je většinou určujícím faktorem nízké skóre intenzity bolesti.

Retrospektivní analýza ukazuje, že pacienti, kterým je podávána Tarceva a u kterých se objevila vyrážka, měli delší dobu celkového přežití než nemocní bez projevů kožní vyrážky (střední doba celkového přežití 7,2 měsíce versus 5 měsíců, poměr rizik úmrtí 0,61). U 90 % pacientů došlo k výskytu vyrážky během prvních 44 dnů léčby přípravkem Tarceva, střední doba do výskytu vyrážky byla 10 dní.

## Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Tarceva u všech podskupin pediatrické populace v indikaci nemalobuněčný karcinom plic a zhoubný nádor pankreatu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

**Absorpce:** Po perorálním podání jsou maximální hladiny erlotinibu v plazmě dosahovány přibližně po 4 hodinách od užití. Ve studii prováděné u zdravých dobrovolníků byl získán odhad absolutní biologické dostupnosti 59 %. Po perorálním podání dávky může být expozice zvýšena požitím jídla.

**Distribuce:** Erlotinib má zdánlivý průměrný distribuční objem 232 l a je distribuován do lidských nádorových tkání. Ve studii u 4 pacientů (3 pacienti s diagnózou nemalobuněčného karcinomu plic [NSCLC] a jeden pacient s nádorem hrtanu), kterým bylo perorálně podáváno 150 mg přípravku Tarceva jednou denně, byla ve vzorcích nádorové tkáně chirurgicky vyjmuté 9. den léčby nalezena koncentrace erlotinibu v průměru 1185 ng/g tkáně. Tento údaj odpovídá celkovému průměru 63 % (rozmezí 5-161 %) maximální koncentrace v plazmě pozorované ve stabilním stavu. Primární aktivní metabolity se v nádoru vyskytovaly v průměrných koncentracích 160 ng/g tkáně, což odpovídá celkovému průměru 113 % (rozmezí 88-130 %) maximální koncentrace v plazmě pozorované ve stabilním stavu. Vazba na plazmatické proteiny je přibližně 95 %. Erlotinib se váže na sérový albumin a alfa-1 kyselý glykoprotein (AAG).

**Biotransformace:** Erlotinib je u lidí metabolizován v játrech pomocí jaterních cytochromů, zejména CYP3A4 a v menší míře také CYP1A2. Mimojaterní metabolismus CYP3A4 ve střevu, CYP1A1 v plicích a 1B1 v nádorové tkáni se potenciálně podílí na metabolické clearance erlotinibu.

Byly identifikovány tři hlavní metabolické dráhy: 1) O-demetylace postranního řetězce nebo obou řetězců následovaná oxidací na karboxylové kyseliny; 2) oxidace acetylenové části molekuly následovaná hydrolýzou na aryl karboxylové kyseliny a 3) aromatická hydroxylace na fenylu a acetylenové části molekuly. V neklinických stanoveních *in vitro* a na modelech nádorů *in vivo* bylo prokázáno, že primární metabolity erlotinibu OSI-420 a OSI-413 vznikající O-demetylací na postranních řetězcích mají potenci srovnatelnou s erlotinibem. Jsou přítomné v plazmě v koncentraci odpovídající <10 % erlotinibu a mají podobnou farmakokinetiku jako erlotinib.

**Eliminace:** Erlotinib je vylučován ve formě metabolitů ve stolici (>90 %), přičemž v ledvinách se z perorálně podané dávky eliminuje pouze malé množství (přibližně 9 %). Méně než 2 % perorálně podané dávky je vyloučeno ve formě původní látky. Farmakokinetické populační analýzy, které byly prováděny u 591 pacientů léčených přípravkem Tarceva, ukázaly průměrnou zdánlivou clearance 4,47 l/hod a medián poločasu eliminace 36,2 hodiny. Proto je možno očekávat dosažení stabilní plazmatické koncentrace přibližně po 7 až 8 dnech.

### Farmakokinetika ve vybraných populacích:

Na základě populačních farmakokinetických analýz nebyl zaznamenán žádný klinický statisticky významný vztah mezi předpokládanou zdánlivou clearance a věkem, hmotností, pohlavím a etnickou příslušností pacienta. Faktory, které korelovaly s farmakokinetikou erlotinibu, byly: celková koncentrace bilirubinu v séru pacienta, AAG a kouření v současné době. Zvýšené koncentrace bilirubinu v séru a koncentrace AAG byly spojeny s nižší rychlostí clearance erlotinibu. Klinický význam těchto rozdílů je nejasný. U kuřáků však byla vyšší clearance erlotinibu. Tato skutečnost byla potvrzena ve farmakokinetické studii srovnávající zdravé nekuřáky a zdravé kuřáky cigaret, kterým byla perorálně podána jednorázová dávka 150 mg erlotinibu. Hodnota geometrického průměru  $C_{max}$  byla 1056 ng/ml u nekuřáků a 689 ng/ml u kuřáků, což je u kuřáků průměrně 65,2 % hodnoty nalezené u nekuřáků (95% interval spolehlivosti: 44,3 až 95,9,  $p = 0,031$ ). Geometrický průměr  $AUC_{0-inf}$  byl 18726 ng•h/ml u nekuřáků a 6718 ng•h/ml u kuřáků, tedy průměrně 35,9 % hodnoty u nekuřáků (95% interval spolehlivosti: 23,7 až 54,3,  $p < 0,0001$ ). Geometrický průměr  $C_{24h}$  byl 288 ng/ml u nekuřáků a 34,8 ng/ml u kuřáků, což je 12,1 %, hodnoty u nekuřáků (95% interval spolehlivosti: 4,82 až 30,2,  $p = 0,0001$ ).

V klíčové studii fáze III byla minimální plazmatická koncentrace erlotinibu v ustáleném stavu, které bylo dosaženo u stávajících kuřáků, 0,65 µg/ml (n=16), což bylo přibližně 2x méně než u bývalých kuřáků či nemocných, kteří nikdy nekouřili (1,28 µg/ml, n=108). Tento účinek byl doprovázen 24% zvýšením zjevné plazmatické clearance erlotinibu. Ve studii fáze I s eskalací dávky u nemocných s nemalobuněčným plicním karcinomem (NSCLC), kteří byli stávajícími kuřáky, ukázaly farmakokinetické analýzy v ustáleném stavu proporcionální vzestup expozice erlotinibu, pokud byla dávka Tarcevy zvýšena ze 150 mg na maximální tolerovanou dávku 300 mg. Minimální plazmatická koncentrace v ustáleném stavu dosáhla u kuřáků při dávce 300 mg hodnoty 1,22 µg/ml (n=17).

Na základě výsledků těchto farmakokinetických studií je třeba doporučit kuřákům přestat s kouřením v době léčby přípravkem Tarceva, jinak může dojít ke snížení plazmatických hladin přípravku.

Na základě populačních farmakokinetických analýz se zdá, že v přítomnosti opioidů se expozice erlotinibu zvyšuje přibližně o 11 %.

Druhá studie populační farmakokinetiky byla provedena s využitím údajů o léčbě erlotinibem u 204 pacientů se zhoubným nádorem pankreatu, kterým byl podáván erlotinib a gemcitabin. Tato analýza ukázala, že proměnné ovlivňující clearance erlotinibu ve studii u pacientů se zhoubným nádorem pankreatu byly velmi podobné proměnným v předchozí farmakokinetické analýze jednotlivého léčiva. Nebyly identifikovány žádné nové účinky těchto proměnných. Současné podávání gemcitabinu nemělo na plazmatickou clearance erlotinibu žádný vliv.

Pediatrická populace: U pediatrických pacientů nebyly dosud provedeny žádné specifické studie.

Starší pacienti: U starších pacientů nebyly dosud provedeny žádné specifické studie.

Porucha funkce jater: Erlotinib je primárně zpracováván v játrech. U nemocných se solidními nádory a střední poruchou funkce jater (skóre Child-Pugh 7-9) dosáhly geometrický průměr  $AUC_{0-t}$  erlotinibu 27 000 ng\*h/ml a  $C_{max}$  805 ng/ml ve srovnání s 29 300 ng\*h/ml a 1 090 ng/ml u nemocných s průměrnou funkcí jater, včetně nemocných s primárním jaterním nádorem nebo jaterními metastázami. Ačkoli hodnota  $C_{max}$  byla u nemocných se střední poruchou funkce jater statisticky významně nižší, není tento rozdíl považován za klinicky významný. Nejsou k dispozici údaje týkající se vlivu těžké jaterní dysfunkce na farmakokinetiku erlotinibu. Farmakokinetické populační analýzy prokázaly spojitost mezi zvýšenou koncentrací celkového bilirubinu v séru a nižší rychlostí clearance erlotinibu.

Porucha funkce ledvin: Erlotinib a jeho metabolity nejsou signifikantně vylučovány ledvinami, do moči se vyloučí méně než 9 % jednotlivé dávky. Ve farmakokinetických populačních analýzách nebyl pozorován žádný statisticky významný vztah mezi clearance erlotinibu a clearance kreatininu, ale nejsou dostupná data pro pacienty s clearance kreatininu menší než 15 ml/min.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Účinky chronického podávání pozorované u nejméně jednoho živočišného druhu nebo alespoň v jedné studii zahrnovaly: poškození rohovky (atrofie, ulcerace), kůže (degenerace a zánět folikulů, zčervenání a alopecie), vaječnicků (atrofie), jater (jaterní nekróza), ledvin (papilární nekróza a tubulární dilatace) a gastrointestinálního traktu (prodloužená doba vyprázdnění žaludku a průjem). Parametry červených krvinek byly sníženy a počet bílých krvinek, především neutrofilů, se zvýšil. V souvislosti s léčbou se projevilo zvýšení ALT, AST a bilirubinu. Tyto nálezy byly zaznamenány při nižších než klinicky významných expozicích.

Vzhledem k mechanismu účinku má erlotinib teratogenní potenciál. Údaje získané v reprodukčních toxikologických testech prováděných u potkanů a králíků při podávání dávek blízkých se maximu tolerovaných dávek a/nebo dávce toxické pro matku potvrdily jeho reprodukční (embryotoxicita u potkanů, resorpce embrya a toxicita pro plod u králíků) a vývojovou (omezení růstu potomstva a

přežívání u potkanů) toxicitu, avšak bez teratogenních účinků a bez ovlivnění fertility. Tyto nálezy byly zaznamenány při klinicky relevantních expozicích.

Erlotinib byl konvenčními testy ve studiích genotoxicity vyhodnocen jako negativní. Dvouleté studie kancerogenity provedené s erlotinibem na potkanech a myších byly negativní až do expozicí vyšších, než je léčebná expozice u člověka (expozice až 2-krát, respektive 10-krát vyšší dle  $C_{\max}$  a/nebo AUC).

U potkanů byla po UV iradiaci pozorována mírná fototoxická kožní reakce.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

*Jádro tablety:*

Monohydrát laktosy

Mikrokryсталická celulóza (E460)

Sodná sůl karboxymetylškrobu typu A

Natrium-lauryl-sulfát

Magnesium-stearát (E470 b)

*Potahová vrstva tablety:*

Hydroxypropylcelulóza (E463)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol

Hypromelosa (E464)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistr z PVC potažený hliníkovou fólií, který obsahuje 30 tablet.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Velká Británie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/05/311/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 19. září 2005  
Datum posledního prodloužení registrace: 19. září 2010

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tarceva 100 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg erlotinibum (ve formě erlotinibi hydrochloridum).

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 69,21 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Okrouhlé bikonvexní tablety bílé až nažloutlé barvy s vyraženým nápisem 'T 100' na jedné straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC):

Přípravek Tarceva je indikován v první linii léčby pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivujícími mutacemi EGFR.

Přípravek Tarceva je indikován rovněž v monoterapii k udržovací léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC se stabilizací nemoci po 4 cyklech standardní chemoterapie první linie s platinou.

Přípravek Tarceva je indikován rovněž k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC v případě, že alespoň jednou došlo k selhání předchozí chemoterapeutické léčby.

Při předepisování přípravku Tarceva by měly být brány v úvahu faktory spojené s prodloužením doby přežití.

U pacientů s nádory s IHC (imunohistochemickou) negativitou receptoru pro epidermální růstový faktor (Epidermal Growth Factor Receptor – EGFR) nebyl prokázán pozitivní efekt léčby na dobu přežití ani jiný klinicky významný účinek léčby (viz bod 5.1).

#### Karcinom pankreatu:

Přípravek Tarceva v kombinaci s gemcitabinem je indikován u pacientů s metastazujícím nádorem pankreatu.

Při předepisování přípravku Tarceva je nutno vzít v úvahu faktory související s delším přežitím (viz body 4.2 a 5.1).

Výhoda delšího přežití nebyla prokázána u nemocných s lokálně pokročilým onemocněním.



## 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Tarceva má probíhat pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s používáním protinádorových terapií.

### Pacienti s nemalobuněčným karcinomem plic:

Před zahájením léčby přípravkem Tarceva u pacientů s pokročilým nebo metastazujícím NSCLC dosud neléčených chemoterapií má být provedeno testování mutací EGFR.

Doporučená denní dávka přípravku Tarceva je 150 mg užitá nejméně jednu hodinu před nebo dvě hodiny po jídle.

### Pacienti s karcinomem pankreatu:

Doporučená denní dávka přípravku Tarceva je 100 mg užitá nejméně jednu hodinu před nebo dvě hodiny po jídle, v kombinaci s gemcitabinem (viz Souhrn údajů o přípravku gemcitabin v indikaci u karcinomu pankreatu).

U nemocných, u kterých se během prvních 4 – 8 týdnů léčby neobjeví kožní vyrážka, je nutno znovu zvážit další léčbu přípravkem Tarceva (viz bod 5.1).

Pokud je nutné snížit dávkování, dávka by měla být snižována postupně po 50 mg (viz bod 4.4).

Přípravek Tarceva se dodává v silách 25 mg, 100 mg a 150 mg.

Při současném užívání substrátů a modulátorů CYP3A4 může být zapotřebí upravit dávkování (viz bod 4.5).

Pacienti s poruchou funkce jater: Erlotinib je metabolicky eliminován v játrech a vylučován do žluči. Přestože expozice erlotinibu byla u nemocných se střední poruchou funkce jater (skóre Child-Pugh 7-9) podobná jako u nemocných s přiměřenou funkcí jater, je nutná při podávání Tarcevy nemocným s poruchou jater zvýšená opatrnost. V případě výskytu těžkých nežádoucích účinků je nutno zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby Tarcevou. Bezpečnost a účinnost erlotinibu nebyla u pacientů s těžkou jaterní dysfunkcí (AST/SGOT a ALT/SGPT > 5 x horní hranice normy) dosud studována. Podávání přípravku Tarceva pacientům s těžkou jaterní dysfunkcí se nedoporučuje (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin: Bezpečnost a účinnost erlotinibu u pacientů s poruchou funkce ledvin (koncentrace kreatininu v séru >1,5-násobek horní hranice normálních hodnot) nebyla dosud studována. Na základě údajů o farmakokinetice přípravku není u pacientů s lehkými nebo středně těžkými poruchami funkce ledvin nutné upravovat dávkování (viz bod 5.2). Užití přípravku Tarceva se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Pediatrická populace: Bezpečnost a účinnost erlotinibu u pacientů mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Přípravek Tarceva se nedoporučuje podávat pediatrickým pacientům.

Kuřáci: Ukázalo se, že kouření cigaret snižuje expozici erlotinibu o 50-60 %. Maximální tolerovaná dávka Tarcevy u nemocných s nemalobuněčným plicním karcinomem (NSCLC), kteří v současné době kouří cigarety, byla 300 mg. Účinnost a dlouhodobá bezpečnost dávky vyšší než je doporučená úvodní dávka dosud nebyla u nemocných, kteří nadále kouří cigarety, stanovena (viz bod 4.5 a 5.2). Stávajícím kuřákům by proto mělo být doporučeno, aby přestali kouřit, protože plasmatické koncentrace erlotinibu jsou u kuřáků ve srovnání s nekuřáky redukovány.

## 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na erlotinib nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

## 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

### Stanovení stavu mutace EGFR

Je důležité, aby při hodnocení stavu mutace EGFR u pacienta byla zvolena dobře validovaná a solidní metoda a byly tak vyloučeny falešně pozitivní nebo falešně negativní výsledky.

### Kuřáci

Kuřákům je třeba doporučit přerušit kouření, protože u kuřáků jsou plazmatické koncentrace erlotinibu nižší než u nekuřáků. Toto snížení je pravděpodobně klinicky významné (viz bod 4.5).

### Intersticiální plicní nemoc

Případy intersticiální plicní nemoci (interstitial lung disease, ILD), včetně fatálních případů, byly ojediněle popsány u pacientů užívajících přípravky Tarceva k léčbě nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC), zhoubných nádorů pankreatu nebo u jiných solidních nádorů. V prvotní studii BR.21 u NSCLC byla incidence intersticiální plicní nemoci (0,8 %) u skupiny léčené přípravkem Tarceva stejná jako u skupiny, již bylo podáváno placebo. Ve studii zhoubných nádorů pankreatu, kdy byl podáván gemcitabin, byla u skupiny léčené přípravkem Tarceva a gemcitabinem incidence příhod podobných intersticiální plicní nemoci 2,5 %, ve srovnání s 0,4 % u skupiny, které bylo podáváno placebo a gemcitabin. Celkově byla incidence u pacientů léčených přípravkem Tarceva ve všech studiích (včetně nekontrolovaných studií a studií se současně probíhající chemoterapií) rovna přibližně 0,6 % v porovnání s 0,2 % u pacientů dostávajících placebo. U pacientů s podezřením na příhody podobné intersticiální plicní nemoci byly hlášeny diagnózy zahrnující pneumonitidu, radiační pneumonitidu, hypersenzitivní pneumonitidu intersticiální pneumonii, intersticiální plicní nemoc, obliterující bronchiolitidu, plicní fibrózu, syndrom akutní respirační tísně (ARDS), alveolitis a infiltraci plic. Příznaky se objevily po několika dnech až měsících po zahájení léčby přípravkem Tarceva. Časté byly doprovodné faktory přispívající ke zhoršení stavu onemocnění, jako současná nebo v předchozí době probíhající chemoterapie, předchozí radioterapie, parenchymální onemocnění plic existující v dřívější době, metastazující onemocnění plic nebo plicní infekce. Vyšší výskyt závažné intersticiální plicní nemoci (přibližně 5 % s úmrtností 1,5 %) je zaznamenána u pacientů japonského původu.

Pacienti, u nichž došlo k akutnímu výskytu nových a/nebo progresivních nevysvětlených plicních symptomů jako např. dyspnoe, kašel a horečka, by měla být terapie přípravkem Tarceva přerušena až do vyhodnocení diagnózy. Pacienti léčení současně erlotinibem a gemcitabinem by měli být pečlivě sledováni z důvodu možnosti rozvoje toxicity připomínající intersticiální plicní onemocnění. Pokud je diagnostikována intersticiální plicní nemoc, je třeba podávání přípravku Tarceva přerušit a zahájit potřebnou léčbu (viz bod 4.8).

### Průjem, dehydratace, elektrolytová nerovnováha a renální selhání

Přibližně u 50 % pacientů užívajících přípravky Tarceva se vyskytl průjem (včetně velmi vzácných případů, které končily úmrtím), který by ve středně těžké až těžké formě měl být léčen např. loperamidem. V některých případech může být nutné snížit dávkování. V klinických studiích se dávky snižovaly postupně v krocích po 50 mg. Snižování dávek v krocích po 25 mg nebylo zkoumáno. V případě těžkého nebo přetrvávajícího průjmu, nevolnosti, anorexie nebo zvracení spojeného s dehydratací, měla by být terapie přípravkem Tarceva přerušena a k léčbě dehydratace je třeba provést odpovídající měření (viz bod 4.8). Byly zaznamenány vzácné případy výskytu hypokalémie a renálního selhání (včetně fatálního). V některých případech se jednalo o následek těžké dehydratace při průjmu, zvracení a/nebo anorexii, jiné souvisely se souběžnou chemoterapií. V těžších nebo přetrvávajících případech průjmu, nebo v případech vedoucích k dehydrataci, zejména u pacientů s vyšším počtem rizikových faktorů (obzvláště konkomitantní chemoterapie a další medikace, symptomy nebo onemocnění, nebo jiné predispozice včetně pokročilého věku), by mělo být podávání přípravku Tarceva přerušeno, a měla by být přijata odpovídající opatření k intravenózní rehydrataci pacientů. Kromě toho by měly být u nemocných s rizikem dehydratace sledovány funkce ledvin a sérové elektrolyty včetně koncentrací draslíku.

### Hepatitida, jaterní selhání

Vzácně byly během podávání Tarcevy hlášeny případy jaterního selhání (včetně fatálního). Přitěžujícími faktory byly preexistující jaterní onemocnění nebo souběžná hepatotoxická léčba. U takových nemocných je proto nutné zvažovat pravidelné vyšetření jaterních testů. Při těžkých změnách jaterních funkcí je nutno přerušit podávání Tarcevy (viz bod 4.8). Podávání přípravku Tarceva pacientům s těžkou jaterní dysfunkcí se nedoporučuje.

### Perforace gastrointestinálního traktu

U pacientů, kterým je podávána Tarceva, je zvýšené riziko vzniku perforace gastrointestinálního traktu, která byla pozorována méně často (včetně několika případů, které končily úmrtím). Zvýšené riziko je u pacientů, kteří současně dostávají anti-angiogenní léčivé přípravky, kortikosteroidy, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky a/nebo chemoterapii s taxany, nebo kteří mají anamnézu peptického vředu nebo divertikulózy. U pacientů, u kterých dojde k perforaci gastrointestinálního traktu, má být podávání Tarcevy trvale ukončeno (viz bod 4.8).

