

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tarceva 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Tarceva 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Tarceva 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Tarceva 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 25 mg erlotinib (ως erlotinib hydrochloride).

Tarceva 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg erlotinib (ως erlotinib hydrochloride).

Tarceva 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg erlotinib (ως erlotinib hydrochloride).

Έκδοχα με γνωστές δράσεις

Tarceva 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 25 mg περιέχει 27,43 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Tarceva 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 100 mg περιέχει 69,21 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Tarceva 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 150 mg περιέχει 103,82 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Tarceva 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Λευκά έως κιτρινόχρωμα, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία με την ένδειξη “T 25” χαραγμένη στη μία πλευρά.

Tarceva 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Λευκά έως κιτρινόχρωμα, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία με την ένδειξη “T 100” χαραγμένη στη μία πλευρά.

Tarceva 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Λευκά έως κιτρινόχρωμα, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία με την ένδειξη “T 150” χαραγμένη στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Μη Μικροκυτταρικός Καρκίνος του Πνεύμονα (ΜΜΚΠ)

Το Tarceva ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR.

Το Tarceva επίσης ενδείκνυται για τη θεραπεία συντήρησης εναλλαγής (switch maintenance) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR και σταθερή νόσο μετά από χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής.

Το Tarceva επίσης ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ μετά από αποτυχία ενός τουλάχιστον προηγούμενου χημειοθεραπευτικού σχήματος. Σε ασθενείς με όγκους χωρίς ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR, το Tarceva ενδείκνυται όταν άλλες θεραπευτικές επιλογές δεν θεωρούνται κατάλληλες.

Όταν συνταγογραφείται το Tarceva, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι παράγοντες που σχετίζονται με παρατεταμένη επιβίωση.

Δεν έχει καταδειχθεί όφελος επιβίωσης ή άλλες κλινικά σημαντικές επιδράσεις από την αγωγή σε ασθενείς με υποδοχείς του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR)- IHC αρνητικούς όγκους (βλ. παράγραφο 5.1).

Καρκίνος του παγκρέατος

Το Tarceva σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος.

Όταν συνταγογραφείται το Tarceva, οι παράγοντες που σχετίζονται με παρατεταμένη επιβίωση, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Δεν έχει δειχθεί όφελος επιβίωσης σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η αγωγή με Tarceva θα πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών.

Ασθενείς με Μη Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα

Η δοκιμασία των μεταλλάξεων στον EGFR θα πρέπει να διενεργείται σύμφωνα με τις εγκεκριμένες ενδείξεις (βλ. παράγραφο 4.1).

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση του Tarceva είναι 150 mg τα οποία λαμβάνονται τουλάχιστον μία ώρα πριν ή δύο ώρες μετά από τη λήψη φαγητού.

Ασθενείς με Καρκίνο του Παγκρέατος

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση του Tarceva είναι 100 mg τα οποία λαμβάνονται τουλάχιστον μία ώρα πριν ή δύο ώρες μετά από τη λήψη φαγητού, σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη [βλ. την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) της γεμισιταβίνης για την ένδειξη του καρκίνου του παγκρέατος].

Σε ασθενείς που δεν εκδηλώνουν εξάνθημα εντός των πρώτων 4-8 εβδομάδων θεραπείας, θα πρέπει να επανεξετάζεται η περαιτέρω χορήγηση θεραπείας με Tarceva (βλ. παράγραφο 5.1).

Όταν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης, η δόση θα πρέπει να μειωθεί ανά 50 mg (βλ. παράγραφο 4.4).

Το Tarceva διατίθεται σε περιεκτικότητες των 25 mg, 100 mg και 150 mg.

Η ταυτόχρονη χρήση υποστρωμάτων και τροποποιητών του CYP3A4 μπορεί να απαιτήσει προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.5).