### Bulózní a exfoliativní poruchy kůže

Byly hlášeny bulózní, puchýřnaté nebo exfoliativní kožní změny, včetně vzácných případů podezření na Stevens-Johnsonův syndrom / toxickou epidermální nekrolýzu, které v některých případech byly fatální (viz bod 4.8). U pacientů, u kterých se rozvinou těžké bulózní, puchýřnaté nebo exfoliativní změny, má být léčba Tarcevou přerušena nebo ukončena. Pacienti s bulózními a exfoliativními poruchami kůže mají podstoupit vyšetření na kožní infekce a následné léčení dle lokálních zásad.

### Poruchy oka

Pacienti s příznaky a symptomy vzbuzujícími podezření na keratitidu, jako jsou akutní nebo zhoršující se: zánět oka, slzení, citlivost na světlo, neostře vidění, bolest a/nebo zarudnutí oka, mají být neodkladně odesláni k oftalmologovi. Pokud je potvrzena diagnóza ulcerativní keratitidy, má být léčba přípravkem Tarceva přerušena nebo ukončena. Pokud je diagnostikována keratitida, má být pečlivě zvážena prospěch a rizika pokračující léčby. U pacientů s anamnézou keratitidy, ulcerativní keratitidy nebo těžké suchosti očí má být přípravek Tarceva používán s opatrností. Rizikovým faktorem keratitidy a ulcerace je rovněž používání kontaktních čoček. Při podávání Tarcevy byly hlášeny velmi vzácné případy perforace nebo ulcerace rohovky (viz bod 4.8).

### Interakce s jinými léčivými přípravky

Silné induktory CYP3A4 mohou snižovat účinnost erlotinibu, zatímco silné inhibitory CYP3A4 mohou navodit jeho zvýšenou toxicitu. Je třeba se vyvarovat současné léčby látkami tohoto typu (viz bod 4.5).

### Jiné formy interakcí

Pro erlotinib je charakteristická snížená rozpustnost při pH vyšším než 5. Léčivé přípravky, které ovlivňují pH v horní části trávicího traktu, jako jsou inhibitory protonové pumpy, H<sub>2</sub> antagonisté a antacida, mohou ovlivnit rozpustnost erlotinibu a tím jeho biologickou dostupnost (viz oddíl 4.5). Není pravděpodobné, že by zvýšení dávky tarcevy při současném podávání takových léků mohlo kompenzovat ztrátu expozice. Kombinace erlotinibu s inhibitory protonové pumpy by se neměla užívat. Dopady současného podávání erlotinibu s H<sub>2</sub> antagonisty a antacidy nejsou známy, snížení biologické dostupnosti je však pravděpodobné. Tyto kombinace by se proto neměly používat (viz bod 4.5). Pokud je použití antacid během léčby Tarcevou považováno za nezbytné, antacida by se měla podávat nejméně 4 hodiny před nebo 2 hodiny po podání denní dávky Tarcevy.

Tablety obsahují laktózu a neměly by být podávány pacientům se vzácnými dědičnými poruchami jako je intolerance galaktózy, vrozená deficience laktázy nebo malabsorpce glukózy-galaktózy.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

### Erlotinib a jiné substráty CYP

Erlotinib je silným inhibitorem CYP1A1, středně silným inhibitorem CYP3A4 a CYP2C8 a současně silným inhibitorem glukuronidace účinkem UGT1A *in vitro*.

Fyziologický dopad silné inhibice CYP1A1 je z důvodu velmi omezené exprese CYP1A1 v lidských tkáních nejasný.

Pokud byl erlotinib podáván současně s ciprofloxacinem, středně účinným inhibitorem CYP1A2 inhibitorem, významně vrostla expozice [AUC] erlotinibem o 39 %, nebyly však zjištěny významné změny C<sub>max</sub>. Podobně expozice aktivním metabolitem vzrostla asi o 60 % a C<sub>max</sub> o 48 %.

Klinická významnost tohoto zvýšení nebyla stanovena. Při kombinaci erlotinibu s ciprofloxacinem nebo silným inhibitorem CYP1A2 (např. fluvoxamin) je třeba postupovat se zvýšenou opatrností. Pokud se vyskytnou nežádoucí účinky erlotinibu, jeho dávka může být snížena.

Předchozí nebo současné podávání Tarcevy nevedlo ke změnám clearance prototypických substrátů CYP3A4 midazolamu a erythromycinu, ale vedlo ke snížení perorální biologické dostupnosti midazolamu až o 24 %. V další klinické studii bylo prokázáno, že při současném podávání neovlivňuje erlotinib farmakokinetiku paklitaxelu, který je substrátem CYP3A4/2C8. Významné interakce s clearancí jiných substrátů CYP3A4 jsou proto nepravděpodobné.

Inhibice glukuronidace může vyvolat interakce látek, které jsou substráty UGT1A1 a jsou metabolizovány výhradně touto cestou. U pacientů s nízkou expresí UGT1A1 nebo s geneticky podmíněnými poruchami glukuronidace (např. Gilbertova nemoc) může dojít ke zvýšení koncentrace bilirubinu v séru a musí být léčeni se zvýšenou opatrností.

U lidí je erlotinib metabolizován v játrech jaterními cytochromy, zejména CYP3A4 a v menší míře CYP1A2. Mimojaterní metabolismus CYP3A4 ve střevě, CYP1A1 v plicích a CYP1B1 v nádorové tkáni rovněž teoreticky přispívá k metabolické clearance erlotinibu. Teoreticky může dojít k interakcím s účinnými látkami, které jsou metabolizovány pomocí těchto enzymů, eventuálně které jsou jejich inhibitory nebo induktory.

Silné inhibitory aktivity CYP3A4 snižují metabolismus erlotinibu a zvyšují jeho koncentrace v plazmě. V klinické studii, kdy byl podáván erlotinib společně s ketokonazolem (200 mg perorálně dvakrát denně po dobu 5 dní), který je silným inhibitorem CYP3A4, vedly ke zvýšení expozice erlotinibu (86 % AUC a 69 %  $C_{max}$ ). Proto je třeba postupovat se zvýšenou opatrností při kombinování erlotinibu a silných CYP3A4 inhibitorů, např. azolových antifungálních látek (např. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol), proteázových inhibitorů, erytromycinu nebo klaritromycinu. V případě nutnosti je možné dávku erlotinibu snížit, zejména pokud dochází k projevům toxicity.

Silné induktory aktivity CYP3A4 zvyšují metabolismus erlotinibu a významně snižují koncentraci erlotinibu v plazmě. V klinické studii, kdy byl podáván erlotinib společně se silným induktorem CYP3A4 rifampicinem (600 mg perorálně jedenkrát denně po dobu 7 dnů), bylo zjištěno 69 % snížení mediánu AUC erlotinibu. Po současném podání rifampicinu a jednorázové dávky 450 mg Tarcevy činila průměrná expozice (AUC) vůči erlotinibu 57,5 % hodnoty naměřené po jednorázovém podání 150 mg Tarcevy bez současného podání rifampicinu. Je proto nutné se vyvarovat současného podání Tarcevy a induktorů CYP3A4. U nemocných, u kterých je nutná souběžná léčba Tarcevou a silnými induktory CYP3A4, jako je například rifampicin, je nutno zvážit zvýšení dávky Tarcevy na 300 mg při současném pečlivém sledování bezpečnosti (včetně sledování ledvinných a jaterních funkcí a elektrolytů v séru). V případě dobré tolerance po dobu delší než 2 týdny, může být zváženo zvýšení dávky na 450 mg při současném pečlivém sledování bezpečnosti. Ke snížení expozice erlotinibu může rovněž dojít s jinými induktory, např. s fenytoinem, karbamazepinem, s barbituráty nebo s přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*hypericum perforatum*). Při kombinování těchto účinných látek s erlotinibem je třeba postupovat se zvýšenou opatrností. Měla by být zvážena alternativní léčba bez použití silných induktorů aktivity CYP3A4.

#### Erlotinib a kumarinová antikoagulancia

U pacientů léčených přípravkem Tarceva byly hlášeny interakce s antikoagulancii odvozenými od kumarinu, včetně warfarinu, vedoucí ke zvýšení mezinárodního normalizovaného poměru (INR "International Normalized Ratio") a krvácivé příhody, které v některých případech vedly k úmrtí. U pacientů užívajících od kumarinu odvozená antikoagulancia by měly být pravidelně kontrolovány protrombinový čas a INR, zda nedošlo k jakýmkoli změnám v jejich hodnotách.

#### Erlotinib a statiny

Kombinace přípravku Tarceva se statiny může zvýšit možnost vzniku statinem indukované myopatie, včetně rabdomyolýzy, která byla pozorována vzácně.

### Erlotinib a kuřáci

Výsledky farmakokinetické interakční studie naznačují, že po podání Tarcevy dochází u kuřáků ve srovnání s nekuřáky k signifikantnímu snížení  $AUC_{inf}$  2,8x,  $C_{max}$  1,5x a plazmatické koncentrace erlotinibu za 24 hodin 9x (viz bod 5.2). Proto je třeba pacientům, kteří nadále kouří, doporučit přestat s kouřením co možná nejdříve před zahájením léčby přípravkem Tarceva, jinak dojde k poklesu plazmatické koncentrace. Klinický efekt snížené expozice dosud nebyl formálně zhodnocen, ale je pravděpodobné, že je klinicky významný.

### Erlotinib a inhibitory P-glykoproteinu

Erlotinib je substrátem pro P-glykoprotein, transportní protein přenášející účinné látky. Průnik účinných látek do mozku může být zvýšen při kombinaci s inhibitory P-glykoproteinu, např. s cyklosporinem nebo verapamilem. Význam této interakce na bezpečnost léku pro CNS nebyl dosud potvrzen. V těchto situacích je třeba postupovat se zvýšenou opatrností.

### Erlotinib a léčivé přípravky ovlivňující pH

Pro erlotinib je charakteristická snížená rozpustnost při pH vyšším než 5. Léčivé přípravky, které ovlivňují pH v horní části trávicího traktu, tedy mohou ovlivnit rozpustnost erlotinibu a tím jeho biologickou dostupnost. Současné podání erlotinibu s inhibitory protonové pumpy omeprazole vedlo ke snížení expozice [AUC] erlotinibu o 46 % a maximální koncentrace [ $C_{max}$ ] o 61 %. Nedošlo ke změně  $T_{max}$  nebo poločasů. Souběžné podávání Tarcevy s 300 mg ranitidinu, antagonisty H<sub>2</sub>-receptorů, snížilo expozici erlotinibu [AUC] o 33 % a maximální koncentraci [ $C_{max}$ ] o 54 %. Toto snížení expozice při současném podávání s takovými látkami pravděpodobně nelze kompenzovat zvýšením dávky Tarcevy. Pokud však byla Tarceva podávána střídavě 2 hodiny před nebo 10 hodin po ranitidinu v dávce 150 mg 2x denně, klesly expozice erlotinibu [AUC] jen o 15 % a maximální koncentrace [ $C_{max}$ ] jen o 17 %. Účinek antacid na absorpci erlotinibu není znám, může však dojít ke zhoršení absorpce a tím ke snížení plazmatických hladin. V souhrnu, neměla by se užívat kombinace erlotinibu s inhibitory protonové pumpy. Pokud je použití antacid během léčby Tarcevou považováno za nezbytné, antacida by se měla podávat nejméně 4 hodiny před nebo 2 hodiny po podání denní dávky Tarcevy. Pokud je uvažováno použití ranitidinu, měl by být podáván střídavě, tedy Tarcevu je nutno podat nejméně 2 hodiny před nebo 10 hodin po podání ranitidinu.

### Erlotinib a gemcitabin

Ve studii fáze Ib nebyl pozorován žádný signifikantní vliv gemcitabinu na farmakokinetiku erlotinibu ani signifikantní vliv erlotinibu na farmakokinetiku gemcitabinu.

### Erlotinib a karboplatina/paklitaxel

Erlotinib zvyšuje koncentraci platiny. V klinické studii vedlo současné podávání erlotinibu, karboplatiny a paklitaxelu ke zvýšení celkové  $AUC_{0-48}$  platiny o 10,6 %. Ačkoli je rozdíl statisticky významný, jeho velikost není považována za klinicky významnou. V klinické praxi se však mohou vyskytovat další faktory, které by mohly vést ke zvýšené expozici karboplatině, jako je například poškození ledvin. Nebyly pozorovány významné účinky karboplatiny a paklitaxelu na farmakokinetiku erlotinibu.

### Erlotinib a kapecitabin

Kapecitabin může zvýšit koncentraci erlotinibu. Pokud byl erlotinib podáván současně s kapecitabinem, došlo ke statisticky významnému zvýšení AUC erlotinibu a hraničnímu zvýšení  $C_{max}$  při porovnání s hodnotami zjištěnými v jiné studii při podávání samotného erlotinibu. Nebyly zaznamenány významné účinky erlotinibu na farmakokinetiku kapecitabinu.

### Erlotinib a proteazomové inhibitory

Na základě mechanismu účinku proteazomových inhibitorů, včetně bortezomibu, lze očekávat vliv na účinek EGFR inhibitorů, zahrnujících také erlotinib. Tento vliv je doložen na základě omezených klinických údajů a preklinických studií, které prokazují EGFR degradaci prostřednictvím proteazomu.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné adekvátní údaje týkající se použití erlotinibu u těhotných žen. Studie u zvířat neprokázaly teratogenitu nebo abnormální porody. Negativní vliv na těhotenství však nelze vyloučit, protože studie na potkanech a králíciích ukázaly zvýšenou letalitu embryí/plodů (viz bod 5.3). Pravděpodobná míra rizika u člověka není známa.

### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí být upozorněny, že při užívání přípravku nesmí dojít k otěhotnění. Během terapie a nejméně dva týdny po jejím ukončení je zapotřebí používat vhodné antikoncepční metody. V léčbě těhotných žen by mělo být pokračováno jen tehdy, jestliže možný prospěch z léčby pro matku převáží riziko pro plod.

### Kojení

Není známo, zda se erlotinib vylučuje do mateřského mléka. Kvůli možnému riziku pro kojence by ženám užívajícím přípravek Tarceva mělo být doporučeno během terapie nekojit.

### Fertilita

Studie u zvířat neprokázaly sníženou fertilitu. Negativní vliv na fertilitu však nelze vyloučit, protože studie na zvířatech ukázaly vliv na reprodukční parametry (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící vliv přípravku na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly dosud provedeny; užívání erlotinibu však není spojeno se zhoršením mentálních schopností.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Nemalobuněčný karcinom plic (přípravek Tarceva podáván samostatně):

V randomizované dvojitě zaslepené studii (BR.21; přípravek Tarceva podáván jako léčba druhé linie) byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (ADR) vyrážka (75 %) a průjem (54 %). Většina těchto nežádoucích účinků byla stupně závažnosti 1/2 bez nutnosti lékařské intervence. Vyrážka a průjem stupně 3/4 se vyskytly u 9 % resp. 6 % pacientů léčených přípravkem Tarceva a každý z těchto nežádoucích účinků byl příčinou přerušení léčby u 1 % nemocných. Snížení dávky kvůli vyrážce a průjmu bylo třeba provést u 6 % resp. 1 % pacientů. Ve studii BR.21 byl zjištěn medián časového období do výskytu vyrážky 8 dní a medián časového období do výskytu průjmu 12 dní.

Obecně se kožní změny projevují jako mírná až středně těžká erytematózní nebo papulopustulární vyrážka, která se může objevit nebo zhoršit v oblastech vystavených slunci. U pacientů vystavených slunci je možno doporučit ochranný oděv nebo použití krémů chránících před sluncem (např. s minerálními filtry).

Nežádoucí účinky, které se u pacientů léčených v klíčové studii BR.21 přípravkem Tarceva vyskytly častěji ( $\geq 3$  %) než ve skupině, jíž bylo podáváno placebo a jejichž výskyt byl zaznamenán nejméně u 10 % pacientů ve skupině léčené tímto přípravkem, jsou podle NCI-CTC ("National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria") shrnuty v Tabulce 1.

Následující termíny vyjadřují frekvenci výskytu nežádoucích účinků: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ) včetně ojedinělých hlášených případů.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Velmi časté nežádoucí účinky zaznamenané ve studii BR.21

Stupeň dle NCI-CTC Termín preferovaný MedDRA	Erlotinib N = 485			Placebo N = 242		
	Jakýkoli stupeň	3	4	Jakýkoli stupeň	3	4
Celkový počet pacientů s jakoukoli nežádoucí příhodou	99	40	22	96	36	22
<i>Infekce a infestace</i>						
Infekce*	24	4	0	15	2	0
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>						
Anorexie	52	8	1	38	5	<1
<i>Poruchy oka</i>						
Keratokonjunktivitida sicca	12	0	0	3	0	0
Konjunktivitida	12	<1	0	2	<1	0
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>						
Dyspnoe	41	17	11	35	15	11
Kašel	33	4	0	29	2	0
<i>Gastrointestinální poruchy</i>						
Průjem**	54	6	<1	18	<1	0
Nauzea	33	3	0	24	2	0
Zvracení	23	2	<1	19	2	0
Stomatitida	17	<1	0	3	0	0
Bolest břicha	11	2	<1	7	1	<1
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>						
Vyrážka***	75	8	<1	17	0	0
Svědění	13	<1	0	5	0	0
Suchost kůže	12	0	0	4	0	0
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>						
Únava	52	14	4	45	16	4

\* Závažné infekce (s neutropenií nebo bez neutropenie) zahrnovaly pneumonii, sepsi a celulitidu

\*\*Může vést k dehydrataci, hypokalémii a ledvinnému selhání.

\*\*\*Vyrážka zahrnovala akneformní dermatitidu

V další dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii fáze III BO18192 (SATURN) byl přípravek Tarceva podáván jako udržovací léčba po chemoterapii první linie. Do studie SATURN bylo zařazeno 889 pacientů s pokročilým rekurentním nebo metastazujícím nemalobuněčným plicním karcinomem následně po standardní chemoterapii první linie s platinou, přičemž v této studii nebyly zjištěny žádné nové signály týkající se bezpečnosti.

Nejčastějšími nežádoucími účinky pozorovanými u pacientů léčených ve studii BO18192 přípravkem Tarceva byly vyrážka (jakýkoli stupeň 49 %) a průjem (20 %). Tyto nežádoucí účinky většinou dosahovaly stupně 1/2 a byly zvládnutelné bez intervence. Vyrážka stupně 3 se vyskytla u 6 % pacientů, průjem stupně 3 u 2 % pacientů. Nebyly pozorovány vyrážka a průjem stupně 4. Vyrážka vedla k ukončení léčby přípravkem Tarceva u 1 % pacientů, průjem u <1 %. Modifikace dávky (přerušování léčby nebo snížení dávky) byly nutné u 8,3 % pacientů pro vyrážku a u 3 % pro průjem.

V otevřené randomizované studii fáze III ML 20650 provedené u 154 pacientů byla bezpečnost přípravku Tarceva v první linii léčby pacientů s NSCLC s aktivujícími mutacemi EGFR hodnocena u 75 pacientů; u těchto pacientů nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní signály.

Nejčastější nežádoucí účinky pozorované u pacientů léčených přípravkem Tarceva ve studii ML 20650 byly vyrážka (všechny stupně 80 %) a průjem (všechny stupně 57 %), většinou stupně závažnosti 1/2 a zvládnutelné bez intervence. Vyrážka stupně 3 se projevila u 9 % pacientů, průjem stupně 3 u 4 %. Nebyly pozorovány vyrážka a průjem stupně 4. Jak vyrážka, tak průjem vedly k ukončení léčby přípravkem Tarceva u 1 % pacientů. Modifikace dávkování (přerušování léčby nebo redukce) byla nutná pro vyrážku u 11 % a pro průjem u 7 % pacientů.

#### Zhoubný nádor pankreatu (přípravek Tarceva podáván současně s gemcitabinem):

Nejčastější nežádoucí účinky zjištěné v klíčové studii PA.3 u pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním pankreatu léčených přípravkem Tarceva 100 mg a gemcitabinem byly únava, vyrážka a průjem. V léčebné skupině, jíž byl podáván přípravek Tarceva a gemcitabin byly jak vyrážka, tak průjem stupně 3/4 hlášena u 5 % pacientů. Medián časového období do výskytu vyrážky a průjmu byl 10 resp. 15 dní. Výskyt vyrážky nebo průjmu vedl ke snížení dávky přípravku u 2 % pacientů a k přerušování léčby až u 1 % pacientů dostávajících přípravek Tarceva a gemcitabin.

Nežádoucí účinky, které se v rámci klíčové studie PA.3 vyskytly u pacientů léčených 100 mg přípravku Tarceva a gemcitabinem častěji ( $\geq 3\%$ ) než ve skupině, jíž bylo podáváno placebo a gemcitabin, a jejichž výskyt byl zaznamenán nejméně u 10 % pacientů ve skupině léčené 100 mg přípravku Tarceva a gemcitabinem, jsou s využitím kritérií NCI-CTC ("National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria") shrnuty v Tabulce 2.

Následující termíny vyjadřují frekvenci výskytu nežádoucích účinků: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ) včetně ojedinělých hlášených případů.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.