Ηπατική Δυσλειτουργία

Η erlotinib αποβάλλεται μέσω ηπατικού μεταβολισμού και απέκκρισης με τη χολή. Αν και η έκθεση στην erlotinib ήταν παρόμοια σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κλίμακα Child Pugh 7-9) συγκριτικά με ασθενείς με επαρκή ηπατική λειτουργία, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χορήγηση του Tarceva σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο

μείωσης δόσης ή διακοπής του Tarceva αν εκδηλωθούν σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Δεν έχουν μελετηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της erlotinib σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (AST/SGOT και ALT/SGPT > 5 x ULN). Δεν συνιστάται η χρήση του Tarceva σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική Δυσλειτουργία

Δεν έχουν μελετηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της erlotinib σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (συγκέντρωση κρεατινίνης ορού >1,5 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο). Με βάση φαρμακοκινητικά στοιχεία, δεν φαίνεται να χρειάζεται προσαρμογή των δόσεων σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν συνιστάται η χρήση του Tarceva σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της erlotinib για τις εγκεκριμένες ενδείξεις δεν έχουν αποδειχθεί σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 18 ετών. Δεν συνιστάται η χρήση του Tarceva σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Καπνιστές

Το κάπνισμα έχει καταδειχθεί ότι μειώνει την έκθεση στην erlotinib κατά 50-60%. Η ανώτατη ανεκτή δόση του Tarceva σε ασθενείς με ΜΜΚΠ που καπνίζουν ήταν 300 mg. Η δόση των 300mg δεν κατέδειξε βελτιωμένη αποτελεσματικότητα στη θεραπεία δεύτερης γραμμής μετά από αποτυχία της χημειοθεραπείας σε σχέση με τη συνιστώμενη δόση των 150mg σε ασθενείς που συνεχίζουν το κάπνισμα. Τα δεδομένα ασφάλειας ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των δόσεων 300 mg και 150 mg. Ωστόσο, υπήρξε αριθμητική αύξηση της συχνότητας εμφάνισης εξανθήματος, διάμεσης πνευμονοπάθειας και διάρροιας, σε ασθενείς που έλαβαν την υψηλότερη δόση erlotinib. Θα πρέπει να συνιστάται στους καπνιστές η διακοπή του καπνίσματος (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5, 5.1 και 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην erlotinib ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Εκτίμηση της κατάστασης μεταλλάξεων του EGFR

Όταν αξιολογείται η χρήση του Tarceva ως πρώτης γραμμής θεραπεία ή συντήρηση για τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ, είναι σημαντικό να προσδιορίζεται η κατάσταση μεταλλάξεων του EGFR ενός ασθενούς.

Μια έγκυρη, τεκμηριωμένη, αξιόπιστη και ευαίσθητη δοκιμασία με προκαθορισμένο όριο θετικότητας και αποδεδειγμένη χρησιμότητα για τον προσδιορισμό της κατάστασης μεταλλάξεων του EGFR, χρησιμοποιώντας είτε DNA του όγκου που προέρχεται από δείγμα ιστού είτε ελεύθερο DNA κυκλοφορίας (cfDNA) που λαμβάνεται από δείγμα αίματος (πλάσματος), θα πρέπει να διεξάγεται σύμφωνα με τοπική ιατρική πρακτική.

Αν χρησιμοποιείται δοκιμασία cfDNA με βάση το πλάσμα και το αποτέλεσμα είναι αρνητικό για τις ενεργοποιητικές μεταλλάξεις, πραγματοποιήστε δοκιμασία ιστού όποτε είναι δυνατόν λόγω της πιθανότητας ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων από μια δοκιμασία με βάση το πλάσμα.

Καπνιστές

Οι καπνιστές πρέπει να καθοδηγούνται να διακόψουν το κάπνισμα, καθώς οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της erlotinib στους καπνιστές είναι μειωμένες συγκριτικά με των μη-καπνιστών. Ο βαθμός μείωσης πιθανόν να είναι κλινικά σημαντικός (βλ. παραγράφους 4.2, 4.5, 5.1 και 5.2).

Διάμεση Πνευμονοπάθεια

Έχουν όχι συχνά αναφερθεί περιστατικά συμβαμάτων τύπου διάμεσης πνευμονοπάθειας (Interstitial Lung Disease-like, ILD-like) συμπεριλαμβανομένων και περιστατικών με θανατηφόρο έκβαση, σε

ασθενείς που έλαβαν Tarceva για τη θεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (ΜΜΚΠ), του καρκίνου του παγκρέατος ή άλλων προχωρημένων συμπαγών όγκων. Στη βασική μελέτη BR.21 στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, η επίπτωση της διάμεσης πνευμονοπάθειας (0,8%) ήταν η ίδια και στις ομάδες υπό εικονικό φάρμακο και στις ομάδες υπό Tarceva. Σε μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών μελετών του ΜΜΚΠ (εξαιρουμένων των μελετών φάσης I και μελετών φάσης II μονού σκέλους λόγω έλλειψης ομάδων ελέγχου), η επίπτωση των συμβαμάτων τύπου διάμεσης πνευμονοπάθειας ήταν 0,9% στο Tarceva συγκριτικά με 0,4% στους ασθενείς στις ομάδες ελέγχου.

Στη μελέτη για τον καρκίνο του παγκρέατος σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη, η επίπτωση των συμβαμάτων τύπου διάμεσης πνευμονοπάθειας ήταν 2,5% στην ομάδα υπό Tarceva συν γεμισιταβίνη έναντι 0,4% στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο συν γεμισιταβίνη. Οι αναφερθείσες διαγνώσεις σε ασθενείς για τους οποίους υπήρχαν υποψίες ότι είχαν συμβάματα τύπου διάμεσης πνευμονοπάθειας, συμπεριλάμβαναν πνευμονίτιδα, πνευμονίτιδα από ακτινοβολία, πνευμονίτιδα από υπερευαισθησία, διάμεση πνευμονία, διάμεση πνευμονοπάθεια, αποφρακτική βρογχολίτιδα, πνευμονική ίνωση, Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS), κυψελίτιδα και διήθηση πνεύμονα. Τα συμπτώματα άρχισαν από λίγες ημέρες έως μερικούς μήνες μετά από την έναρξη της θεραπείας με Tarceva. Ήταν συχνοί οι συγχυτικοί ή συνεργικοί παράγοντες όπως η ταυτόχρονη ή προηγούμενη χημειοθεραπεία, η προηγούμενη ακτινοθεραπεία, η προϋπάρχουσα παρεγχυματική πνευμονοπάθεια, η μεταστατική πνευμονοπάθεια ή οι πνευμονικές λοιμώξεις. Παρατηρείται υψηλότερη επίπτωση διάμεσης πνευμονοπάθειας (περίπου 5% με ποσοστό θνησιμότητας 1,5%) μεταξύ των ασθενών σε μελέτες που διεξάχθηκαν στην Ιαπωνία.

Σε ασθενείς που εκδηλώνουν οξεία έναρξη νέων και/ή προοδευτικά ανεξήγητων πνευμονικών συμπτωμάτων όπως δύσπνοια, βήχας και πυρετός, η θεραπεία με Tarceva θα πρέπει να διακοπεί έως την εκτίμηση της διάγνωσης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αγωγή με erlotinib και γεμισιταβίνη πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την πιθανότητα να αναπτύξουν τοξικότητα τύπου διάμεσης πνευμονοπάθειας. Εάν διαγνωστεί διάμεση πνευμονοπάθεια, το Tarceva θα πρέπει να διακοπεί και θα πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη αγωγή όπως είναι απαραίτητο (βλ. παράγραφο 4.8).