Tabulka 2: Velmi časté nežádoucí účinky zaznamenané ve studii PA.3 (kohorta pacientů léčených dávkou 100 mg)

Stupeň dle NCI-CTC	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
	Jakýkoli stupeň	3	4	Jakýkoli stupeň	3	4
<b>Termín preferovaný MedDRA</b>	%	%	%	%	%	%
Celkový počet pacientů udávajících jakoukoli nežádoucí příhodu	99	48	22	97	48	16
<i>Infekce a infestace</i>						
Infekce*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>						
Úbytek hmotnosti	39	2	0	29	<1	0
<i>Psychiatrické poruchy</i>						
Deprese	19	2	0	14	<1	0
<i>Poruchy nervového systému</i>						
Neuropatie	13	1	<1	10	<1	0
Bolest hlavy	15	<1	0	10	0	0
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>						
Kašel	16	0	0	11	0	0
<i>Gastrointestinální poruchy</i>						
Průjem**	48	5	<1	36	2	0
Stomatitida	22	<1	0	12	0	0
Dyspepsie	17	<1	0	13	<1	0
Flatulence	13	0	0	9	<1	0
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>						
Vyrážka***	69	5	0	30	1	0
Alopecie	14	0	0	11	0	0
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>						
Únava	73	14	2	70	13	2
Pyrexie	36	3	0	30	4	0
Třesavka	12	0	0	9	0	0

\* Závažné infekce (s neutropenií nebo bez neutropenie) zahrnovaly pneumonii, sepsi a celulitidu.

\*\*Může vést k dehydrataci, hypokalémii a ledvinnému selhání.

\*\*\*Vyrážka zahrnovala akneformní dermatitidu.

#### Další pozorování:

Vyhodnocení bezpečnosti přípravku Tarceva je založeno na datech od více než 1200 pacientů léčených nejméně jednou dávkou 150 mg přípravku Tarceva v monoterapii a více než 300 pacientů léčených přípravkem Tarceva v dávce 100 mg nebo 150 mg v kombinaci s gemcitabinem.

Následující nežádoucí účinky byly popsány jak u pacientů léčených přípravkem Tarceva podávaným samostatně, tak u pacientů, kterým byl podáván přípravek Tarceva současně s chemoterapií.

Velmi časté nežádoucí účinky ze studií BR 21 a PA 3 jsou shrnuty v Tabulkách 1 a 2, další nežádoucí účinky léčiva včetně nežádoucích účinků pozorovaných v jiných studiích jsou shrnuty v Tabulce 3.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3: Souhrn nežádoucích účinků dle kategorií frekvencí:

Třída orgánových systémů	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1000 až <1/100)	Vzácné (≥1/1000 až <1/10000)	Velmi vzácné (<1/10000)
Poruchy oka		-Keratitida -Konjunktivitida <sup>1</sup>	-Změny řas <sup>2</sup>		- Perforace rohovky - Ulcerace rohovky - Uveitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		-Epistaxe -Závažná intersticiální plicní nemoc <sup>3</sup>			
Gastrointestinální poruchy	-Průjem <sup>7</sup>	-Gastrointestinální krvácení <sup>4,7</sup>	-Perforace gastrointestinálního traktu <sup>7</sup>		
Poruchy jater a žlučových cest	- Abnormality funkčních jaterních testů <sup>5</sup>			- Jaterní selhání <sup>6</sup>	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		-Alopecie -Suchá kůže <sup>1</sup> -Paronychie -Folikulitida -Akné/ Akneiformní dermatitida -Kožní fisury	-Hirsutismus -Změny obočí -Lámavost a ztráta nehtů -Mírné kožní reakce jako hyperpigmentace	- Syndrom palmo-plantární erytrodys-estezie	-Stevens-Johnsonův syndrom/Toxická epidermální nekrolýza <sup>7</sup>
Poruchy ledvin a močových cest		- Nedostatečnost ledvin <sup>1</sup>	- Nefritida <sup>1</sup> - Proteinurie		

<sup>1</sup> V klinické studii PA.3.

<sup>2</sup> Včetně vrůstání řas, nadměrného růstu a zesílení řas.

<sup>3</sup> Včetně úmrtí pacientů léčených přípravkem Tarceva pro nemalobuněčný plicní karcinom nebo jiné pokročilé solidní nádory (viz bod 4.4). Vyšší výskyt byl pozorován u pacientů japonského původu (viz bod 4.4).

<sup>4</sup> V klinických studiích některé případy souvisely se souběžným podáním warfarinu a některé se souběžným podáním nesteroidních antiflogistik (viz bod 4.5).

<sup>5</sup> Včetně zvýšené alaninaminotransferázy [ALT], aspartátaminotransferázy [AST] a bilirubinu. Tyto změny byly velmi časté v klinické studii PA.3 a časté v klinické studii BR.21. Většinou byly mírného až středního stupně, přechodného charakteru nebo souvisely s jaterními metastázami.

<sup>6</sup> Včetně úmrtí. Přítěžujícími faktory byly preexistující jaterní onemocnění nebo souběžná hepatotoxická léčba (viz bod 4.4).

<sup>7</sup> Včetně úmrtí (viz bod 4.4).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

## 4.9 Předávkování

### Příznaky

Přípravek Tarceva je snášen při podávání v jednotlivých dávkách perorálně až do 1000 mg erlotinibu u zdravých jedinců a až do 1600 mg u pacientů s nádorovým onemocněním. Opakované podávání jednotlivých dávek 200 mg přípravku dvakrát denně bylo u zdravých jedinců po několika dnech tolerováno hůře. Podle údajů z těchto klinických studií se při dávkování vyšším než je doporučená dávka mohou vyskytnout vážné nežádoucí účinky, např. průjem, vyrážka a pravděpodobně též může dojít ke zvýšení aktivity jaterních aminotransferáz.

### Léčba

V případě podezření na předávkování je třeba přestat s podáváním přípravku Tarceva a zahájit symptomatickou léčbu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: protinádorová látka, inhibitor protein kinázy, ATC kód: L01XE03

### Mechanismus účinku

Erlotinib je inhibitor tyrozinkinázy receptoru pro epidermální růstový faktor / receptoru pro lidský epidermální růstový faktor typu 1 (EGFR, rovněž známý jako HER1. Erlotinib silně inhibuje intracelulární fosforylaci EGFR, který je exprimován na povrchu normálních i nádorových buněk. V neklinických modelech navozuje inhibice fosfotyrozinu EGFR zastavení vývoje buněk a/nebo jejich smrt.

Mutace genu EGFR může vést ke konstituční aktivaci anti-apoptotických a proliferčních signálních cest. Vysoká účinnost erlotinibu při blokádě EGFR signalizace u těchto nádorů s pozitivitou mutace EGFR je dána pevnou vazbou erlotinibu na vazebné místo ATP mutované kinázové domény EGFR. Vzhledem k blokádě sestupné signalizační dráhy je zastavena proliferace a je indukována smrt buněk prostřednictvím vlastní signální dráhy. Na modelu u myši s nádorem s vysokou expresí těchto aktivujících mutací EGFR je pozorována regrese nádoru.

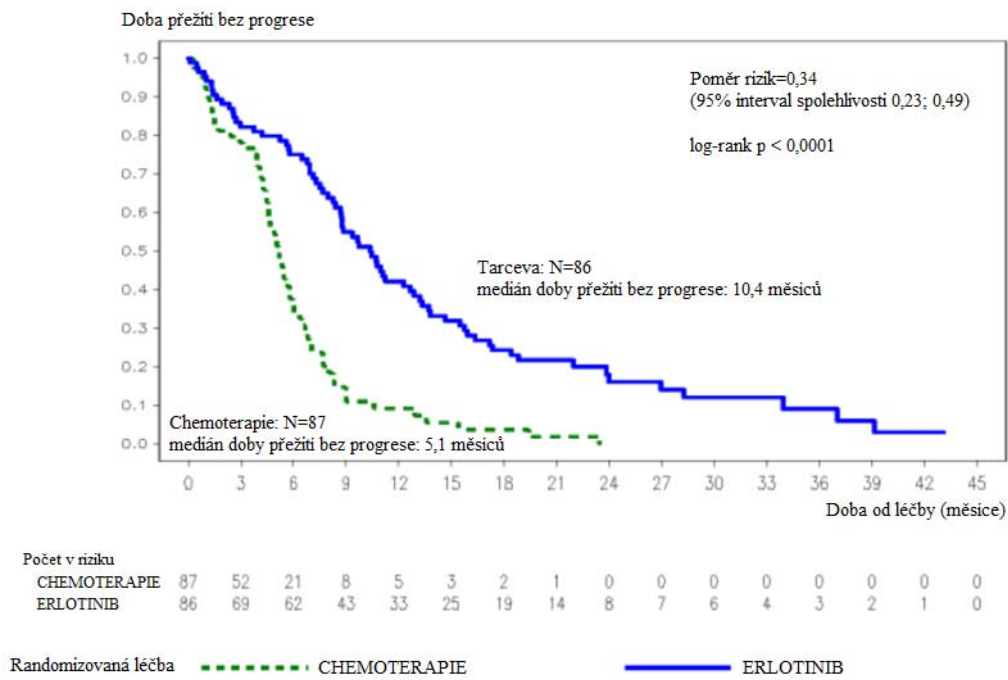
### Klinická účinnost

- Léčba první linie nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) u pacientů s aktivujícími mutacemi EGFR (přípravek Tarceva podáván samostatně):

Účinnost přípravku Tarceva v první linii léčby pacientů s NSCLC s aktivujícími mutacemi EGFR byla prokázána v randomizované otevřené studii fáze III (ML20650, EURTAC). Tato studie byla provedena u pacientů bílé rasy s metastazujícím nebo lokálně pokročilým NSCLC (stádium IIIB a IV), kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií nebo jakoukoli systémovou protinádorovou léčbou pro pokročilé onemocnění a u kterých byla přítomna mutace tyrosinkinázové domény genu EGFR (delece v exonu 19 nebo mutace v exonu 21). Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě přípravkem Tarceva 150 mg denně nebo k léčbě 4 cykly s chemoterapeutickým dubletem s platinou.

Primární cílový parametr účinnosti byla řešiteli stanovená doba přežití bez progresu. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 4.

Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka doby přežití bez progresce stanovená řešiteli v klinické studii ML20650 (EURTAC) (ukončení sběru údajů duben 2012)



**Tabulka 4: Výsledky účinnosti přípravku Tarceva versus chemoterapie v klinické studii ML20650 (EURTAC)**

		<b>Tarceva</b>	<b>Chemo- terapie</b>	<b>Poměr rizik (95% CI)</b>	<b>p-hodnota</b>
Předem plánovaná průběžná analýza (35 % dat nutných pro analýzu celkového přežití) (n=153)  Ukončení sběru údajů: duben 2010		n=77	n=76		
	Primární cílový parametr: Doba přežití bez progresse (medián v měsících)* Hodnoceno řešiteli **	9,4	5,2	0,42 [0,27; 0,64]	p<0,0001
	Nezávislé hodnocení **	10,4	5,4	0,47 [0,27; 0,78]	p=0,003
	Četnost objektivní odpovědi (CR/PR)	54,5%	10,5%		p<0,0001
Ukončení sběru údajů: duben 2010	Celkové přežití (měsíce)	22,9	18,8	0,80 [0,47; 1,37]	p=0,4170
Exploratorní analýza (40 % dat nutných pro analýzu celkového přežití) (n=173)  Ukončení sběru údajů: červen 2011		n=86	n=87		
	Doba přežití bez progresse (medián v měsících), Hodnoceno řešiteli	9,7	5,2	0,37 [0,27; 0,54]	p<0,0001
	Četnost objektivní odpovědi (CR/PR)	58,1%	14,9%		p<0,0001
	Celkové přežití (měsíce)	19,3	19,5	1,04 [0,65; 1,68]	p=0,8702
Aktualizo- vaná analýza (62 % dat nutných pro analýzu celkového přežití) (n=173)  Ukončení sběru údajů: duben 2012		n=86	n=87		
	Doba přežití bez progresse (medián v měsících)	10,4	5,1	0,34 [0,23; 0,49]	p<0,0001
	Celkové přežití *** (měsíce)	22,9	20,8	0,93 [0,64; 1,36]	p=0,7149

CR=úplná odpověď; PR=částečná odpověď

\* Bylo pozorováno 58% snížení rizika progresse nemoci nebo úmrtí

\*\* Celková shoda mezi hodnocením doby přežití bez progresse řešiteli a při nezávislém hodnocení byla 70%

\*\*\* V rameni s chemoterapií byla zaznamenána vysoká četnost překřížení, když 82 % pacientů mělo následnou léčbu inhibitorem tyrosinkinázy EGFR, přičemž všichni kromě dvou pacientů měli následnou léčbu přípravkem Tarceva.

**- Udržovací léčba NSCLC po chemoterapii první linie (přípravek Tarceva podáván samostatně):**

Účinnost a bezpečnost přípravku Tarceva v udržovací léčbě po chemoterapii první linie u pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem byly prokázány v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii (BO18192, SATURN). Do této studie bylo zařazeno 889 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným plicním karcinomem, který neprogredoval po 4 cyklech chemoterapie s platinovým dubletem. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě přípravkem Tarceva 150 mg nebo k podávání placebo perorálně jednou denně až do progresse nemoci. Primárním cílovým parametrem studie bylo přežití bez progresse (PFS) u všech pacientů a u pacientů s

nádory s imunohistochemickou (IHC) pozitivitou EGFR. Vstupní demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění byly mezi oběma léčebnými rameny dobře vyváženy. Do studie nebyli zařazeni pacienti se stavem výkonnosti (PS) >1 dle ECOG nebo s významnou jaterní či ledvinnou komorbiditou.

- *Výsledky – populace všech zařazených pacientů (intent-to-treat, „ITT“):*

Primární analýza doby přežití bez progresu u všech pacientů (n=889) ukázala, že poměr rizik (HR) přežití bez progresu byl při srovnání skupiny s přípravkem Tarceva oproti skupině s placebem 0,71 (95% interval spolehlivosti: 0,62 až 0,82; p<0,0001). Průměrná doba přežití byla 22,4 týdne ve skupině s přípravkem Tarceva oproti 16,0 týdne ve skupině s placebem. Výsledky přežití bez progresu byly potvrzeny při nezávislém hodnocení snímků. Data o kvalitě života neukazují na negativní vliv erlotinibu ve srovnání s placebem.

U koprímárně hodnocené populace pacientů s nádory IHC pozitivitou EGFR (n= 621) byl poměr rizik přežití bez progresu 0,69 (95% interval spolehlivosti: 0,58 až 0,82; p<0,0001). Střední doba přežití bez progresu byla 22,8 týdne ve skupině s přípravkem Tarceva (rozmezí 0,1 až 78,9 týdne) ve srovnání se 16,2 týdne ve skupině s placebem (rozmezí 0,1 až 88,1 týdne). Procento pacientů bez progresu po 6 měsících bylo v rameni s Tarcevou 27 % a v rameni s placebem 16 %.

Druhotným cílovým parametrem bylo celkové přežití. Poměr rizik byl 0,81 (95% interval spolehlivosti: 0,70 až 0,95; p=0,0088). Medián doby celkového přežití byl 12,0 měsíců v rameni s Tarcevou oproti 11,0 měsícům v rameni s placebem.

Největší přínos byl zaznamenán u pacientů s aktivujícími mutacemi EGFR (n=49, poměr rizik přežití bez progresu 0,10, 95% interval spolehlivosti: 0,04 až 0,25; p<0,0001). U pacientů s nádory s „divokým“ typem EGFR (n=388) byl poměr rizik přežití bez progresu 0,78 (95% interval spolehlivosti: 0,63 až 0,96; p=0,0185) a poměr rizik celkového přežití byl 0,77 (95% interval spolehlivosti: 0,61 až 0,97; p=0,0243).

*Pacienti se stabilizací onemocnění po chemoterapii:*

U pacientů se stabilizací onemocnění po chemoterapii (n=487) byl poměr rizik přežití bez progresu 0,68 (95% interval spolehlivosti: 0,56 až 0,83; p<0,0001, medián 12,1 týdne ve skupině s přípravkem Tarceva a 11,3 týdne ve skupině s placebem) a poměr rizik celkového přežití 0,72 (95% interval spolehlivosti: 0,59 až 0,89; p=0,0019, medián 11,9 měsíce ve skupině s přípravkem Tarceva a 9,6 měsíce ve skupině s placebem).

Vliv na celkové přežití byl hodnocen v různých podskupinách pacientů se stabilizací onemocnění léčených přípravkem Tarceva. Nebyl pozorován kvalitativní rozdíl mezi pacienty s dlaždicobuněčným karcinomem (poměr rizik 0,67, 95% interval spolehlivosti: 0,48 až 0,92) a nedlaždicobuněčným karcinomem (poměr rizik 0,76, 95% interval spolehlivosti: 0,59 až 1,00) a mezi pacienty s aktivujícími mutacemi EGFR (poměr rizik 0,48, 95% interval spolehlivosti: 0,14 až 1,62) a pacienty bez aktivujících mutací EGFR (poměr rizik 0,65, 95% interval spolehlivosti: 0,48 až 0,87).

- Léčba NSCLC po selhání nejméně jednoho předchozího režimu chemoterapie (přípravek Tarceva podáván samostatně):

Účinnost a bezpečnost přípravku Tarceva jako léčby druhé/třetí linie byla stanovena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii (BR.21) u 731 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic po selhání alespoň jednoho režimu chemoterapie. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 do skupiny, jíž byl perorálně podáván přípravek Tarceva v dávce 150 mg jednou denně a do skupiny, jíž bylo podáváno placebo. Výstupy studie zahrnovaly: celkovou dobu přežití, dobu přežití bez známek progresu choroby (PFS), celkovou četnost odpovědí, délku trvání odpovědi, čas do zhoršení příznaků spojených s nádorem plic (kašel, dyspnoe a bolest) a bezpečnost. Primárním koncovým výstupem studie byla doba přežití.

Demografické charakteristiky mezi oběma léčebnými skupinami byly dobře vyvážené. Přibližně dvě třetiny pacientů byli muži, přibližně jedna třetina pacientů měla výchozí status stupně 2 dle ECOG a

9 % mělo výchozí status stupně 3. Ve skupinách léčených přípravkem Tarceva a placebem bylo 93 % resp. 92 % všech pacientů v předchozí době léčeno platinou a 36 % resp. 37 % všech pacientů prodělalo předchozí terapii taxanem.

Dosažený poměr rizik (HR) úmrtí ve skupině léčené přípravkem Tarceva ve vztahu ke skupině, jíž bylo podáváno placebo, byl 0,73 (95% interval spolehlivosti: 0,60 až 0,87) ( $p=0,001$ ). Procentuální zastoupení pacientů s dobou přežití 12 měsíců bylo 31,2 % ve skupině léčené přípravkem Tarceva resp. 21,5 % ve skupině, jíž bylo podáváno placebo. Medián celkové doby přežití ve skupině léčené přípravkem Tarceva byl 6,7 měsíce (95% interval spolehlivosti: 5,5 až 7,8 měsíce) při srovnání se 4,7 měsíce (95% interval spolehlivosti: 4,1 až 6,3 měsíce) ve skupině, jíž bylo podáváno placebo.

U různých podskupin pacientů byl zkoumán účinek přípravku na celkové přežití. Účinek přípravku Tarceva na celkové přežití byl obdobný u pacientů, kteří měli výchozí status stupně 2-3 (dle ECOG) (HR = 0,77, 95% interval spolehlivosti: 0,6-1,0) nebo 0-1 (HR = 0,73, 95% interval spolehlivosti: 0,6-0,9), u mužů (HR = 0,76, 95% interval spolehlivosti: 0,6-0,9) i žen (HR = 0,80, 95% interval spolehlivosti: 0,6-1,1), u pacientů mladších 65 let (HR = 0,75, 95% interval spolehlivosti: 0,6-0,9) nebo starších pacientů (HR = 0,79, 95% interval spolehlivosti: 0,6-1,0), u pacientů s jedním předchozím léčebným režimem (HR = 0,76, 95% interval spolehlivosti: 0,6-1,0) nebo více než jedním předchozím léčebným režimem (HR = 0,75, 95% interval spolehlivosti: 0,6-1,0), u populace kavkazského typu (HR = 0,79, 95% interval spolehlivosti: 0,6-1,0) nebo asijského typu (HR = 0,61, 95% interval spolehlivosti: 0,4-1,0), u pacientů s adenokarcinomem (HR = 0,71, 95% interval spolehlivosti: 0,6-0,9) nebo spinocelulárním karcinomem (HR = 0,67, 95% interval spolehlivosti: 0,5-0,9), ne však u pacientů s jinými histologickými nálezy (HR 1,04, 95% interval spolehlivosti: 0,7-1,5), pacientů ve stádiu choroby IV při stanovení diagnózy (HR = 0,92, 95% interval spolehlivosti: 0,7-1,2) nebo ve stádiu nižším než stádium IV (HR = 0,65, 95% interval spolehlivosti: 0,5-0,8). U pacientů, kteří nikdy nekouřili, byla léčba erlotinibem mnohem přínosnější (přežití HR = 0,42, 95% interval spolehlivosti: 0,28-0,64) v porovnání s kuřáky nebo s pacienty, kteří již kouřit přestali (HR = 0,87, 95% interval spolehlivosti: 0,71-1,05).

Ze 45 % pacientů se známou expresí EGFR byly hodnoty poměru rizik 0,68 (95% interval spolehlivosti: 0,49-0,94) u pacientů s nádory s EGFR-pozitivitou a 0,93 (95% interval spolehlivosti: 0,63-1,36) u pacientů s nádory s EGFR-negativitou (určeno imunohistochemicky použitím soupravy pharmDx ke stanovení EGFR, přičemž vzorek byl považován za EGFR negativní při označení méně než 10 % nádorových buněk). U zbývajících 55 % pacientů, u kterých nebyla exprese EGFR známa, byla hodnota poměru rizik 0,77 (95% interval spolehlivosti: 0,61-0,98).

Medián doby bez známek progresu onemocnění (PFS) ve skupině léčené přípravkem Tarceva byl 9,7 týdne (95% interval spolehlivosti: 9,4 až 12,4 týdne) ve srovnání s 8 týdny ve skupině, jíž bylo podáváno placebo (95% interval spolehlivosti: 7,9 až 8,1 týdne).

Objektivní odpověď na léčbu podle kritérií RECIST byla ve skupině léčené přípravkem Tarceva 8,9 % (95% interval spolehlivosti: 6,4 až 12,0).

Prvních 330 pacientů bylo hodnoceno centrálně (léčebná odpověď 6,2 %), 401 pacientů bylo hodnoceno zkoušejícími (léčebná odpověď 11,2 %).

Medián doby trvání odpovědi byl 34,3 týdne, v rozmezí hodnot od 9,7 týdne do 57,6 týdne a vyšších. Podíl pacientů, u nichž byla nastolena kompletní léčebná odpověď, částečná léčebná odpověď nebo stabilizace choroby, byl ve skupině léčené přípravkem Tarceva 44,0 % resp. 27,5 % ve skupině s placebem ( $p=0,004$ ).

Prospěšný vliv léčby přípravkem Tarceva na dobu přežití byl rovněž pozorován u pacientů, u nichž nebylo dosaženo objektivní odpovědi na nádor (dle kritérií RECIST). Tuto skutečnost dokládá poměr rizik úmrtí 0,82 (95% interval spolehlivosti: 0,68 až 0,99) dosažený u pacientů, kde nejlepší odpověď byla stabilní fáze choroby nebo progresu onemocnění.

Podávání přípravku Tarceva vedlo ke zlepšení příznaků ve smyslu signifikantně prodloužené doby do zhoršení kašle, dyspnoe a bolesti oproti placebu.

- Zhoubný nádor pankreatu (ve studii PA.3 byl přípravek Tarceva podáván současně s gemcitabinem):

Účinnost a bezpečnost přípravku Tarceva v kombinaci s gemcitabinem jako léčby první linie byla stanovena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii u pacientů s lokálně pokročilým, neresekovatelným nebo metastazujícím nádorem pankreatu. Pacienti byli randomizováni k podávání přípravku Tarceva nebo placebo v kontinuálním režimu se souběžným intravenózním podáváním gemcitabinu (1000 mg/m<sup>2</sup>, cyklus 1 – v den 1, 8, 15, 22, 29, 36 a 43 osmítýdenního cyklu; cyklus 2 a následující cykly – ve dnech 1, 8 a 15 čtyřtýdenního cyklu [schválené dávkování a harmonogram pro zhoubný nádor pankreatu viz SPC pro gemcitabin]). Přípravek Tarceva nebo placebo byly podávány perorálně jednou denně, dokud nedošlo k progresi onemocnění nebo k nepřijatelným projevům toxicity. Primárním cílovým parametrem studie byla doba přežití.

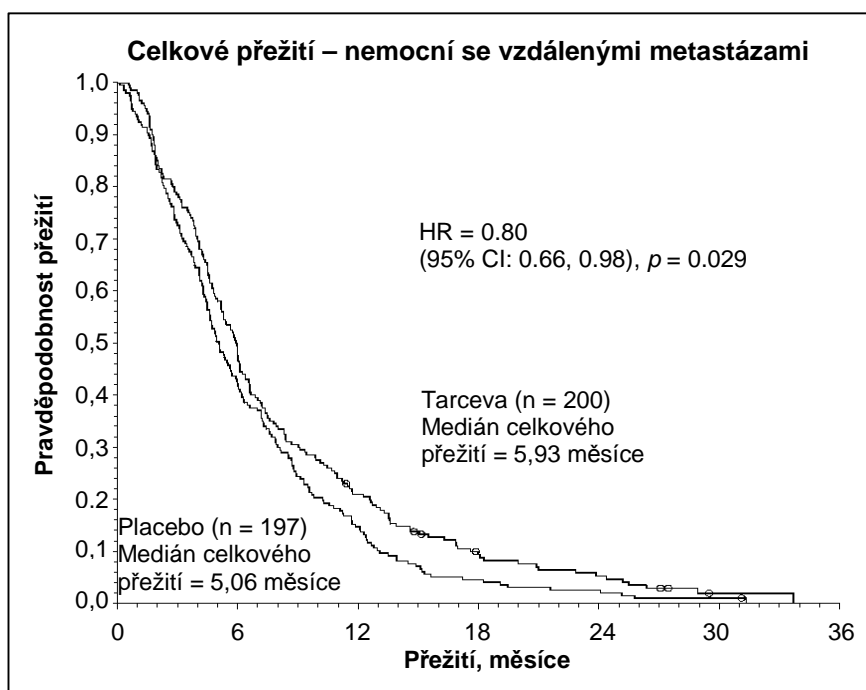
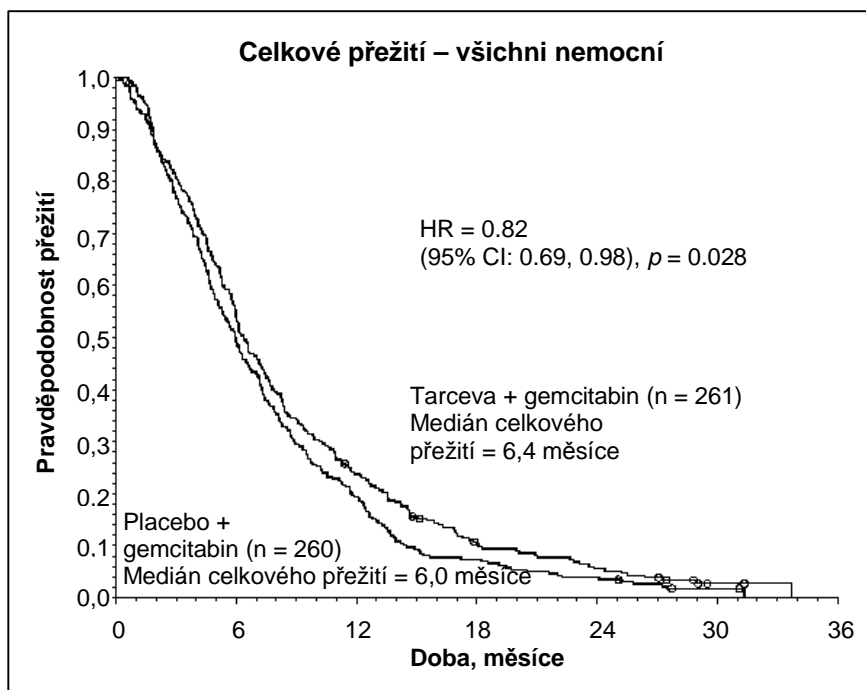
Pacienti dvou srovnávaných skupin, dostávající 100 mg přípravku Tarceva a gemcitabin nebo placebo a gemcitabin, vykazovali obdobné výchozí demografické vlastnosti a charakteristiku onemocnění, s výjimkou mírně vyššího zastoupení žen ve skupině léčené přípravkem Tarceva a gemcitabinem oproti skupině, již bylo podáváno placebo a gemcitabin:

Vstupní charakteristiky	Tarceva	Placebo
Ženy	51 %	44 %
Stav tělesné výkonnosti (ECOG PS) = 0	31 %	32 %
Stav tělesné výkonnosti (ECOG PS) = 1	51 %	51 %
Stav tělesné výkonnosti (ECOG PS) = 2	17 %	17 %
Metastatické onemocnění	77 %	76 %

Přežití bylo hodnoceno u všech registrovaných nemocných („intent-to-treat“ analýza) na základě údajů získaných během následného sledování. Výsledky jsou uvedeny v tabulce (výsledky skupiny s metastatickým onemocněním a s lokálně pokročilým onemocněním jsou odvozeny z analýzy podskupin).

Proměnná	Tarceva (měsíce)	Placebo (měsíce)	Rozdíl (měsíce)	Interval spolehlivosti rozdílu	HR	Interval spolehlivosti HR	P
Celková populace							
Střední doba celkového přežití	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Průměrná doba celkového přežití	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Nemocní s metastatickým onemocněním							
Střední doba celkového přežití	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Průměrná doba celkového přežití	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Nemocní s lokálně pokročilým onemocněním							
Střední doba celkového přežití	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Průměrná doba celkového přežití	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			





Retrospektivní analýza ukazuje, že nemocným s příznivým klinickým stavem při vstupu do studie (nízká intenzita bolesti, dobrá kvalita života a dobrá tělesná kondice) může být léčba přípravkem Tarceva více prospěšná. Pro prospěšnost léčby je většinou určujícím faktorem nízké skóre intenzity bolesti.

Retrospektivní analýza ukazuje, že pacienti, kterým je podávána Tarceva a u kterých se objevila vyrážka, měli delší dobu celkového přežití než nemocní bez projevů kožní vyrážky (střední doba celkového přežití 7,2 měsíce versus 5 měsíců, poměr rizik úmrtí 0,61). U 90 % pacientů došlo k výskytu vyrážky během prvních 44 dnů léčby přípravkem Tarceva, střední doba do výskytu vyrážky byla 10 dní.

## Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Tarceva u všech podskupin pediatrické populace v indikaci nemalobuněčný karcinom plic a zhoubný nádor pankreatu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

**Absorpce:** Po perorálním podání jsou maximální hladiny erlotinibu v plazmě dosahovány přibližně po 4 hodinách od užití. Ve studii prováděné u zdravých dobrovolníků byl získán odhad absolutní biologické dostupnosti 59 %. Po perorálním podání dávky může být expozice zvýšena požitím jídla.

**Distribuce:** Erlotinib má zdánlivý průměrný distribuční objem 232 l a je distribuován do lidských nádorových tkání. Ve studii u 4 pacientů (3 pacienti s diagnózou nemalobuněčného karcinomu plic [NSCLC] a jeden pacient s nádorem hrtanu), kterým bylo perorálně podáváno 150 mg přípravku Tarceva jednou denně, byla ve vzorcích nádorové tkáně chirurgicky vyjmuté 9. den léčby nalezena koncentrace erlotinibu v průměru 1185 ng/g tkáně. Tento údaj odpovídá celkovému průměru 63 % (rozmezí 5-161 %) maximální koncentrace v plazmě pozorované ve stabilním stavu. Primární aktivní metabolity se v nádoru vyskytovaly v průměrných koncentracích 160 ng/g tkáně, což odpovídá celkovému průměru 113 % (rozmezí 88-130 %) maximální koncentrace v plazmě pozorované ve stabilním stavu. Vazba na plazmatické proteiny je přibližně 95 %. Erlotinib se váže na sérový albumin a alfa-1 kyselý glykoprotein (AAG).

**Biotransformace:** Erlotinib je u lidí metabolizován v játrech pomocí jaterních cytochromů, zejména CYP3A4 a v menší míře také CYP1A2. Mimojaterní metabolismus CYP3A4 ve střevu, CYP1A1 v plicích a 1B1 v nádorové tkáni se potenciálně podílí na metabolické clearance erlotinibu.

Byly identifikovány tři hlavní metabolické dráhy: 1) O-demetylace postranního řetězce nebo obou řetězců následovaná oxidací na karboxylové kyseliny; 2) oxidace acetylenové části molekuly následovaná hydrolýzou na aryl karboxylové kyseliny a 3) aromatická hydroxylace na fenylu a acetylenové části molekuly. V neklinických stanoveních *in vitro* a na modelech nádorů *in vivo* bylo prokázáno, že primární metabolity erlotinibu OSI-420 a OSI-413 vznikající O-demetylací na postranních řetězcích mají potenci srovnatelnou s erlotinibem. Jsou přítomné v plazmě v koncentraci odpovídající <10 % erlotinibu a mají podobnou farmakokinetiku jako erlotinib.

**Eliminace:** Erlotinib je vylučován ve formě metabolitů ve stolici (>90 %), přičemž v ledvinách se z perorálně podané dávky eliminuje pouze malé množství (přibližně 9 %). Méně než 2 % perorálně podané dávky je vyloučeno ve formě původní látky. Farmakokinetické populační analýzy, které byly prováděny u 591 pacientů léčených přípravkem Tarceva, ukázaly průměrnou zdánlivou clearance 4,47 l/hod a medián poločasu eliminace 36,2 hodiny. Proto je možno očekávat dosažení stabilní plazmatické koncentrace přibližně po 7 až 8 dnech.

### Farmakokinetika ve vybraných populacích:

Na základě populačních farmakokinetických analýz nebyl zaznamenán žádný klinický statisticky významný vztah mezi předpokládanou zdánlivou clearance a věkem, hmotností, pohlavím a etnickou příslušností pacienta. Faktory, které korelovaly s farmakokinetikou erlotinibu, byly: celková koncentrace bilirubinu v séru pacienta, AAG a kouření v současné době. Zvýšené koncentrace bilirubinu v séru a koncentrace AAG byly spojeny s nižší rychlostí clearance erlotinibu. Klinický význam těchto rozdílů je nejasný. U kuřáků však byla vyšší clearance erlotinibu. Tato skutečnost byla potvrzena ve farmakokinetické studii srovnávající zdravé nekuřáky a zdravé kuřáky cigaret, kterým byla perorálně podána jednorázová dávka 150 mg erlotinibu. Hodnota geometrického průměru  $C_{max}$  byla 1056 ng/ml u nekuřáků a 689 ng/ml u kuřáků, což je u kuřáků průměrně 65,2 % hodnoty nalezené u nekuřáků (95% interval spolehlivosti: 44,3 až 95,9,  $p = 0,031$ ). Geometrický průměr  $AUC_{0-inf}$  byl 18726 ng•h/ml u nekuřáků a 6718 ng•h/ml u kuřáků, tedy průměrně 35,9 % hodnoty u nekuřáků (95% interval spolehlivosti: 23,7 až 54,3,  $p < 0,0001$ ). Geometrický průměr  $C_{24h}$  byl 288 ng/ml u nekuřáků a 34,8 ng/ml u kuřáků, což je 12,1 %, hodnoty u nekuřáků (95% interval spolehlivosti: 4,82 až 30,2,  $p = 0,0001$ ).

V klíčové studii fáze III byla minimální plazmatická koncentrace erlotinibu v ustáleném stavu, které bylo dosaženo u stávajících kuřáků 0,65 µg/ml (n=16), což bylo přibližně 2x méně než u bývalých kuřáků či nemocných, kteří nikdy nekouřili (1,28 µg/ml, n=108). Tento účinek byl doprovázen 24% zvýšením zjevné plazmatické clearance erlotinibu. Ve studii fáze I s eskalací dávky u nemocných s nemalobuněčným plicním karcinomem (NSCLC), kteří byli stávajícími kuřáky, ukázaly farmakokinetické analýzy v ustáleném stavu proporcionální vzestup expozice erlotinibu pokud byla dávka Tarcevy zvýšena ze 150 mg na maximální tolerovanou dávku 300 mg. Minimální plazmatická koncentrace v ustáleném stavu dosáhla u kuřáků při dávce 300 mg hodnoty 1,22 µg/ml (n=17).

Na základě výsledků těchto farmakokinetických studií je třeba doporučit kuřákům přestat s kouřením v době léčby přípravkem Tarceva, jinak může dojít ke snížení plazmatických hladin přípravku.

Na základě populačních farmakokinetických analýz se zdá, že v přítomnosti opioidů se expozice erlotinibu zvyšuje přibližně o 11 %.

Druhá studie populační farmakokinetiky byla provedena s využitím údajů o léčbě erlotinibem u 204 pacientů se zhoubným nádorem pankreatu, kterým byl podáván erlotinib a gemcitabin. Tato analýza ukázala, že proměnné ovlivňující clearance erlotinibu ve studii u pacientů se zhoubným nádorem pankreatu byly velmi podobné proměnným v předchozí farmakokinetické analýze jednotlivého léčiva. Nebyly identifikovány žádné nové účinky těchto proměnných. Současné podávání gemcitabinu nemělo na plazmatickou clearance erlotinibu žádný vliv.

Pediatrická populace: U pediatrických pacientů nebyly dosud provedeny žádné specifické studie.

Starší pacienti: U starších pacientů nebyly dosud provedeny žádné specifické studie.

Porucha funkce jater: Erlotinib je primárně zpracováván v játrech. U nemocných se solidními nádory a střední poruchou funkce jater (skóre Child-Pugh 7-9) dosáhly geometrický průměr  $AUC_{0-t}$  erlotinibu 27 000 ng\*h/ml a  $C_{max}$  805 ng/ml ve srovnání s 29 300 ng\*h/ml a 1 090 ng/ml u nemocných s přiměřenou funkcí jater, včetně nemocných s primárním jaterním nádorem nebo jaterními metastázami. Ačkoli hodnota  $C_{max}$  byla u nemocných se střední poruchou funkce jater statisticky významně nižší, není tento rozdíl považován za klinicky významný. Nejsou k dispozici údaje týkající se vlivu těžké jaterní dysfunkce na farmakokinetiku erlotinibu. Farmakokinetické populační analýzy prokázaly spojitost mezi zvýšenou koncentrací celkového bilirubinu v séru a nižší rychlostí clearance erlotinibu.

Porucha funkce ledvin: Erlotinib a jeho metabolity nejsou signifikantně vylučovány ledvinami, do moči se vyloučí méně než 9 % jednotlivé dávky. Ve farmakokinetických populačních analýzách nebyl pozorován žádný statisticky významný vztah mezi clearance erlotinibu a clearance kreatininu, ale nejsou dostupná data pro pacienty s clearance kreatininu menší než 15 ml/min.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Účinky chronického podávání pozorované u nejméně jednoho živočišného druhu nebo alespoň v jedné studii zahrnovaly: poškození rohovky (atrofie, ulcerace), kůže (degenerace a zánět folikulů, zčervenání a alopecie), vaječníků (atrofie), jater (jaterní nekróza), ledvin (papilární nekróza a tubulární dilatace) a gastrointestinálního traktu (prodloužená doba vyprázdnění žaludku a průjem). Parametry červených krvinek byly sníženy a počet bílých krvinek, především neutrofilů, se zvýšil. V souvislosti s léčbou se projevilo zvýšení ALT, AST a bilirubinu. Tyto nálezy byly zaznamenány při nižších než klinicky významných expozicích.

Vzhledem k mechanismu účinku má erlotinib teratogenní potenciál. Údaje získané v reprodukčních toxikologických testech prováděných u potkanů a králíků při podávání dávek blízkých se maximu tolerovaných dávek a/nebo dávce toxické pro matku potvrdily jeho reprodukční (embryotoxicita u potkanů, resorpce embrya a toxicita pro plod u králíků) a vývojovou (omezení růstu potomstva a

přežívání u potkanů) toxicitu, avšak bez teratogenních účinků a bez ovlivnění fertility. Tyto nálezy byly zaznamenány při klinicky relevantních expozicích.

Erlotinib byl konvenčními testy ve studiích genotoxicity vyhodnocen jako negativní. Dvouleté studie kancerogenity provedené s erlotinibem na potkanech a myších byly negativní až do expozicí vyšších, než je léčebná expozice u člověka (expozice až 2-krát, respektive 10-krát vyšší dle  $C_{\max}$  a/nebo AUC).

U potkanů byla po UV iradiaci pozorována mírná fototoxická kožní reakce.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

*Jádro tablety:*

Monohydrát laktosy

Mikrokrytalická celulóza (E460)

Sodná sůl karboxymetylškrobu typu A

Natrium -lauryl-sulfát

Magnesium stearát (E470 b)

*Potahová vrstva tablety:*

Hydroxypropylcelulóza (E463)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol

Hypromelosa (E464)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistr z PVC potažený hliníkovou fólií, který obsahuje 30 tablet.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Velká Británie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/05/311/002

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 19. září 2005  
Datum posledního prodloužení registrace: 19. září 2010

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tarceva 150 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 150 mg erlotinibum (ve formě erlotinibi hydrochloridum).

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 103,82 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Okrouhlé bikonvexní tablety bílé až nažloutlé barvy s vyraženým nápisem 'T 150' na jedné straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC):

Přípravek Tarceva je indikován v první linii léčby pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivujícími mutacemi EGFR.

Přípravek Tarceva je indikován rovněž v monoterapii k udržovací léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC se stabilizací nemoci po 4 cyklech standardní chemoterapie první linie s platinou.

Přípravek Tarceva je indikován rovněž k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC v případě, že alespoň jednou došlo k selhání předchozí chemoterapeutické léčby.

Při předepisování přípravku Tarceva by měly být brány v úvahu faktory spojené s prodloužením doby přežití.

U pacientů s nádory s IHC (imunohistochemickou) negativitou receptoru pro epidermální růstový faktor (Epidermal Growth Factor Receptor – EGFR) nebyl prokázán pozitivní efekt léčby na dobu přežití ani jiný klinicky významný účinek léčby (viz bod 5.1).

Karcinom pankreatu:

Přípravek Tarceva v kombinaci s gemcitabinem je indikován u pacientů s metastazujícím nádorem pankreatu.