Διάρροια, αφυδάτωση, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και νεφρική ανεπάρκεια

Έχει εκδηλωθεί διάρροια (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων πολύ σπάνιων περιστατικών με έκβαση θάνατο) σε ποσοστό περίπου 50% των ασθενών που λαμβάνουν Tarceva και η μέτρια ή σοβαρή διάρροια θα πρέπει να αντιμετωπιστεί π.χ. με λοπεραμίδη. Σε ορισμένα περιστατικά μπορεί να είναι απαραίτητη η μείωση της δόσης. Στις κλινικές μελέτες οι δόσεις μειώθηκαν ανά 50 mg. Οι μειώσεις των δόσεων ανά 25 mg δεν έχουν διερευνηθεί. Στην περίπτωση σοβαρής ή εμμένουσας διάρροιας, ναυτίας, ανορεξίας ή εμέτου που συσχετίζεται με αφυδάτωση, η θεραπεία με Tarceva θα πρέπει να διακοπεί και θα πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα για να αντιμετωπιστεί η αφυδάτωση (βλ. παράγραφο 4.8). Έχουν γίνει σπάνια αναφορές για υποκαλιαιμία και νεφρική ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένων και περιστατικών με έκβαση θάνατο). Ορισμένες περιπτώσεις αποδόθηκαν στη σοβαρή αφυδάτωση λόγω της διάρροιας, του εμέτου και/ή της ανορεξίας, ενώ άλλες στη συγχωρήγηση με χημειοθεραπεία. Σε πιο σοβαρές ή εμμένουσες καταστάσεις διάρροιας ή σε καταστάσεις που οδηγούν σε αφυδάτωση, κυρίως σε ομάδες ασθενών με επιβαρυντικούς παράγοντες κινδύνου (ιδιαίτερα συγχωρηγούμενη χημειοθεραπεία και άλλα φάρμακα, συμπτώματα ή ασθένειες ή άλλες προδιαθεσικές συνθήκες συμπεριλαμβανομένης της προχωρημένης ηλικίας), η θεραπεία με Tarceva θα πρέπει να διακόπτεται και θα πρέπει να λαμβάνονται τα απαραίτητα μέτρα προκειμένου να ενυδατωθούν εντατικά οι ασθενείς ενδοφλεβίως. Επιπροσθέτως, θα πρέπει να παρακολουθούνται η νεφρική λειτουργία και οι ηλεκτρολύτες στον ορό συμπεριλαμβανομένου του καλίου σε ασθενείς με κίνδυνο αφυδάτωσης.

Ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια

Σπάνιες περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας (συμπεριλαμβανομένων και περιστατικών με θανατηφόρο έκβαση) έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια χρήσης με Tarceva. Συγχυτικοί παράγοντες συμπεριλαμβάνουν προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή ταυτόχρονες ηπατοτοξικές θεραπείες. Επομένως, σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο περιοδικός έλεγχος λειτουργίας του ήπατος. Η δόση του Tarceva θα πρέπει να διακόπτεται εφόσον οι μεταβολές στην ηπατική λειτουργία είναι σοβαρές (βλέπε παράγραφο 4.8). Το Tarceva δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Γαστρεντερική διάτρηση

Οι ασθενείς που λαμβάνουν Tarceva έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικής διάτρησης, η οποία δεν παρατηρήθηκε συχνά (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων περιστατικών με έκβαση θάνατο). Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αντιαγγειογενετικούς παράγοντες, κορτικοστεροειδή, ΜΣΑΦ και/ή χημειοθεραπεία που βασίζεται σε ταξάνες ή όσοι έχουν προηγούμενο ιστορικό πεπτικού έλκους ή εκκολπωματική νόσο, έχουν αυξημένο κίνδυνο. Το Tarceva θα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα σε ασθενείς που εμφανίζουν γαστρεντερική διάτρηση (βλέπε παράγραφο 4.8).