Při předepisování přípravku Tarceva je nutno vzít v úvahu faktory související s delším přežitím (viz body 4.2 a 5.1).

Výhoda delšího přežití nebyla prokázána u nemocných s lokálně pokročilým onemocněním.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Tarceva má probíhat pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s používáním protinádorových terapií.

#### Pacienti s nemalobuněčným karcinomem plic:

Před zahájením léčby přípravkem Tarceva u pacientů s pokročilým nebo metastazujícím NSCLC dosud neléčených chemoterapií má být provedeno testování mutací EGFR.

Doporučená denní dávka přípravku Tarceva je 150 mg užitá nejméně jednu hodinu před nebo dvě hodiny po jídle.

#### Pacienti s karcinomem pankreatu:

Doporučená denní dávka přípravku Tarceva je 100 mg užitá nejméně jednu hodinu před nebo dvě hodiny po jídle, v kombinaci s gemcitabinem (viz Souhrn údajů o přípravku gemcitabin v indikaci u karcinomu pankreatu).

U nemocných, u kterých se během prvních 4 – 8 týdnů léčby neobjeví kožní vyrážka, je nutno znovu zvážit další léčbu přípravkem Tarceva (viz bod 5.1).

Pokud je nutné snížit dávkování, dávka by měla být snižována postupně po 50 mg (viz bod 4.4).

Přípravek Tarceva se dodává v silách 25 mg, 100 mg a 150 mg.

Při současném užívání substrátů a modulátorů CYP3A4 může být zapotřebí upravit dávkování (viz bod 4.5).

Pacienti s poruchou funkce jater: Erlotinib je metabolicky eliminován v játrech a vylučován do žluči. Přestože expozice erlotinibu byla u nemocných se střední poruchou funkce jater (skóre Child-Pugh 7-9) podobná jako u nemocných s přiměřenou funkcí jater, je nutná při podávání Tarcevy nemocným s poruchou jater zvýšená opatrnost. V případě výskytu těžkých nežádoucích účinků je nutno zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby Tarcevou. Bezpečnost a účinnost erlotinibu nebyla u pacientů s těžkou jaterní dysfunkcí (AST/SGOT a ALT/SGPT > 5 x horní hranice normy) dosud studována. Podávání přípravku Tarceva pacientům s těžkou jaterní dysfunkcí se nedoporučuje (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin: Bezpečnost a účinnost erlotinibu u pacientů s poruchou funkce ledvin (koncentrace kreatininu v séru >1,5-násobek horní hranice normálních hodnot) nebyla dosud studována. Na základě údajů o farmakokinetice přípravku není u pacientů s lehkými nebo středně těžkými poruchami funkce ledvin nutné upravovat dávkování (viz bod 5.2). Užití přípravku Tarceva se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Pediatrická populace: Bezpečnost a účinnost erlotinibu u pacientů mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Přípravek Tarceva se nedoporučuje podávat pediatrickým pacientům.

Kuřáci: Ukázalo se, že kouření cigaret snižuje expozici erlotinibu o 50-60 %. Maximální tolerovaná dávka Tarcevy u nemocných s nemalobuněčným plicním karcinomem (NSCLC), kteří v současné době kouří cigarety, byla 300 mg. Účinnost a dlouhodobá bezpečnost dávky vyšší než je doporučená úvodní dávka dosud nebyla u nemocných, kteří nadále kouří cigarety, stanovena (viz bod 4.5 a 5.2). Stávajícím kuřákům by proto mělo být doporučeno, aby přestali kouřit, protože plasmatické koncentrace erlotinibu jsou u kuřáků ve srovnání s nekuřáky redukovány.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na erlotinib nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Stanovení stavu mutace EGFR

Je důležité, aby při hodnocení stavu mutace EGFR u pacienta byla zvolena dobře validovaná a solidní metoda a byly tak vyloučeny falešně pozitivní nebo falešně negativní výsledky.

#### Kuřáci

Kuřákům je třeba doporučit přerušit kouření, protože u kuřáků jsou plasmatické koncentrace erlotinibu nižší než u nekuřáků. Toto snížení je pravděpodobně klinicky významné (viz bod 4.5).

### Intersticiální plicní nemoc

Případy intersticiální plicní nemoci (interstitial lung disease, ILD), včetně fatálních případů, byly ojediněle popsány u pacientů užívajících přípravky Tarceva k léčbě nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC), nádorů pankreatu nebo u jiných solidních nádorů. V prvotní studii BR.21 u NSCLC byla incidence intersticiální plicní nemoci (0,8 %) u skupiny léčené přípravkem Tarceva stejná jako u skupiny, jíž bylo podáváno placebo. Ve studii zhoubných nádorů pankreatu, kdy byl podáván gemcitabin, byla u skupiny léčené přípravkem Tarceva a gemcitabinem incidence příhod podobných intersticiální plicní nemoci 2,5 %, ve srovnání s 0,4 % u skupiny, které bylo podáváno placebo a gemcitabin. Celkově byla incidence u pacientů léčených přípravkem Tarceva ve všech studiích (včetně nekontrolovaných studií a studií se současně probíhající chemoterapií) rovna přibližně 0,6 % v porovnání s 0,2 % u pacientů dostávajících placebo. U pacientů s podezřením na příhody podobné intersticiální plicní nemoci byly hlášeny diagnózy zahrnující pneumonitidu, radiační pneumonitidu, hypersenzitivní pneumonitidu, intersticiální pneumonii, intersticiální plicní nemoc, obliterující bronchiolitidu, plicní fibrózu, syndrom akutní respirační tísně (ARDS), alveolitis a infiltraci plic. Příznaky se objevily po několika dnech až měsících po zahájení léčby přípravkem Tarceva. Časté byly doprovodné faktory přispívající ke zhoršení stavu onemocnění, jako současná nebo v předchozí době probíhající chemoterapie, předchozí radioterapie, parenchymální onemocnění plic existující v dřívější době, metastazující onemocnění plic nebo plicní infekce. Vyšší výskyt závažné intersticiální plicní nemoci (přibližně 5 % s úmrtností 1,5 %) je zaznamenána u pacientů japonského původu.

Pacienti, u nichž došlo k akutnímu výskytu nových a/nebo progresivních nevysvětlených plicních symptomů jako např. dyspnoe, kašel a horečka, by měla být terapie přípravkem Tarceva přerušena až do vyhodnocení diagnózy. Pacienti léčení současně erlotinibem a gemcitabinem by měli být pečlivě sledováni z důvodu možnosti rozvoje toxicity připomínající intersticiální plicní onemocnění. Pokud je diagnostikována intersticiální plicní nemoc, je třeba podávání přípravku Tarceva přerušit a zahájit potřebnou léčbu (viz bod 4.8).

### Průjem, dehydratace, elektrolytová nerovnováha a renální selhání

Přibližně u 50 % pacientů užívajících přípravky Tarceva se vyskytl průjem (včetně velmi vzácných případů, které končily úmrtím), který by ve středně těžké až těžké formě měl být léčen např. loperamidem. V některých případech může být nutné snížit dávkování. V klinických studiích se dávky snižovaly postupně v krocích po 50 mg. Snižování dávek v krocích po 25 mg nebylo zkoumáno. V případě těžkého nebo přetrvávajícího průjmu, nevolnosti, anorexie nebo zvracení spojeného s dehydratací, měla by být terapie přípravkem Tarceva přerušena a k léčbě dehydratace je třeba provést odpovídající měření (viz bod 4.8). Byly zaznamenány vzácné případy výskytu hypokalémie a renálního selhání (včetně fatálního). V některých případech se jednalo o následek těžké dehydratace při průjmu, zvracení a/nebo anorexii, jiné souvisely se souběžnou chemoterapií. V těžších nebo přetrvávajících případech průjmu, nebo v případech vedoucích k dehydrataci, zejména u pacientů s vyšším počtem rizikových faktorů (obzvláště konkomitantní chemoterapie a další medikace, symptomy nebo onemocnění, nebo jiné predispozice včetně pokročilého věku), by mělo být podávání přípravku Tarceva přerušeno, a měla by být přijata odpovídající opatření k intravenózní rehydrataci pacientů. Kromě toho by měly být u nemocných s rizikem dehydratace sledovány funkce ledvin a sérové elektrolyty včetně koncentrací draslíku.

### Hepatitida, jaterní selhání

Vzácně byly během podávání Tarcevy hlášeny případy jaterního selhání (včetně fatálního). Pritěžujícími faktory byly preexistující jaterní onemocnění nebo souběžná hepatotoxická léčba. U takových nemocných je proto nutné zvažovat pravidelné vyšetření jaterních testů. Při těžkých změnách jaterních funkcí je nutno přerušit podávání Tarcevy (viz bod 4.8). Podávání přípravku Tarceva pacientům s těžkou jaterní dysfunkcí se nedoporučuje.

### Perforace gastrointestinálního traktu

U pacientů, kterým je podávána Tarceva, je zvýšené riziko vzniku perforace gastrointestinálního traktu, která byla pozorována méně často (včetně několika případů, které končily úmrtím). Zvýšené riziko je u pacientů, kteří současně dostávají anti-angiogenní léčivé přípravky, kortikosteroidy, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky a/nebo chemoterapii s taxany, nebo kteří mají anamnézu



peptického vředu nebo divertikulózy. U pacientů, u kterých dojde k perforaci gastrointestinálního traktu, má být podávání Tarcevy trvale ukončeno (viz bod 4.8).

#### Bulózní a exfoliativní poruchy kůže

Byly hlášeny bulózní, puchýřnaté nebo exfoliativní kožní změny, včetně vzácných případů podezření na Stevens-Johnsonův syndrom / toxickou epidermální nekrolýzu, které v některých případech byly fatální (viz bod 4.8). U pacientů, u kterých se rozvinou těžké bulózní, puchýřnaté nebo exfoliativní změny, má být léčba Tarcevou přerušena nebo ukončena. Pacienti s bulózními a exfoliativními poruchami kůže mají podstoupit vyšetření na kožní infekce a následné léčení dle lokálních zásad.

#### Poruchy oka

Pacienti s příznaky a symptomy vzbuzujícími podezření na keratitidu, jako jsou akutní nebo zhoršující se: zánět oka, slzení, citlivost na světlo, neostře vidění, bolest a/nebo zarudnutí oka, mají být neodkladně odesláni k oftalmologovi. Pokud je potvrzena diagnóza ulcerativní keratitidy, má být léčba přípravkem Tarceva přerušena nebo ukončena. Pokud je diagnostikována keratitida, má být pečlivě zvážena prospěch a rizika pokračující léčby. U pacientů s anamnézou keratitidy, ulcerativní keratitidy nebo těžké suchosti očí má být přípravek Tarceva používán s opatrností. Rizikovým faktorem keratitidy a ulcerace je rovněž používání kontaktních čoček. Při podávání Tarcevy byly hlášeny velmi vzácné případy perforace nebo ulcerace rohovky (viz bod 4.8).

#### Interakce s jinými léčivými přípravky

Silné induktory CYP3A4 mohou snižovat účinnost erlotinibu, zatímco silné inhibitory CYP3A4 mohou navodit jeho zvýšenou toxicitu. Je třeba se vyvarovat současné léčby látkami tohoto typu (viz bod 4.5).

#### Jiné formy interakcí

Pro erlotinib je charakteristická snížená rozpustnost při pH vyšším než 5. Léčivé přípravky, které ovlivňují pH v horní části trávicího traktu, jako jsou inhibitory protonové pumpy, H<sub>2</sub> antagonisté a antacida, mohou ovlivnit rozpustnost erlotinibu a tím jeho biologickou dostupnost (viz oddíl 4.5). Není pravděpodobné, že by zvýšení dávky tarcevy při současném podávání takových léků mohlo kompenzovat ztrátu expozice. Kombinace erlotinibu s inhibitory protonové pumpy by se neměla užívat. Dopady současného podávání erlotinibu s H<sub>2</sub> antagonisty a antacidy nejsou známy, snížení biologické dostupnosti je však pravděpodobné. Tyto kombinace by se proto neměly používat (viz bod 4.5). Pokud je použití antacid během léčby Tarcevou považováno za nezbytné, antacida by se měla podávat nejméně 4 hodiny před nebo 2 hodiny po podání denní dávky Tarcevy.

Tablety obsahují laktózu a neměly by být podávány pacientům se vzácnými dědičnými poruchami jako je intolerance galaktózy, vrozená deficience laktázy nebo malabsorpce glukózy-galaktózy.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

#### Erlotinib a jiné substráty CYP

Erlotinib je silným inhibitorem CYP1A1, středně silným inhibitorem CYP3A4 a CYP2C8 a současně silným inhibitorem glukuronidace účinkem UGT1A *in vitro*.

Fyziologický dopad silné inhibice CYP1A1 je z důvodu velmi omezené exprese CYP1A1 v lidských tkáních nejasný.

Pokud byl erlotinib podáván současně s ciprofloxacinem, středně účinným inhibitorem CYP1A2, významně vrostla expozice [AUC] erlotinibem o 39 %, nebyly však zjištěny významné změny C<sub>max</sub>. Podobně expozice aktivním metabolitem vzrostla asi o 60 % a C<sub>max</sub> o 48 %. Klinická významnost tohoto zvýšení nebyla stanovena. Při kombinaci erlotinibu s ciprofloxacinem nebo silným inhibitorem CYP1A2 (např. fluvoxamin) je třeba postupovat se zvýšenou opatrností. Pokud se vyskytnou nežádoucí účinky erlotinibu, jeho dávka může být snížena.

Předchozí nebo současné podávání Tarcevy nevedlo ke změnám clearance prototypických substrátů CYP3A4 midazolamu a erythromycinu, ale vedlo ke snížení perorální biologické dostupnosti midazolamu až o 24 %. V další klinické studii bylo prokázáno, že při současném podávání neovlivňuje erlotinib farmakokinetiku paklitaxelu, který je substrátem CYP3A4/2C8. Významné interakce s clearancí jiných substrátů CYP3A4 jsou proto nepravděpodobné.

Inhibice glukuronidace může vyvolat interakce látek, které jsou substráty UGT1A1 a jsou metabolizovány výhradně touto cestou. U pacientů s nízkou expresí UGT1A1 nebo s geneticky podmíněnými poruchami glukuronidace (např. Gilbertova nemoc) může dojít ke zvýšení koncentrace bilirubinu v séru a musí být léčeni se zvýšenou opatrností.

U lidí je erlotinib metabolizován v játrech jaterními cytochromy, zejména CYP3A4 a v menší míře CYP1A2. Mimojaterní metabolismus CYP3A4 ve střevě, CYP1A1 v plicích a CYP1B1 v nádorové tkáni rovněž teoreticky přispívá k metabolické clearance erlotinibu. Teoreticky může dojít k interakcím s účinnými látkami, které jsou metabolizovány pomocí těchto enzymů, eventuálně které jsou jejich inhibitory nebo induktory.

Silné inhibitory aktivity CYP3A4 snižují metabolismus erlotinibu a zvyšují jeho koncentrace v plazmě. V klinické studii, kdy byl podáván erlotinib společně s ketokonazolem (200 mg perorálně dvakrát denně po dobu 5 dní), který je silným inhibitorem CYP3A4, vedly ke zvýšení expozice erlotinibu (86 % AUC a 69 %  $C_{max}$ ). Proto je třeba postupovat se zvýšenou opatrností při kombinování erlotinibu a silných CYP3A4 inhibitorů, např. azolových antifungálních látek (např. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol), proteázových inhibitorů, erytromycinu nebo klaritromycinu. V případě nutnosti je možné dávku erlotinibu snížit, zejména pokud dochází k projevům toxicity.

Silné induktory aktivity CYP3A4 zvyšují metabolismus erlotinibu a významně snižují koncentraci erlotinibu v plazmě. V klinické studii, kdy byl podáván erlotinib společně se silným induktorem CYP3A4 rifampicinem (600 mg perorálně jedenkrát denně po dobu 7 dnů), bylo zjištěno 69 % snížení mediánu AUC erlotinibu. Po současném podání rifampicinu a jednorázové dávky 450 mg Tarcevy činila průměrná expozice (AUC) vůči erlotinibu 57,5 % hodnoty naměřené po jednorázovém podání 150 mg Tarcevy bez současného podání rifampicinu. Je proto nutné se vyvarovat současného podání Tarcevy a induktorů CYP3A4. U nemocných, u kterých je nutná souběžná léčba Tarcevou a silnými induktory CYP3A4, jako je například rifampicin, je nutno zvážit zvýšení dávky Tarcevy na 300 mg při současném pečlivém sledování bezpečnosti (včetně sledování ledvinných a jaterních funkcí a elektrolytů v séru). V případě dobré tolerance po dobu delší než 2 týdny, může být zváženo zvýšení dávky na 450 mg při současném pečlivém sledování bezpečnosti. Ke snížení expozice erlotinibu může rovněž dojít s jinými induktory, např. s fenytoinem, karbamazepinem, s barbituráty nebo s přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*). Při kombinování těchto účinných látek s erlotinibem je třeba postupovat se zvýšenou opatrností. Měla by být zvážena alternativní léčba bez použití silných induktorů aktivity CYP3A4.

#### Erlotinib a kumarinová antikoagulancia

U pacientů léčených přípravkem Tarceva byly hlášeny interakce s antikoagulancii odvozenými od kumarinu, včetně warfarinu, vedoucí ke zvýšení mezinárodního normalizovaného poměru (INR "International Normalized Ratio") a krvácivé příhody, které v některých případech vedly k úmrtí. U pacientů užívajících od kumarinu odvozená antikoagulancia by měly být pravidelně kontrolovány protrombinový čas a INR, zda nedošlo k jakýmkoli změnám v jejich hodnotách.

#### Erlotinib a statiny

Kombinace přípravku Tarceva se statiny může zvýšit možnost vzniku statinem indukované myopatie, včetně rhabdomyolýzy, která byla pozorována vzácně.

#### Erlotinib a kuřáci

Výsledky farmakokinetické interakční studie naznačují, že po podání Tarcevy dochází u kuřáků ve srovnání s nekuřáky k významnému snížení  $AUC_{inf}$  2,8x,  $C_{max}$  1,5x a plazmatické koncentrace erlotinibu za 24 hodin 9x (viz bod 5.2). Proto je třeba pacientům, kteří nadále kouří, doporučit přestat s kouřením co možná nejdříve před zahájením léčby přípravkem Tarceva, jinak dojde k poklesu

plazmatické koncentrace. Klinický efekt snížené expozice dosud nebyl formálně zhodnocen, ale je pravděpodobné, že je klinicky významný.

#### Erlotinib a inhibitory P-glykoproteinu

Erlotinib je substrátem pro P-glykoprotein, transportní protein přenášející účinné látky. Průnik účinných látek do mozku může být zvýšen při kombinaci s inhibitory P-glykoproteinu, např. s cyklosporinem nebo verapamilem. Význam této interakce na bezpečnost léku pro CNS nebyl dosud potvrzen. V těchto situacích je třeba postupovat se zvýšenou opatrností.

#### Erlotinib a léčivé přípravky ovlivňující pH

Pro erlotinib je charakteristická snížená rozpustnost při pH vyšším než 5. Léčivé přípravky, které ovlivňují pH v horní části trávicího traktu, tedy mohou ovlivnit rozpustnost erlotinibu a tím jeho biologickou dostupnost. Současné podání erlotinibu s inhibitorem protonové pumpy omeprazolem vedlo ke snížení expozice [AUC] erlotinibu o 46 % a maximální koncentrace [ $C_{max}$ ] o 61 %. Nedošlo ke změně  $T_{max}$  nebo poločasů. Souběžné podávání Tarcevy s 300 mg ranitidinu, antagonisty H<sub>2</sub>-receptorů, snížilo expozici erlotinibu [AUC] o 33 % a maximální koncentraci [ $C_{max}$ ] o 54 %. Toto snížení expozice při současném podávání s takovými látkami pravděpodobně nelze kompenzovat zvýšením dávky Tarcevy. Pokud však byla Tarceva podávána střídavě 2 hodiny před nebo 10 hodin po ranitidinu v dávce 150 mg 2x denně, klesly expozice erlotinibu [AUC] jen o 15 % a maximální koncentrace [ $C_{max}$ ] jen o 17 %. Účinek antacid na absorpci erlotinibu není znám, může však dojít ke zhoršení absorpce a tím ke snížení plazmatických hladin. V souhrnu, neměla by se užívat kombinace erlotinibu s inhibitory protonové pumpy. Pokud je použití antacid během léčby Tarcevou považováno za nezbytné, antacida by se měla podávat nejméně 4 hodiny před nebo 2 hodiny po podání denní dávky Tarcevy. Pokud je uvažováno použití ranitidinu, měl by být podáván střídavě, tedy Tarcevu je nutno podat nejméně 2 hodiny před nebo 10 hodin po podání ranitidinu.

#### Erlotinib a gemcitabin

Ve studii fáze Ib nebyl pozorován žádný signifikantní vliv gemcitabinu na farmakokinetiku erlotinibu ani signifikantní vliv erlotinibu na farmakokinetiku gemcitabinu.

#### Erlotinib a karboplatina/paklitaxel

Erlotinib zvyšuje koncentraci platiny. V klinické studii vedlo současné podávání erlotinibu, karboplatiny a paklitaxelu ke zvýšení celkové AUC<sub>0-48</sub> platiny o 10,6%. Ačkoli je rozdíl statisticky významný, jeho velikost není považována za klinicky významnou. V klinické praxi se však mohou vyskytovat další faktory, které by mohly vést ke zvýšené expozici karboplatině, jako je například poškození ledvin. Nebyly pozorovány významné účinky karboplatiny a paklitaxelu na farmakokinetiku erlotinibu.

#### Erlotinib a kapecitabin

Kapecitabin může zvýšit koncentraci erlotinibu. Pokud byl erlotinib podáván současně s kapecitabinem, došlo ke statisticky významnému zvýšení AUC erlotinibu a hraničnímu zvýšení  $C_{max}$  při porovnání s hodnotami zjištěnými v jiné studii při podávání samotného erlotinibu. Nebyly zaznamenány významné účinky erlotinibu na farmakokinetiku kapecitabinu.

#### Erlotinib a proteazomové inhibitory

Na základě mechanismu účinku proteazomových inhibitorů, včetně bortezomibu, lze očekávat vliv na účinek EGFR inhibitorů, zahrnujících také erlotinib. Tento vliv je doložen na základě omezených klinických údajů a preklinických studií, které prokazují EGFR degradaci prostřednictvím proteazomu.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné adekvátní údaje týkající se použití erlotinibu u těhotných žen. Studie u zvířat neprokázaly teratogenitu nebo abnormální porody. Negativní vliv na těhotenství však nelze vyloučit, protože studie na potkanech a králíci ukázaly zvýšenou letalitu embryí/plodů (viz bod 5.3). Pravděpodobná míra rizika u člověka není známa.

### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí být upozorněny, že při užívání přípravku nesmí dojít k otěhotnění. Během terapie a nejméně dva týdny po jejím ukončení je zapotřebí používat vhodné antikoncepční metody. V léčbě těhotných žen by mělo být pokračováno jen tehdy, jestliže možný prospěch z léčby pro matku převáží riziko pro plod.

### Kojení

Není známo, zda se erlotinib vylučuje do mateřského mléka. Kvůli možnému riziku pro kojence by ženám užívajícím přípravek Tarceva mělo být doporučeno během terapie nekojit.

### Fertilita

Studie u zvířat neprokázaly sníženou fertilitu. Negativní vliv na fertilitu však nelze vyloučit, protože studie na zvířatech ukázaly vliv na reprodukční parametry (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící vliv přípravku na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly dosud provedeny; užívání erlotinibu však není spojeno se zhoršením mentálních schopností.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Nemalobuněčný karcinom plic (přípravek Tarceva podáván samostatně):

V randomizované dvojité zaslepené studii (BR.21; přípravek Tarceva podáván jako léčba druhé linie) byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (ADR) vyrážka (75 %) a průjem (54 %). Většina těchto nežádoucích účinků byla stupně závažnosti 1/2 bez nutnosti lékařské intervence. Vyrážka a průjem stupně 3/4 se vyskytly u 9 % resp. 6 % pacientů léčených přípravkem Tarceva a každý z těchto nežádoucích účinků byl příčinou přerušení léčby u 1 % nemocných. Snížení dávky kvůli vyrážce a průjmu bylo třeba provést u 6 % resp. 1 % pacientů. Ve studii BR.21 byl zjištěn medián časového období do výskytu vyrážky 8 dní a medián časového období do výskytu průjmu 12 dní.

Obecně se kožní změny projevují jako mírná až středně těžká erytematózní nebo papulopustulární vyrážka, která se může objevit nebo zhoršit v oblastech vystavených slunci. U pacientů vystavených slunci je možno doporučit ochranný oděv nebo použití krémů chránících před sluncem (např. s minerálními filtry).

Nežádoucí účinky, které se u pacientů léčených v klíčové studii BR.21 přípravkem Tarceva vyskytly častěji ( $\geq 3$  %) než ve skupině, jíž bylo podáváno placebo a jejichž výskyt byl zaznamenán nejméně u 10 % pacientů ve skupině léčené tímto přípravkem, jsou podle NCI-CTC ("National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria") shrnuty v Tabulce 1.

Následující termíny vyjadřují frekvenci výskytu nežádoucích účinků: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ) včetně ojedinělých hlášených případů.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Velmi časté nežádoucí účinky zaznamenané ve studii BR.21

Stupeň dle NCI-CTC Termín preferovaný MedDRA	Erlotinib N = 485			Placebo N = 242		
	Jakýkoli stupeň	3	4	Jakýkoli stupeň	3	4
Celkový počet pacientů s jakoukoli nežádoucí příhodou	99	40	22	96	36	22
<i>Infekce a infestace</i>						
Infekce*	24	4	0	15	2	0
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>						
Anorexie	52	8	1	38	5	<1
<i>Poruchy oka</i>						
Keratokonjunktivitida sicca	12	0	0	3	0	0
Konjunktivitida	12	<1	0	2	<1	0
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>						
Dyspnoe	41	17	11	35	15	11
Kašel	33	4	0	29	2	0
<i>Gastrointestinální poruchy</i>						
Průjem**	54	6	<1	18	<1	0
Nauzea	33	3	0	24	2	0
Zvracení	23	2	<1	19	2	0
Stomatitida	17	<1	0	3	0	0
Bolest břicha	11	2	<1	7	1	<1
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>						
Vyrážka***	75	8	<1	17	0	0
Svědění	13	<1	0	5	0	0
Suchost kůže	12	0	0	4	0	0
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>						
Únava	52	14	4	45	16	4

\* Závažné infekce (s neutropenií nebo bez neutropenie) zahrnovaly pneumonii, sepsi a celulitidu.

\*\*Může vést k dehydrataci, hypokalémii a ledvinnému selhání.

\*\*\*Vyrážka zahrnovala akneformní dermatitidu.

V další dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii fáze III BO18192 (SATURN) byl přípravek Tarceva podáván jako udržovací léčba po chemoterapii první linie. Do studie SATURN bylo zařazeno 889 pacientů s pokročilým rekurentním nebo metastazujícím nemalobuněčným plicním karcinomem následně po standardní chemoterapii první linie s platinou, přičemž v této studii nebyly zjištěny žádné nové signály týkající se bezpečnosti.

Nejčastějšími nežádoucími účinky pozorovanými u pacientů léčených ve studii BO18192 přípravkem Tarceva byly vyrážka (jakýkoli stupeň 49 %) a průjem (20 %). Tyto nežádoucí účinky většinou dosahovaly stupně 1/2 a byly zvládnutelné bez intervence. Vyrážka stupně 3 se vyskytla u 6 % pacientů, průjem stupně 3 u 2 % pacientů. Nebyly pozorovány vyrážka a průjem stupně 4. Vyrážka vedla k ukončení léčby přípravkem Tarceva u 1 % pacientů, průjem u <1 %. Modifikace dávky (přerušení léčby nebo snížení dávky) byly nutné u 8,3 % pacientů pro vyrážku a u 3 % pro průjem.

V otevřené randomizované studii fáze III ML 20650 provedené u 154 pacientů byla bezpečnost přípravku Tarceva v první linii léčby pacientů s NSCLC s aktivujícími mutacemi EGFR hodnocena u 75 pacientů; u těchto pacientů nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní signály.

Nejčastější nežádoucí účinky pozorované u pacientů léčených přípravkem Tarceva ve studii ML 20650 byly vyrážka (všechny stupně 80 %) a průjem (všechny stupně 57 %), většinou stupně závažnosti 1/2 a zvládnutelné bez intervence. Vyrážka stupně 3 se projevila u 9 % pacientů, průjem stupně 3 u 4 %. Nebyly pozorovány vyrážka a průjem stupně 4. Jak vyrážka, tak průjem vedly k ukončení léčby přípravkem Tarceva u 1 % pacientů. Modifikace dávkování (přerušování léčby nebo redukce) byla nutná pro vyrážku u 11 % a pro průjem u 7 % pacientů.

#### Zhoubný nádor pankreatu (přípravek Tarceva podáván současně s gemcitabinem):

Nejčastější nežádoucí účinky zjištěné v klíčové studii PA.3 u pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním pankreatu léčených přípravkem Tarceva 100 mg a gemcitabinem byly únava, vyrážka a průjem. V léčebné skupině, jíž byl podáván přípravek Tarceva a gemcitabin byly jak vyrážka, tak průjem stupně 3/4 hlášena u 5 % pacientů. Medián časového období do výskytu vyrážky a průjmu byl 10 resp. 15 dní. Výskyt vyrážky nebo průjmu vedl ke snížení dávky přípravku u 2 % pacientů a k přerušování léčby až u 1 % pacientů dostávajících přípravek Tarceva a gemcitabin.

Nežádoucí účinky, které se v rámci klíčové studie PA.3 vyskytly u pacientů léčených 100 mg přípravku Tarceva a gemcitabinem častěji ( $\geq 3\%$ ) než ve skupině, jíž bylo podáváno placebo a gemcitabin, a jejichž výskyt byl zaznamenán nejméně u 10 % pacientů ve skupině léčené 100 mg přípravku Tarceva a gemcitabinem, jsou s využitím kritérií NCI-CTC ("National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria") shrnuty v Tabulce 2.

Následující termíny vyjadřují frekvenci výskytu nežádoucích účinků: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ) včetně ojedinělých hlášených případů.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Velmi časté nežádoucí účinky zaznamenané ve studii PA.3 (kohorta pacientů léčených dávkou 100 mg)

Stupeň dle NCI-CTC	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
	Jakýkoli stupeň	3	4	Jakýkoli stupeň	3	4
<b>Termín preferovaný MedDRA</b>	%	%	%	%	%	%
Celkový počet pacientů udávajících jakoukoli nežádoucí příhodu	99	48	22	97	48	16
<i>Infekce a infestace</i>						
Infekce*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>						
Úbytek hmotnosti	39	2	0	29	<1	0
<i>Psychiatrické poruchy</i>						
Deprese	19	2	0	14	<1	0
<i>Poruchy nervového systému</i>						
Neuropatie	13	1	<1	10	<1	0
Bolest hlavy	15	<1	0	10	0	0
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>						
Kašel	16	0	0	11	0	0
<i>Gastrointestinální poruchy</i>						
Průjem**	48	5	<1	36	2	0
Stomatitida	22	<1	0	12	0	0
Dyspepsie	17	<1	0	13	<1	0
Flatulence	13	0	0	9	<1	0
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>						
Vyrážka***	69	5	0	30	1	0
Alopecie	14	0	0	11	0	0
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>						
Únava	73	14	2	70	13	2
Pyrexie	36	3	0	30	4	0
Třesavka	12	0	0	9	0	0

\* Závažné infekce (s neutropenií nebo bez neutropenie) zahrnovaly pneumonii, sepsi a celulitidu.

\*\*Může vést k dehydrataci, hypokalcémii a ledvinnému selhání.

\*\*\*Vyrážka zahrnovala akneformní dermatitidu.

#### Další pozorování:

Vyhodnocení bezpečnosti přípravku Tarceva je založeno na datech od více než 1200 pacientů léčených nejméně jednou dávkou 150 mg přípravku Tarceva v monoterapii a více než 300 pacientů léčených přípravkem Tarceva v dávce 100 mg nebo 150 mg v kombinaci s gemcitabinem.

Následující nežádoucí účinky byly popsány jak u pacientů léčených přípravkem Tarceva podávaným samostatně, tak u pacientů, kterým byl podáván přípravek Tarceva současně s chemoterapií. Velmi časté nežádoucí účinky ze studií BR 21 a PA 3 jsou shrnuty v Tabulkách 1 a 2, další nežádoucí účinky léčiva včetně nežádoucích účinků pozorovaných v jiných studiích jsou shrnuty v Tabulce 3.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3: Souhrn nežádoucích účinků dle kategorií frekvencí:

Třída orgánových systémů	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10000 až <1/1000)	Velmi vzácné (<1/10000)
Poruchy oka		-Keratitida -Konjunktivitida <sup>1</sup>	-Změny řas <sup>2</sup>		- Perforace rohovky - Ulcerace rohovky - Uveitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		-Epistaxe -Závažná intersticiální plicní nemoc <sup>3</sup>			
Gastrointestinální poruchy	-Průjem <sup>7</sup>	-Gastrointestinální krvácení <sup>4,7</sup>	-Perforace gastrointestinálního traktu <sup>7</sup>		
Poruchy jater a žlučových cest	- Abnormality funkčních jaterních testů <sup>5</sup>			- Jaterní selhání <sup>6</sup>	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		-Alopecie -Suchá kůže <sup>1</sup> -Paronychie -Folikulitida -Akné/ Akneiformní dermatitida -Kožní fisury	-Hirsutismus -Změny obočí -Lámavost a ztráta nehtů -Mírné kožní reakce jako hyperpigmentace	- Syndrom palmo-plantární erytrodermie	-Stevens-Johnsonův syndrom/Toxická epidermální nekrolýza <sup>7</sup>
Poruchy ledvin a močových cest		- Nedostatečnost ledvin <sup>1</sup>	- Nefritida <sup>1</sup> - Proteinurie		

<sup>1</sup> V klinické studii PA.3.

<sup>2</sup> Včetně vrůstání řas, nadměrného růstu a zesílení řas.

<sup>3</sup> Včetně úmrtí pacientů léčených přípravkem Tarceva pro nemalobuněčný plicní karcinom nebo jiné pokročilé solidní nádory (viz bod 4.4). Vyšší výskyt byl pozorován u pacientů japonského původu (viz bod 4.4).

<sup>4</sup> V klinických studiích některé případy souvisely se souběžným podáním warfarinu a některé se souběžným podáním nesteroidních antiflogistik (viz bod 4.5).

<sup>5</sup> Včetně zvýšené alaninaminotransferázy [ALT], aspartátaminotransferázy [AST] a bilirubinu. Tyto změny byly velmi časté v klinické studii PA.3 a časté v klinické studii BR.21. Většinou byly mírného až středního stupně, přechodného charakteru nebo souvisely s jaterními metastázami.

<sup>6</sup> Včetně úmrtí. Přítěžujícími faktory byly preexistující jaterní onemocnění nebo souběžná hepatotoxická léčba (viz bod 4.4).

<sup>7</sup> Včetně úmrtí (viz bod 4.4).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**



## 4.9 Předávkování

### Příznaky

Přípravek Tarceva je snášen při podávání v jednotlivých dávkách perorálně až do 1000 mg erlotinibu u zdravých jedinců a až do 1600 mg u pacientů s nádorovým onemocněním. Opakované podávání jednotlivých dávek 200 mg přípravku dvakrát denně bylo u zdravých jedinců po několika dnech tolerováno hůře. Podle údajů z těchto klinických studií se při dávkování vyšším než je doporučená dávka mohou vyskytnout vážné nežádoucí účinky, např. průjem, vyrážka a pravděpodobně též může dojít ke zvýšení aktivity jaterních aminotransferáz.

### Léčba

V případě podezření na předávkování je třeba přestat s podáváním přípravku Tarceva a zahájit symptomatickou léčbu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: protinádorová látka, inhibitor protein kinázy, ATC kód: L01XE03

### Mechanismus účinku

Erlotinib je inhibitorem tyrozinkinázy receptoru pro epidermální růstový faktor / receptoru pro lidský epidermální růstový faktor typu 1 (EGFR, rovněž známý jako HER1. Erlotinib silně inhibuje intracelulární fosforylaci EGFR, který je exprimován na povrchu normálních i nádorových buněk. V neklinických modelech navozuje inhibice fosfotyrozinu EGFR zastavení vývoje buněk a/nebo jejich smrt.

Mutace genu EGFR může vést ke konstituční aktivaci anti-apoptotických a proliferčních signálních cest. Vysoká účinnost erlotinibu při blokádě EGFR signalizace u těchto nádorů s pozitivitou mutace EGFR je dána pevnou vazbou erlotinibu na vazebné místo ATP mutované kinázové domény EGFR. Vzhledem k blokádě sestupné signalizační dráhy je zastavena proliferace a je indukována smrt buněk prostřednictvím vlastní signální dráhy. Na modelu u myši s nádorem s vysokou expresí těchto aktivujících mutací EGFR je pozorována regrese nádoru.

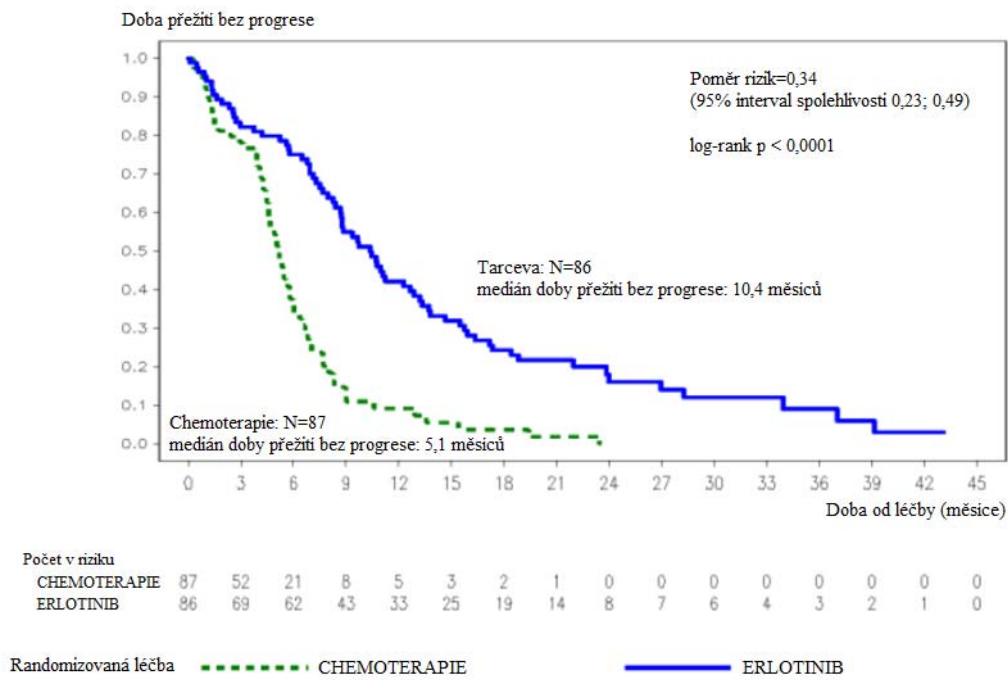
### Klinická účinnost

- Léčba první linie nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) u pacientů s aktivujícími mutacemi EGFR (přípravek Tarceva podáván samostatně):

Účinnost přípravku Tarceva v první linii léčby pacientů s NSCLC s aktivujícími mutacemi EGFR byla prokázána v randomizované otevřené studii fáze III (ML20650, EURTAC). Tato studie byla provedena u pacientů bílé rasy s metastazujícím nebo lokálně pokročilým NSCLC (stádium IIIB a IV), kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií nebo jakoukoli systémovou protinádorovou léčbou pro pokročilé onemocnění a u kterých byla přítomna mutace tyrosinkinázové domény genu EGFR (delece v exonu 19 nebo mutace v exonu 21). Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě přípravkem Tarceva 150 mg denně nebo k léčbě 4 cykly s chemoterapeutickým dubletem s platinou.

Primární cílový parametr účinnosti byla řešiteli stanovená doba přežití bez progresu. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 4.

Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka doby přežití bez progresce stanovená řešiteli v klinické studii ML20650 (EURTAC) (ukončení sběru údajů duben 2012)



**Tabulka 4: Výsledky účinnosti přípravku Tarceva versus chemoterapie v klinické studii ML20650 (EURTAC)**

		<b>Tarceva</b>	<b>Chemo- terapie</b>	<b>Poměr rizik (95% CI)</b>	<b>p-hodnota</b>
Předem plánovaná průběžná analýza (35 % dat nutných pro analýzu celkového přežití) (n=153)		n=77	n=76		
	Primární cílový parametr: Doba přežití bez progresce (medián v měsících)* Hodnoceno řešiteli **	9,4	5,2	0,42 [0,27; 0,64]	p<0,0001
	Nezávislé hodnocení **	10,4	5,4	0,47 [0,27; 0,78]	p=0,003
	Četnost objektivní odpovědi (CR/PR)	54,5%	10,5%		p<0,0001
Ukončení sběru údajů: duben 2010	Celkové přežití (měsíce)	22,9	18,8	0,80 [0,47; 1,37]	p=0,4170
Exploratorní analýza (40 % dat nutných pro analýzu celkového přežití) (n=173)		n=86	n=87		
	Doba přežití bez progresce (medián v měsících), Hodnoceno řešiteli	9,7	5,2	0,37 [0,27; 0,54]	p<0,0001
	Četnost objektivní odpovědi (CR/PR)	58,1%	14,9%		p<0,0001
	Celkové přežití (měsíce)	19,3	19,5	1,04 [0,65; 1,68]	p=0,8702
Ukončení sběru údajů: červen 2011					
Aktualizo- vaná analýza (62% dat nutných pro analýzu celkového přežití) (n=173)		n=86	n=87		
	Doba přežití bez progresce (medián v měsících)	10,4	5,1	0,34 [0,23; 0,49]	p<0,0001
	Celkové přežití *** (měsíce)	22,9	20,8	0,93 [0,64; 1,36]	p=0,7149
Ukončení sběru údajů: duben 2012					

CR=úplná odpověď; PR=částečná odpověď

\* Bylo pozorováno 58% snížení rizika progresce nemoci nebo úmrtí

\*\* Celková shoda mezi hodnocením doby přežití bez progresce řešiteli a při nezávislém hodnocení byla 70%

\*\*\* V rameni s chemoterapií byla zaznamenána vysoká četnost překřížení, když 82 % pacientů mělo následnou léčbu inhibitory tyrosinkinázy EGFR, přičemž všichni kromě dvou pacientů měli následnou léčbu přípravkem Tarceva.