Πομφολυγώδεις και αποφολιδωτικές διαταραχές του δέρματος

Έχουν αναφερθεί πομφολυγώδεις, φλύκταινες και αποφολιδωτικές καταστάσεις του δέρματος, συμπεριλαμβανομένων πολύ σπάνιων περιπτώσεων συνδρόμου Stevens-Johnson/τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, οι οποίες σε κάποιες περιπτώσεις ήταν θανατηφόρες (βλέπε παράγραφο 4.8). Η θεραπεία με Tarceva θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά ή να διακόπτεται μόνιμα εάν οι ασθενείς παρουσιάσουν σοβαρές πομφολυγώδεις, φλύκταινες ή αποφολιδωτικές καταστάσεις. Οι ασθενείς με πομφολυγώδεις και αποφολιδωτικές διαταραχές του δέρματος θα πρέπει να ελέγχονται για δερματική λοίμωξη και να υποβάλλονται σε θεραπεία σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες οδηγίες διαχείρισης.

Οπτικές διαταραχές

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν κερατίτιδα, όπως οξεία ή επιδεινούμενη: φλεγμονή του οφθαλμού, δακρύρροια, ευαισθησία στο φως, θαιπή όραση, πόνος του οφθαλμού και / ή εξέρυθροι οφθαλμοί θα πρέπει να αναφέρονται αμέσως σε έναν ειδικό οφθαλμίατρο. Αν η διάγνωση της ελκώδους κερατίτιδας επιβεβαιωθεί, η θεραπεία με Tarceva θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά ή μόνιμα. Αν διαγνωστεί κερατίτιδα, θα πρέπει να εξεταστούν προσεκτικά τα οφέλη και οι κίνδυνοι από τη συνέχιση της θεραπείας. Το Tarceva θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό κερατίτιδας, ελκώδους κερατίτιδας ή σοβαρής ξηροφθαλμίας. Η χρήση φακών επαφής είναι επίσης ένας παράγοντας κινδύνου για κερατίτιδα και εξέλκωση. Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις διάτρησης του κερατοειδούς ή εξέλκωσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tarceva (βλέπε παράγραφο 4.8).

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Ισχυροί επαγωγοί του CYP3A4 μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της erlotinib, ενώ ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη τοξικότητα. Πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη αγωγή με παράγοντες αυτού του τύπου (βλ. παράγραφο 4.5).

Άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων

Η erlotinib χαρακτηρίζεται από μείωση της διαλυτότητας σε pH μεγαλύτερο του 5. Τα φαρμακευτικά προϊόντα στα οποία μεταβάλλεται το pH του άνω γαστρεντερικού σωλήνα, όπως οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων, οι ανταγωνιστές H₂ και τα αντιόξινα, πιθανόν να μεταβάλλουν τη διαλυτότητα της erlotinib και συνεπώς τη βιοδιαθεσιμότητά της. Η αύξηση της δόσης του Tarceva, όταν συγχρησιάζεται με παράγοντες αυτού του τύπου δεν είναι πιθανόν να αντισταθμίσει τη μείωση στην έκθεση. Θα πρέπει να αποφεύγεται ο συνδυασμός της erlotinib με αναστολείς αντλίας πρωτονίων. Οι επιδράσεις της ταυτόχρονης χορήγησης της erlotinib με ανταγωνιστές H₂ και αντιόξινων είναι άγνωστες. Ωστόσο, η μείωση της βιοδιαθεσιμότητας είναι πιθανή. Επομένως, η ταυτόχρονη χορήγηση με αυτούς τους συνδυασμούς θα πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.5). Εφόσον η χρήση των αντιόξινων κρίνεται απαραίτητη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Tarceva, θα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή δύο ώρες μετά την καθημερινή δόση του Tarceva.

Τα δισκία περιέχουν λακτόζη και δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας της λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες.

Erlotinib και άλλα υποστρώματα του CYP

Η erlotinib είναι ισχυρός αναστολέας του CYP1A1 και μέτριος αναστολέας των CYP3A4 και CYP2C8, καθώς και ισχυρός αναστολέας της γλυκουρονιδίωσης από UGT1A1 *in vitro*.

Είναι άγνωστη η σημασία, από άποψη φυσιολογίας, της ισχυρής αναστολής του CYP1A1 εξαιτίας της πολύ περιορισμένης έκφρασης του CYP1A1 στους ιστούς του ανθρώπου.

Όταν η erlotinib συγχωρηγήθηκε με σιπροφλοξασίνη, ένα μέτριο αναστολέα CYP1A2, η έκθεση στην erlotinib [AUC] αυξήθηκε σημαντικά σε ποσοστό έως 39%, ενώ δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή στη C_{max} . Ομοίως, η έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη αυξήθηκε σε ποσοστό περίπου έως 60% και 48% για την AUC και τη C_{max} , αντίστοιχα. Η κλινική συσχέτιση αυτής της αύξησης δεν έχει καταδειχθεί. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η σιπροφλοξασίνη ή οι ισχυροί αναστολείς CYP1A2 (π.χ. fluvoxamine) συνδυάζονται με την erlotinib. Εφόσον παρατηρηθούν ανεπιθύμητες αντιδράσεις σχετιζόμενες με την erlotinib, η δόση της erlotinib πιθανόν να μειωθεί.

Η προηγούμενη θεραπεία ή η ταυτόχρονη χορήγηση με Tarceva δεν μετέβαλε την κάθαρση των υποδειγματικών υποστρωμάτων CYP3A4, της μιδαζολάμης και της ερυθρομυκίνης, όμως έδειξε ότι μειώνει την από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της μιδαζολάμης έως και 24%. Σε μία άλλη κλινική μελέτη, καταδείχθηκε ότι η erlotinib δεν επιδρά στη φαρμακοκινητική του συγχωρηγούμενου υποστρώματος του CYP3A4/2C8, της πακλιταξέλης. Επομένως, σημαντικές αλληλεπιδράσεις με την κάθαρση άλλων υποστρωμάτων CYP3A4 δεν είναι πιθανές.

Η αναστολή της γλυκουρονιδίωσης μπορεί να προκαλέσει αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι υποστρώματα του UGT1A1 και η κάθαρσή τους γίνεται αποκλειστικά μέσω αυτής της οδού. Οι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα έκφρασης του UGT1A1 ή γενετικές διαταραχές γλυκουρονιδίωσης (π.χ. νόσος Gilbert) ενδέχεται να καταδείξουν υψηλές συγκεντρώσεις χολερυθρίνης στον ορό και πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

Η erlotinib μεταβολίζεται στους ανθρώπους στο ήπαρ από τα ηπατικά κυτοχρώματα, κυρίως από το CYP3A4 και σε μικρότερη έκταση από το CYP1A2. Εξω-ηπατικός μεταβολισμός από το CYP3A4 στο έντερο, από το CYP1A1 στον πνεύμονα και από το CYP1B1 στον ιστό του όγκου, μπορεί επίσης να συμβάλλει στη μεταβολική κάθαρση της erlotinib. Ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις μπορεί να προκύψουν με δραστικές ουσίες οι οποίες είτε μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα, είτε είναι αναστολείς ή επαγωγείς αυτών των ενζύμων.

Ισχυροί αναστολείς της δραστηριότητας του CYP3A4 μειώνουν τον μεταβολισμό της erlotinib και αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της erlotinib στο πλάσμα. Σε μία κλινική μελέτη, η ταυτόχρονη χρήση erlotinib με κετοконаζόλη (200 mg από στόματος δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες), έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, είχε ως αποτέλεσμα μία αύξηση της έκθεσης σε erlotinib (86% της AUC και 69% της C_{max}). Ως εκ τούτου, θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η erlotinib συνδυάζεται με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, π.χ. τα αντιμυκητιασικά που ανήκουν στις αζόλες (δηλ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη), τους αναστολείς πρωτεάσης, την ερυθρομυκίνη ή την κλαριθρομυκίνη. Εάν κριθεί απαραίτητο, θα πρέπει να μειωθεί η δόση της erlotinib, ιδιαίτερα εάν παρατηρηθεί τοξικότητα.