- Udržovací léčba NSCLC po chemoterapii první linie (přípravek Tarceva podáván samostatně):

Účinnost a bezpečnost přípravku Tarceva v udržovací léčbě po chemoterapii první linie u pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem byly prokázány v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (BO18192, SATURN). Do této studie bylo zařazeno 889 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným plicním karcinomem, který neprogredoval po 4 cyklech chemoterapie s platinovým dubletem. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě přípravkem Tarceva 150 mg nebo k podávání placeba perorálně jednou denně až do progresu nemoci. Primárním cílovým parametrem studie bylo přežití bez progresu (PFS) u všech pacientů a u pacientů s nádory s imunohistochemickou (IHC) pozitivitou EGFR. Vstupní demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění byly mezi oběma léčebnými rameny dobře vyváženy. Do studie nebyli zařazeni pacienti se stavem výkonnosti (PS) >1 dle ECOG nebo s významnou jaterní či ledvinnou komorbiditou.

*- Výsledky – populace všech zařazených pacientů (intent-to-treat, „ITT“):*

Primární analýza doby přežití bez progresu u všech pacientů (n=889) ukázala, že poměr rizik (HR) přežití bez progresu byl při srovnání skupiny s přípravkem Tarceva oproti skupině s placebem 0,71 (95% interval spolehlivosti: 0,62 až 0,82; p<0,0001). Průměrná doba přežití byla 22,4 týdne ve skupině s přípravkem Tarceva oproti 16,0 týdne ve skupině s placebem. Výsledky přežití bez progresu byly potvrzeny při nezávislém hodnocení snímků. Data o kvalitě života neukazují na negativní vliv erlotinibu ve srovnání s placebem.

U koprímárně hodnocené populace pacientů s nádory IHC pozitivitou EGFR (n=621), byl poměr rizik přežití bez progresu 0,69 (95% interval spolehlivosti: 0,58 až 0,82; p<0,0001). Střední doba přežití bez progresu byla 22,8 týdne ve skupině s přípravkem Tarceva (rozmezí 0,1 až 78,9 týdne) ve srovnání se 16,2 týdne ve skupině s placebem (rozmezí 0,1 až 88,1 týdne). Procento pacientů bez progresu po 6 měsících bylo v rameni s Tarcevou 27 % a v rameni s placebem 16 %.

Druhotným cílovým parametrem bylo celkové přežití. Poměr rizik byl 0,81 (95% interval spolehlivosti: 0,70 až 0,95; p=0,0088). Medián doby celkového přežití byl 12,0 měsíců v rameni s Tarcevou oproti 11,0 měsícům v rameni s placebem.

Největší přínos byl zaznamenán u pacientů s aktivujícími mutacemi EGFR (n=49, poměr rizik přežití bez progresu 0,10, 95% interval spolehlivosti: 0,04 až 0,25; p<0,0001). U pacientů s nádory s „divokým“ typem EGFR (n=388) byl poměr rizik přežití bez progresu 0,78 (95% interval spolehlivosti: 0,63 až 0,96; p=0,0185) a poměr rizik celkového přežití byl 0,77 (95% interval spolehlivosti: 0,61 až 0,97; p=0,0243).

*Pacienti se stabilizací onemocnění po chemoterapii:*

U pacientů se stabilizací onemocnění po chemoterapii (n=487) byl poměr rizik přežití bez progresu 0,68 (95% interval spolehlivosti: 0,56 až 0,83; p<0,0001, medián 12,1 týdne ve skupině s přípravkem Tarceva a 11,3 týdne ve skupině s placebem) a poměr rizik celkového přežití 0,72 (95% interval spolehlivosti: 0,59 až 0,89; p=0,0019, medián 11,9 měsíce ve skupině s přípravkem Tarceva a 9,6 měsíce ve skupině s placebem).

Vliv na celkové přežití byl hodnocen v různých podskupinách pacientů se stabilizací onemocnění léčených přípravkem Tarceva. Nebyl pozorován kvalitativní rozdíl mezi pacienty s dlaždicobuněčným karcinomem (poměr rizik 0,67, 95% interval spolehlivosti: 0,48 až 0,92) a nedlaždicobuněčným karcinomem (poměr rizik 0,76, 95% interval spolehlivosti: 0,59 až 1,00) a mezi pacienty s aktivujícími mutacemi EGFR (poměr rizik 0,48, 95% interval spolehlivosti: 0,14 až 1,62) a pacienty bez aktivujících mutací EGFR (poměr rizik 0,65, 95% interval spolehlivosti: 0,48 až 0,87).

- Léčba NSCLC po selhání nejméně jednoho předchozího režimu chemoterapie (přípravek Tarceva podáván samostatně):

Účinnost a bezpečnost přípravku Tarceva jako léčby druhé/třetí linie byla stanovena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii (BR.21) u 731 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic po selhání alespoň jednoho režimu chemoterapie. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 do skupiny, jíž byl perorálně podáván přípravek Tarceva v dávce 150 mg jednou denně a do skupiny, jíž bylo podáváno placebo. Výstupy studie zahrnovaly: celkovou dobu přežití, dobu přežití bez známek progresu choroby (PFS), celkovou četnost odpovědí, délku trvání odpovědi, čas do zhoršení příznaků spojených s nádorem plic (kašel, dyspnoe a bolest) a bezpečnost. Primárním koncovým výstupem studie byla doba přežití.

Demografické charakteristiky mezi oběma léčebnými skupinami byly dobře vyvážené. Přibližně dvě třetiny pacientů byli muži, přibližně jedna třetina pacientů měla výchozí status stupně 2 dle ECOG a 9 % mělo výchozí status stupně 3. Ve skupinách léčených přípravkem Tarceva a placebem bylo 93 % resp. 92 % všech pacientů v předchozí době léčeno platinou a 36 % resp. 37 % všech pacientů prodělalo předchozí terapii taxanem.

Dosažený poměr rizik (HR) úmrtí ve skupině léčené přípravkem Tarceva ve vztahu ke skupině, jíž bylo podáváno placebo, byl 0,73 (95% interval spolehlivosti: 0,60 až 0,87) ( $p=0,001$ ). Procentuální zastoupení pacientů s dobou přežití 12 měsíců bylo 31,2 % ve skupině léčené přípravkem Tarceva resp. 21,5 % ve skupině, jíž bylo podáváno placebo. Medián celkové doby přežití ve skupině léčené přípravkem Tarceva byl 6,7 měsíce (95% interval spolehlivosti: 5,5 až 7,8 měsíce) při srovnání se 4,7 měsíce (95% interval spolehlivosti: 4,1 až 6,3 měsíce) ve skupině, jíž bylo podáváno placebo.

U různých podskupin pacientů byl zkoumán účinek přípravku na celkové přežití. Účinek přípravku Tarceva na celkové přežití byl obdobný u pacientů, kteří měli výchozí status stupně 2-3 (dle ECOG) (HR = 0,77, 95% interval spolehlivosti: 0,6-1,0) nebo 0-1 (HR = 0,73, 95% interval spolehlivosti: 0,6-0,9), u mužů (HR = 0,76, 95% interval spolehlivosti: 0,6-0,9) i žen (HR = 0,80, 95% interval spolehlivosti: 0,6-1,1), u pacientů mladších 65 let (HR = 0,75, 95% interval spolehlivosti: 0,6-0,9) nebo starších pacientů (HR = 0,79, 95% interval spolehlivosti: 0,6-1,0), u pacientů s jedním předchozím léčebným režimem (HR = 0,76, 95% interval spolehlivosti: 0,6-1,0) nebo více než jedním předchozím léčebným režimem (HR = 0,75, 95% interval spolehlivosti: 0,6-1,0), u populace kavkazského typu (HR = 0,79, 95% interval spolehlivosti: 0,6-1,0) nebo asijského typu (HR = 0,61, 95% interval spolehlivosti: 0,4-1,0), u pacientů s adenokarcinomem (HR = 0,71, 95% interval spolehlivosti: 0,6-0,9) nebo spinocelulárním karcinomem (HR = 0,67, 95% interval spolehlivosti: 0,5-0,9), ne však u pacientů s jinými histologickými nálezy (HR 1,04, 95% interval spolehlivosti: 0,7-1,5), pacientů ve stádiu choroby IV při stanovení diagnózy (HR = 0,92, 95% interval spolehlivosti: 0,7-1,2) nebo ve stádiu nižším než stádium IV (HR = 0,65, 95% interval spolehlivosti: 0,5-0,8). U pacientů, kteří nikdy nekouřili, byla léčba erlotinibem mnohem přínosnější (přežití HR = 0,42, 95% interval spolehlivosti: 0,28-0,64) v porovnání s kuřáky nebo s pacienty, kteří již kouřit přestali (HR = 0,87, 95% interval spolehlivosti: 0,71-1,05).

Ze 45 % pacientů se známou expresí EGFR byly hodnoty poměru rizik 0,68 (95% interval spolehlivosti: 0,49-0,94) u pacientů s nádory s EGFR-pozitivitou a 0,93 (95% interval spolehlivosti: 0,63-1,36) u pacientů s nádory s EGFR-negativitou (určeno imunohistochemicky použitím soupravy pharmDx ke stanovení EGFR, přičemž vzorek byl považován za EGFR negativní při označení méně než 10 % nádorových buněk). U zbývajících 55 % pacientů, u kterých nebyla exprese EGFR známa, byla hodnota poměru rizik 0,77 (95% interval spolehlivosti: 0,61-0,98).

Medián doby bez známek progresu onemocnění (PFS) ve skupině léčené přípravkem Tarceva byl 9,7 týdne (95% interval spolehlivosti: 9,4 až 12,4 týdne) ve srovnání s 8 týdny ve skupině, jíž bylo podáváno placebo (95% interval spolehlivosti: 7,9 až 8,1 týdne).

Objektivní odpověď na léčbu podle kritérií RECIST byla ve skupině léčené přípravkem Tarceva 8,9 % (95% interval spolehlivosti: 6,4 až 12,0).

Prvních 330 pacientů bylo hodnoceno centrálně (léčebná odpověď 6,2 %), 401 pacientů bylo hodnoceno zkoušejícími (léčebná odpověď 11,2 %).

Medián doby trvání odpovědi byl 34,3 týdne, v rozmezí hodnot od 9,7 týdne do 57,6 týdne a vyšších. Podíl pacientů, u nichž byla nastolena kompletní léčebná odpověď, částečná léčebná odpověď nebo stabilizace choroby, byl ve skupině léčené přípravkem Tarceva 44,0 % resp. 27,5 % ve skupině s placebem (p=0,004).

Prospěšný vliv léčby přípravkem Tarceva na dobu přežití byl rovněž pozorován u pacientů, u nichž nebylo dosaženo objektivní odpovědi na nádor (dle kritérií RECIST). Tuto skutečnost dokládá poměr rizik úmrtí 0,82 (95% interval spolehlivosti: 0,68 až 0,99) dosažený u pacientů, kde nejlepší odpovědi byla stabilní fáze choroby nebo progresse onemocnění.

Podávání přípravku Tarceva vedlo ke zlepšení příznaků ve smyslu signifikantně prodloužené doby do zhoršení kašle, dyspnoe a bolesti oproti placebu.

- Zhoubný nádor pankreatu (ve studii PA.3 byl přípravek Tarceva podáván současně s gemcitabinem):

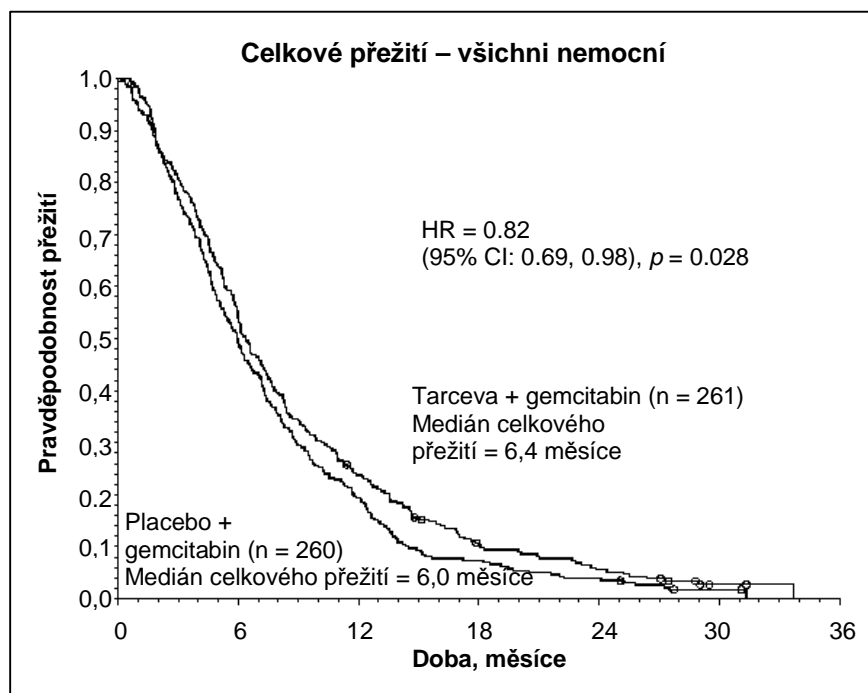
Účinnost a bezpečnost přípravku Tarceva v kombinaci s gemcitabinem jako léčby první linie byla stanovena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii u pacientů s lokálně pokročilým, neresekovatelným nebo metastazujícím nádorem pankreatu. Pacienti byli randomizováni k podávání přípravku Tarceva nebo placeba v kontinuálním režimu se souběžným intravenózním podáváním gemcitabinu (1000 mg/m<sup>2</sup>, cyklus 1 – v den 1, 8, 15, 22, 29, 36 a 43 osmitýdenního cyklu; cyklus 2 a následující cykly – ve dnech 1, 8 a 15 čtyřtýdenního cyklu [schválené dávkování a harmonogram pro zhoubný nádor pankreatu viz SPC pro gemcitabin]). Přípravek Tarceva nebo placebo byly podávány perorálně jednou denně, dokud nedošlo k progresi onemocnění nebo k nepříjemným projevům toxicity. Primárním cílovým parametrem studie byla doba přežití.

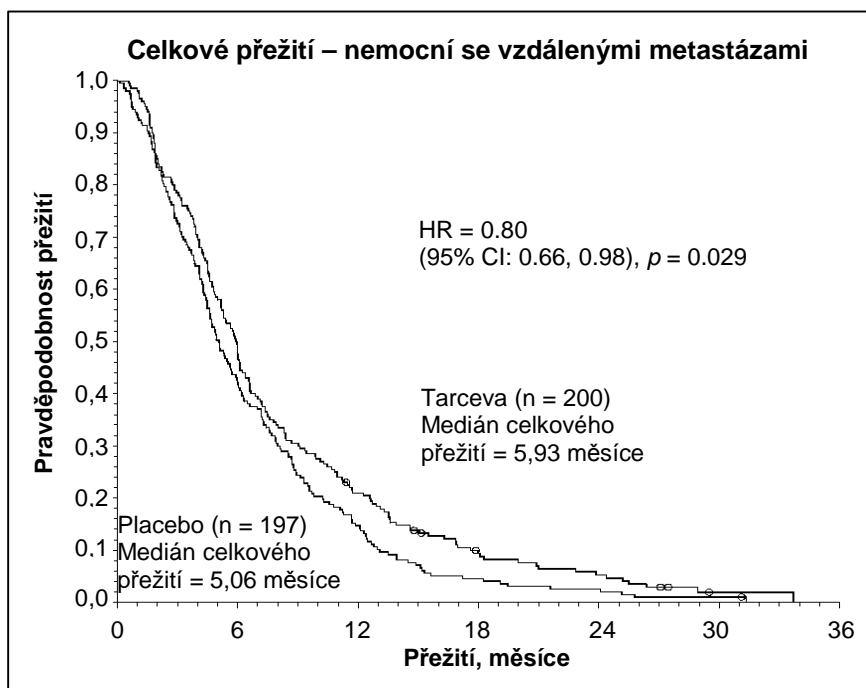
Pacienti dvou srovnávaných skupin, dostávající 100 mg přípravku Tarceva a gemcitabin nebo placebo a gemcitabin, vykazovali obdobné výchozí demografické vlastnosti a charakteristiku onemocnění, s výjimkou mírně vyššího zastoupení žen ve skupině léčené přípravkem Tarceva a gemcitabinem oproti skupině, jíž bylo podáváno placebo a gemcitabin:

Vstupní charakteristiky	Tarceva	Placebo
Ženy	51 %	44 %
Stav tělesné výkonnosti (ECOG PS) = 0	31 %	32 %
Stav tělesné výkonnosti (ECOG PS) = 1	51 %	51 %
Stav tělesné výkonnosti (ECOG PS) = 2	17 %	17 %
Metastatické onemocnění	77 %	76 %

Přežití bylo hodnoceno u všech registrovaných nemocných („intent-to-treat“ analýza) na základě údajů získaných během následného sledování. Výsledky jsou uvedeny v tabulce (výsledky skupiny s metastatickým onemocněním a s lokálně pokročilým onemocněním jsou odvozeny z analýzy podskupin).

Proměnná	Tarceva (měsíce)	Placebo (měsíce)	Rozdíl (měsíce)	Interval spolehlivosti rozdílu	HR	Interval spolehlivosti HR	P
Celková populace							
Střední doba celkového přežití	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Průměrná doba celkového přežití	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Nemocní s metastatickým onemocněním							
Střední doba celkového přežití	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Průměrná doba celkového přežití	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Nemocní s lokálně pokročilým onemocněním							
Střední doba celkového přežití	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Průměrná doba celkového přežití	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			





Retrospektivní analýza ukazuje, že nemocným s příznivým klinickým stavem při vstupu do studie (nízká intenzita bolesti, dobrá kvalita života a dobrá tělesná kondice) může být léčba přípravkem Tarceva více prospěšná. Pro prospěšnost léčby je většinou určujícím faktorem nízké skóre intenzity bolesti.

Retrospektivní analýza ukazuje, že pacienti, kterým je podávána Tarceva a u kterých se objevila vyrážka, měli delší dobu celkového přežití než nemocní bez projevů kožní vyrážky (střední doba celkového přežití 7,2 měsíce versus 5 měsíců, poměr rizik úmrtí 0,61). U 90 % pacientů došlo k výskytu vyrážky během prvních 44 dnů léčby přípravkem Tarceva, střední doba do výskytu vyrážky byla 10 dní.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Tarceva u všech podskupin pediatrické populace v indikaci nemalobuněčný karcinom plic a zhoubný nádor pankreatu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

**Absorpce:** Po perorálním podání jsou maximální hladiny erlotinibu v plazmě dosahovány přibližně po 4 hodinách od užití. Ve studii prováděné u zdravých dobrovolníků byl získán odhad absolutní biologické dostupnosti 59 %. Po perorálním podání dávky může být expozice zvýšena požitím jídla.

**Distribuce:** Erlotinib má zdánlivý průměrný distribuční objem 232 l a je distribuován do lidských nádorových tkání. Ve studii u 4 pacientů (3 pacienti s diagnózou nemalobuněčného karcinomu plic [NSCLC] a jeden pacient s nádorem hrtanu), kterým bylo perorálně podáváno 150 mg přípravku Tarceva jednou denně, byla ve vzorcích nádorové tkáně chirurgicky vyjmuté 9. den léčby nalezena koncentrace erlotinibu v průměru 1185 ng/g tkáně. Tento údaj odpovídá celkovému průměru 63 % (rozmezí 5-161 %) maximální koncentrace v plazmě pozorované ve stabilním stavu. Primární aktivní metabolity se v nádoru vyskytovaly v průměrných koncentracích 160 ng/g tkáně, což odpovídá celkovému průměru 113 % (rozmezí 88-130 %) maximální koncentrace v plazmě pozorované ve stabilním stavu. Vazba na plazmatické proteiny je přibližně 95 %. Erlotinib se váže na sérový albumin a alfa-1 kyselý glykoprotein (AAG).

**Biotransformace:** Erlotinib je u lidí metabolizován v játrech pomocí jaterních cytochromů, zejména CYP3A4 a v menší míře také CYP1A2. Mimosjaterní metabolismus CYP3A4 ve střevu, CYP1A1 v plicích a 1B1 v nádorové tkáni se potenciálně podílí na metabolické clearance erlotinibu.



Byly identifikovány tři hlavní metabolické dráhy: 1) O-demetylace postranního řetězce nebo obou řetězců následovaná oxidací na karboxylové kyseliny; 2) oxidace acetylenové části molekuly následovaná hydrolýzou na aryl karboxylové kyseliny a 3) aromatická hydroxylace na fenylu a acetylenové části molekuly. V neklinických stanoveních *in vitro* a na modelech nádorů *in vivo* bylo prokázáno, že primární metabolity erlotinibu OSI-420 a OSI-413 vznikající O-demetylací na postranních řetězcích mají potenci srovnatelnou s erlotinibem. Jsou přítomné v plazmě v koncentraci odpovídající <10 % erlotinibu a mají podobnou farmakokinetiku jako erlotinib.

Eliminace: Erlotinib je vylučován ve formě metabolitů ve stolici (>90 %), přičemž v ledvinách se z perorálně podané dávky eliminuje pouze malé množství (přibližně 9 %). Méně než 2 % orálně podané dávky je vyloučeno ve formě původní látky. Farmakokinetické populační analýzy, které byly prováděny u 591 pacientů léčených přípravkem Tarceva, ukázaly průměrnou zdánlivou clearance 4,47 l/hod a medián poločasu eliminace 36,2 hodiny. Proto je možno očekávat dosažení stabilní plazmatické koncentrace přibližně po 7 až 8 dnech.

#### Farmakokinetika ve vybraných populacích:

Na základě populačních farmakokinetických analýz nebyl zaznamenán žádný klinický statisticky významný vztah mezi předpokládanou zdánlivou clearance a věkem, hmotností, pohlavím a etnickou příslušností pacienta. Faktory, které korelovaly s farmakokinetikou erlotinibu, byly: celková koncentrace bilirubinu v séru pacienta, AAG a kouření v současné době. Zvýšené koncentrace bilirubinu v séru a koncentrace AAG byly spojeny s nižší rychlostí clearance erlotinibu. Klinický význam těchto rozdílů je nejasný. U kuřáků však byla vyšší clearance erlotinibu. Tato skutečnost byla potvrzena ve farmakokinetické studii srovnávající zdravé nekuřáky a zdravé kuřáky cigaret, kterým byla perorálně podána jednorázová dávka 150 mg erlotinibu. Hodnota geometrického průměru  $C_{max}$  byla 1056 ng/ml u nekuřáků a 689 ng/ml u kuřáků, což je u kuřáků průměrně 65,2 % hodnoty nalezené u nekuřáků (95% interval spolehlivosti: 44,3 až 95,9,  $p = 0,031$ ). Geometrický průměr  $AUC_{0-inf}$  byl 18726 ng•h/ml u nekuřáků a 6718 ng•h/ml u kuřáků, tedy průměrně 35,9 % hodnoty u nekuřáků (95% interval spolehlivosti: 23,7 až 54,3,  $p < 0,0001$ ). Geometrický průměr  $C_{24h}$  byl 288 ng/ml u nekuřáků a 34,8 ng/ml u kuřáků, což je 12,1 % hodnoty u nekuřáků (95% interval spolehlivosti: 4,82 až 30,2,  $p = 0,0001$ ).

V klíčové studii fáze III byla minimální plazmatická koncentrace erlotinibu v ustáleném stavu, které bylo dosaženo u stávajících kuřáků 0,65 µg/ml ( $n=16$ ), což bylo přibližně 2x méně než u bývalých kuřáků či nemocných, kteří nikdy nekouřili (1,28 µg/ml,  $n=108$ ). Tento účinek byl doprovázen 24% zvýšením zjevné plazmatické clearance erlotinibu. Ve studii fáze I s eskalací dávky u nemocných s nemalobuněčným plicním karcinomem (NSCLC), kteří byli stávajícími kuřáky, ukázaly farmakokinetické analýzy v ustáleném stavu proporcionální vzestup expozice erlotinibu pokud byla dávka Tarcevy zvýšena ze 150 mg na maximální tolerovanou dávku 300 mg. Minimální plazmatická koncentrace v ustáleném stavu dosáhla u kuřáků při dávce 300 mg hodnoty 1,22 µg/ml ( $n=17$ ).

Na základě výsledků těchto farmakokinetických studií je třeba doporučit kuřákům přestat s kouřením v době léčby přípravkem Tarceva, jinak může dojít ke snížení plazmatických hladin přípravku.

Na základě populačních farmakokinetických analýz se zdá, že v přítomnosti opioidů se expozice erlotinibu zvyšuje přibližně o 11 %.

Druhá studie populační farmakokinetiky byla provedena s využitím údajů o léčbě erlotinibem u 204 pacientů se zhoubným nádorem pankreatu, kterým byl podáván erlotinib a gemcitabin. Tato analýza ukázala, že proměnné ovlivňující clearance erlotinibu ve studii u pacientů se zhoubným nádorem pankreatu byly velmi podobné proměnným v předchozí farmakokinetické analýze jednotlivého léčiva. Nebyly identifikovány žádné nové účinky těchto proměnných. Současné podávání gemcitabinu nemělo na plazmatickou clearance erlotinibu žádný vliv.

Pediatrická populace: U pediatrických pacientů nebyly dosud provedeny žádné specifické studie.

Starší pacienti: U starších pacientů nebyly dosud provedeny žádné specifické studie.

Porucha funkce jater: Erlotinib je primárně zpracováván v játrech. U nemocných se solidními nádory a střední poruchou funkce jater (skóre Child-Pugh 7-9) dosáhly geometrický průměr  $AUC_{0-t}$  erlotinibu 27 000 ng\*h/ml a  $C_{max}$  805 ng/ml ve srovnání s 29 300 ng\*h/ml a 1 090 ng/ml u nemocných s přiměřenou funkcí jater, včetně nemocných s primárním jaterním nádorem nebo jaterními metastázami. Ačkoli hodnota  $C_{max}$  byla u nemocných se střední poruchou funkce jater statisticky významně nižší, není tento rozdíl považován za klinicky významný. Nejsou k dispozici údaje týkající se vlivu těžké jaterní dysfunkce na farmakokinetiku erlotinibu. Farmakokinetické populační analýzy prokázaly spojitost mezi zvýšenou koncentrací celkového bilirubinu v séru a nižší rychlostí clearance erlotinibu.

Porucha funkce ledvin: Erlotinib a jeho metabolity nejsou signifikantně vylučovány ledvinami, do moči se vyloučí méně než 9 % jednotlivé dávky. Ve farmakokinetických populačních analýzách nebyl pozorován žádný statisticky významný vztah mezi clearance erlotinibu a clearance kreatininu, ale nejsou dostupná data pro pacienty s clearance kreatininu menší než 15 ml/min.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky chronického podávání pozorované u nejméně jednoho živočišného druhu nebo alespoň v jedné studii zahrnovaly: poškození rohovky (atrofie, ulcerace), kůže (degenerace a zánět folikulů, zčervenání a alopecie), vaječníků (atrofie), jater (jaterní nekróza), ledvin (papilární nekróza a tubulární dilatace) a gastrointestinálního traktu (prodloužená doba vyprázdnění žaludku a průjem). Parametry červených krvinek byly sníženy a počet bílých krvinek, především neutrofilů, se zvýšil. V souvislosti s léčbou se projevilo zvýšení ALT, AST a bilirubinu. Tyto nálezy byly zaznamenány při nižších než klinicky významných expozicích.

Vzhledem k mechanismu účinku má erlotinib teratogenní potenciál. Údaje získané v reprodukčních toxikologických testech prováděných u potkanů a králíků při podávání dávek blízkých se maximu tolerovaných dávek a/nebo dávce toxické pro matku potvrdily jeho reprodukční (embryotoxicita u potkanů, resorpce embrya a toxicita pro plod u králíků) a vývojovou (omezení růstu potomstva a přežívání u potkanů) toxicitu, avšak bez teratogenních účinků a bez ovlivnění fertility. Tyto nálezy byly zaznamenány při klinicky relevantních expozicích.

Erlotinib byl konvenčními testy ve studiích genotoxicity vyhodnocen jako negativní. Dvouleté studie kancerogenity provedené s erlotinibem na potkanech a myších byly negativní až do expozicí vyšších, než je léčebná expozice u člověka (expozice až 2-krát, respektive 10-krát vyšší dle  $C_{max}$  a/nebo AUC).

U potkanů byla po UV iradiaci pozorována mírná fototoxická kožní reakce.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

*Jádro tablety:*

Monohydrát laktosy

Mikrokrytalická celulóza (E460)

Sodná sůl karboxymetyškrobu typu A

Natrium-lauryl-sulfát

Magnesium stearát (E470 b)

*Potahová vrstva tablety:*

Hydroxypropylcelulóza (E463)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol

Hypromelosa (E464)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistr z PVC potažený hliníkovou fólií, který obsahuje 30 tablet.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Velká Británie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/05/311/003

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 19. září 2005

Datum posledního prodloužení registrace: 19. září 2010

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABÍČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tarceva 25 mg potahované tablety  
Erlotinibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg erlotinibum (ve formě erlotinibi hydrochloridum).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje monohydrát laktosy. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**



**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/05/311/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

tarceva 25 mg

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tarceva 25 mg potahované tablety  
Erlotinibum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration Ltd.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tarceva 100 mg potahované tablety  
Erlotinibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg erlotinibum (ve formě erlotinibi hydrochloridum).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje monohydrát laktosy. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/05/311/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

tarceva 100 mg

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tarceva 100 mg potahované tablety  
Erlotinibum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration Ltd.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tarceva 150 mg potahované tablety  
Erlotinibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje 150 mg erlotinibum (ve formě erlotinibi hydrochloridum).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje monohydrát laktosy. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/05/311/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

tarceva 150 mg

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tarceva 150 mg potahované tablety  
Erlotinibum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration Ltd.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**



## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Tarceva 25 mg potahované tablety Tarceva 100 mg potahované tablety Tarceva 150 mg potahované tablety Erlotinibum**

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Tarceva a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tarceva užívat
3. Jak se přípravek Tarceva užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tarceva uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Tarceva a k čemu se používá**

Přípravek Tarceva obsahuje léčivou látku erlotinib. Přípravek Tarceva je lék určený k léčbě nádorových onemocnění tím, že zabraňuje aktivitě proteinu, který se nazývá receptor pro epidermální růstový faktor (k jeho označení se používá anglická zkratka EGFR). Je známo, že se tento protein podílí na vývoji a šíření nádorových buněk.

Přípravek Tarceva je určen k léčbě dospělých pacientů. Tento přípravek Vám může být předepsán, pokud trpíte pokročilým stádiem nemalobuněčného karcinomu plic. Může být předepsán jako úvodní léčba, pokud jsou ve Vašem nádoru přítomny specifické mutace EGFR. Může být také předepsán, pokud se po úvodní chemoterapii Vaše onemocnění významněji nezměnilo nebo pokud se Vaši nemoc nepodařilo pomocí chemoterapie zastavit.

Tento přípravek Vám rovněž může být předepsán v kombinaci s dalším přípravkem zvaným gemcitabin, pokud trpíte metastazujícím zhoubným nádorem slinivky břišní.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tarceva užívat**

##### **Neužívejte přípravek Tarceva:**

- jestliže jste alergický(á) na erlotinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

### **Upozornění a opatření:**

- jestliže užíváte jiné léky, které mohou zvyšovat nebo snižovat množství erlotinibu v krvi nebo mohou mít vliv na jeho účinek (antifungální látky jako ketokonazol, inhibitory proteáz, erytromycin, klaritromycin, fenytoin, karbamazepin, barbituráty, rifampicin, ciprofloxacín, omeprazol, ranitidin, přípravky obsahující těžkou tečkovanou nebo proteazomové inhibitory), poraďte se se svým lékařem. V některých případech mohou tyto látky snižovat účinnost nebo zvyšovat nežádoucí účinky přípravku Tarceva a Váš lékař může v případě nutnosti upravit Vaši léčbu. Lékař Vás také během terapie přípravkem Tarceva může léčit jinými než výše uvedenými léky.
- pokud užíváte antikoagulantia (léky, které napomáhají předcházet trombóze nebo které snižují srážlivost krve, např. warfarin), může přípravek Tarceva zvyšovat sklon ke krvácení. Poradte se se svým lékařem, který bude muset pravidelně kontrolovat Váš stav pomocí některých krevních testů.
- jestliže užíváte statiny (léky ke snížení hladiny cholesterolu v krvi), může přípravek Tarceva zvýšit riziko svalových problémů souvisejících s užíváním statinů. Tyto problémy mohou ve výjimečných případech vést k závažnému rozpadu svalů (rabdomyolýza) a následkem toho k poškození ledvin. Poradte se se svým lékařem.
- pokud používáte kontaktní čočky a/nebo jste dříve měl(a) problémy s očima, jako jsou například suchost očí, zánět přední části oka (rohovky) nebo vředy postihující přední část oka, informujte svého lékaře.

Viz též níže „Další léčivé přípravky a přípravek Tarceva“.

Kdy je třeba kontaktovat lékaře:

- jestliže máte náhlé dýchací obtíže spojené s kašlem nebo horečkou, protože lékař Vám může předepsat jinou potřebnou léčbu a léčbu přípravkem Tarceva ukončit;
- jestliže máte průjem, může být zapotřebí protiprůjmová léčba (například loperamid);
- okamžitě, v případě vážného nebo přetrvávajícího průjmu, nevolnosti, ztráty chuti k jídlu nebo zvracení může lékař v případě nutnosti Vaši léčbu přípravkem Tarceva přerušit a zvážit nutnost léčby v nemocnici;
- pokud máte silné bolesti břicha, těžké puchýře nebo olupování kůže. Lékař možná bude muset léčbu přerušit nebo ukončit;
- pokud se u Vás objeví akutní nebo zhoršující se zarudnutí nebo bolest oka, zvýšené slzení, rozmazané vidění a/nebo citlivost na světlo, informujte okamžitě lékaře nebo sestru, protože může být nutná okamžitá léčba (viz níže Možné nežádoucí účinky);
- pokud současně užíváte statiny a budete pozorovat nevysvětlitelnou bolest svalů, citlivost, slabost nebo křeče. Lékař možná bude muset léčbu přerušit nebo ukončit.

Viz též bod 4 „Možné nežádoucí účinky“.

### Onemocnění jater nebo ledvin

Není známo, zda má přípravek Tarceva jiné účinky, pokud Vaše játra nebo ledviny nefungují normálně. Při závažných onemocněních jater nebo ledvin se léčba tímto přípravkem nedoporučuje.

### Porucha glukuronidace, jako je např. Gilbertův syndrom

Jestliže trpíte poruchou glukuronidace, jako je např. Gilbertův syndrom, musí Váš lékař při Vaší léčbě postupovat se zvýšenou opatrností.

### Kouření

Pokud jste léčen(a) přípravkem Tarceva, měl(a) byste přestat kouřit, neboť v důsledku kouření může dojít ke snížení množství přípravku Tarceva v krvi.

### Děti a dospívající

U pacientů mladších 18 let dosud nebyly účinky přípravku Tarceva studovány. Tento přípravek se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Tarceva**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

### **Přípravek Tarceva s jídlem a pitím**

Neužívejte přípravek Tarceva s jídlem. Viz též bod 3 „Jak se přípravek Tarceva užívá“.

### **Těhotenství a kojení**

Během léčby přípravkem Tarceva braňte otěhotnění. Pokud by mohlo k otěhotnění dojít, užívejte v průběhu léčby a alespoň dva týdny po užití poslední tablety vhodnou antikoncepci.

Jestliže během léčby přípravkem Tarceva otěhotníte, okamžitě informujte lékaře, který rozhodne, zda v léčbě pokračovat či nikoli.

Při léčbě přípravkem Tarceva nekojte.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Ačkoli u přípravku Tarceva nebyl studován účinek na schopnost řídit a obsluhovat stroje, je ovlivnění těchto schopností léčbou velmi nepravděpodobné.

### Přecitlivělost

#### **Přípravek Tarceva obsahuje cukr zvaný monohydrát laktosy.**

Pokud Vám lékař sdělil, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, před užíváním přípravku Tarceva se s ním poraďte.

## **3. Jak se přípravek Tarceva užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Tablety je třeba podávat nejméně jednu hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po jídle.

Pokud trpíte nemalobuněčným karcinomem plic, obvyklá dávka je jedna tableta přípravku Tarceva 150 mg denně.

Pokud trpíte metastazujícím zhoubným nádorem slinivky břišní, je obvyklá dávka jedna tableta přípravku Tarceva 100 mg denně. Přípravek Tarceva je podáván v kombinaci s léčbou gemcitabinem.

Lékař Vám může upravit dávku postupně po 50 mg. Pro různé dávkovací režimy se Tarceva dodává v silách 25 mg, 100 mg nebo 150 mg.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Tarceva, než jste měl(a)**

Ihned kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Mohou se u Vás ve zvýšené míře projevit nežádoucí účinky a lékař může Vaši léčbu přerušit.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Tarceva**

Pokud jste zapomněl(a) užít jednu nebo více dávek přípravku Tarceva, kontaktujte co nejdříve Vašeho lékaře či lékárníka.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Tarceva**

Je důležité užívat přípravek Tarceva každodenně tak dlouho, jak Vám předepíše lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás projeví některý z níže popsaných nežádoucích účinků, co nejdříve kontaktujte svého lékaře. V některých případech může být nutné snížit dávku přípravku Tarceva nebo léčbu přerušit.

- Průjem a zvracení (velmi časté: může postihnout více než 1 osobu z 10). Přetrvávající a těžký průjem může vést ke snížení hladiny draslíku v krvi a k poruše funkce ledvin, zejména pokud současně dostáváte jiné protinádorové léky. **Ihned kontaktujte svého lékaře**, pokud budete mít velmi těžký nebo přetrvávající průjem, protože může být nutná léčba v nemocnici.
- Podráždění očí při zánětu spojivky nebo spojivky a rohovky (velmi časté: může postihnout více než 1 osobu z 10) nebo rohovky (časté: může postihnout až 1 osobu z 10).
- Forma postižení plic nazývaná intersticiální plicní nemoc (méně časté u pacientů pocházejících z Evropy; časté u pacientů pocházejících z Japonska: může postihnout až 1 osobu ze 100 v Evropě a až 1 osobu z 10 v Japonsku). Toto onemocnění může souviset rovněž s přirozeným postupem Vaší choroby a v některých případech může končit úmrtím. Pokud by se u Vás objevily příznaky jako **náhlé** dýchací obtíže spojené s kašlem nebo horečkou, **okamžitě vyhledejte lékaře**, mohlo by se jednat o toto onemocnění. Lékař může rozhodnout o úplném ukončení Vaší léčby přípravkem Tarceva.
- Byly pozorovány perforace (proděravění) zažívacího ústrojí (méně časté: může postihnout až 1 osobu ze 100). Pokud se u Vás objeví silná bolest břicha, sdělte to lékaři. Rovněž informujte lékaře, pokud jste v minulosti měl(a) peptický vřed (vřed žaludku či dvanáctníku) nebo divertikulózu, protože ty zvyšují riziko.
- Ve vzácných případech bylo pozorováno selhání jater (vzácné: může postihnout až 1 osobu z 1000). Pokud vyšetření krve ukáže na závažné změny jaterních funkcí, může lékař rozhodnout o úplném ukončení Vaší léčby.

**Velmi časté nežádoucí účinky** (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- Kožní vyrážka, která se může objevit nebo zhoršit v oblastech vystavených slunci. Při pobytu na slunci je vhodné ochranné oblečení a/nebo použití ochranných krémů (např. s obsahem minerálů).
- Infekce
- Nechutenství, snížení tělesné hmotnosti
- Deprese
- Bolesti hlavy, změny kožní citlivosti nebo necitlivost v končetinách
- Obtíže s dýcháním, kašel
- Nevolnost
- Podráždění v ústech
- Bolest břicha, poruchy trávení a nadýmání
- Abnormální hodnoty krevních jaterních testů
- Svědění, suchost kůže a vypadávání vlasů
- Únava, horečka, ztuhlost

**Časté nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- Krvácení z nosu
- Krvácení ze žaludku nebo střev
- Zánětlivé reakce kolem nehtů
- Infekce vlasových váčků
- Akné

- Praskání kůže (fisury)
- Snížená funkce ledvin (pokud je podáván mimo schválené indikace v kombinaci s chemoterapií)

**Méně časté nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- Změny řas
- Výrazné ochlupení těla a obličeje mužského typu
- Změny obočí
- Lomivost a ztráta nehtů

**Vzácné nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 osobu z 1000):

- Zarudlé nebo bolestivé dlaně nebo chodidla (syndrom palmoplantární erytrodysestezie)

**Velmi vzácné nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 osobu z 10000):

- Případy perforace (proděravění) rohovky nebo vředu na rohovce
- Závažný výskyt puchýřů nebo odlupování kůže (budící dojem tzv. Stevens-Johnsonova syndromu)
- Zánět oční duhovky

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Tarceva uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „Použitelné do:“ a na blistru za zkratkou „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

**Co přípravek Tarceva obsahuje:**

- **Léčivou látkou** přípravku Tarceva je erlotinibum. Jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg, 100 mg nebo 150 mg erlotinibu (ve formě erlotinib hydrochloridu) podle síly přípravku.
- **Dalšími složkami** jsou:  
Jádro tablety: monohydrát laktosy, mikrokrystalická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu typu A, natrium-lauryl-sulfát, magnesium-stearát (viz též bod 2 pro informace o monohydrátu laktosy).  
Potahová vrstva tablety: hypromelosa, hydroxypropylcelulóza, oxid titaničitý, makrogol.

**Jak přípravek Tarceva vypadá a co obsahuje toto balení:**

Přípravek Tarceva 25 mg je dodáván ve formě okrouhlých potahovaných tablet bílé až nažloutlé barvy s vyraženým nápisem „T 25“ na jedné straně a je dodáván v balení po 30 tabletách.

Přípravek Tarceva 100 mg je dodáván ve formě okrouhlých potahovaných tablet bílé až nažloutlé barvy s vyraženým nápisem „T 100“ na jedné straně a je dodáván v balení po 30 tabletách. Přípravek Tarceva 150 mg je dodáván ve formě okrouhlých potahovaných tablet bílé až nažloutlé barvy s vyraženým nápisem „T 150“ na jedné straně a je dodáván v balení po 30 tabletách.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Velká Británie

### **Výrobce**

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

### **Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

### **Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

### **Malta**

(See United Kingdom)

### **Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

### **Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### **Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

### **France**

Roche  
Tél:+33 (0) 1 47 61 40 00

### **Portugal**

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

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: +385 1 4722 333

**Ireland**

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

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 – 6 7039831

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována:**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>