Ισχυροί επαγωγείς της δραστηριότητας του CYP3A4 αυξάνουν τον μεταβολισμό της erlotinib και μειώνουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις της erlotinib στο πλάσμα. Σε μία κλινική μελέτη, η ταυτόχρονη χρήση της erlotinib με ριφαμπικίνη (600 mg από στόματος μία φορά ημερησίως για 7 ημέρες), έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4, είχε ως αποτέλεσμα μείωση της διάρκειας AUC της erlotinib σε ποσοστό 69%. Η ταυτόχρονη χορήγηση ριφαμπικίνης με εφάπαξ δόση Tarceva 450 mg είχε ως αποτέλεσμα την έκθεση (AUC) στην erlotinib κατά μέσο όρο 57,5% μετά από μια εφάπαξ δόση Tarceva 150 mg χωρίς θεραπεία με ριφαμπικίνη. Επομένως, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χορήγηση Tarceva με επαγωγείς CYP3A4. Για τους ασθενείς που απαιτούν ταυτόχρονη χορήγηση με Tarceva και ισχυρό επαγωγέα CYP3A4, όπως η ριφαμπικίνη, θα πρέπει να εξετάζεται η

αύξηση της δόσης σε 300 mg, ενώ η ασφάλεια τους παρακολουθείται προσεκτικά (συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών και ηπατικών λειτουργιών και ηλεκτρολυτών ορού) και εάν είναι καλώς ανεκτό για περισσότερες από 2 εβδομάδες, θα πρέπει να εξεταστεί η περαιτέρω αύξηση σε 450 mg με προσεκτική παρακολούθηση της ασφάλειας. Μειωμένη έκθεση μπορεί επίσης να προκύψει και με άλλους επαγωγείς π.χ. φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, βαρβιτουρικά ή St. John's Wort (*hypericum perforatum*). Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν αυτές οι δραστικές ουσίες συνδυάζονται με erlotinib. Όποτε είναι εφικτό, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη εναλλακτικές θεραπείες χωρίς την ύπαρξη της ισχυρής επαγωγικής δραστηριότητας του CYP3A4.

Erlotinib και αντιπηκτικά παράγωγα της κουμαρίνης

Η αλληλεπίδραση με αντιπηκτικά που είναι παράγωγα της κουμαρίνης συμπεριλαμβανομένης της βαρφαρίνης, οδήγησε σε αυξημένο Διεθνή Λόγο Ομαλοποίησης (International Normalized Ratio, INR) και σε αιμορραγικά επεισόδια, τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις ήταν θανατηφόρα, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν Tarceva. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά που είναι παράγωγα της κουμαρίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για οποιεσδήποτε μεταβολές στον χρόνο προθρομβίνης ή στις τιμές του Διεθνούς Λόγου Ομαλοποίησης.

Erlotinib και στατίνες

Ο συνδυασμός Tarceva και μιας στατίνης μπορεί να αυξήσει το ενδεχόμενο μυοπάθειας που οφείλεται στη στατίνη, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης, το οποίο παρατηρήθηκε σπάνια.

Erlotinib και καπνιστές

Τα αποτελέσματα μιας φαρμακοκινητικής μελέτης αλληλεπίδρασης, έδειξαν σημαντική μείωση 2,8-, 1,5- και 9- φορές της AUC_{inf} , της C_{max} και της συγκέντρωσης του πλάσματος σε 24 ώρες αντίστοιχως, μετά τη χορήγηση του Tarceva σε καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Επομένως, οι ασθενείς που εξακολουθούν να καπνίζουν θα πρέπει να ενθαρρύνονται να διακόψουν το κάπνισμα όσο το δυνατόν νωρίτερα πριν την έναρξη της αγωγής με Tarceva, καθώς σε αντίθετη περίπτωση, οι συγκεντρώσεις της erlotinib στο πλάσμα μειώνονται. Με βάση τα στοιχεία της μελέτης CURRENTS, δεν παρατηρήθηκε καμία απόδειξη για το όφελος μιας υψηλότερης δόσης erlotinib 300 mg όταν συγκρίθηκε με τη συνιστώμενη δόση των 150 mg σε καπνιστές. Τα δεδομένα ασφάλειας ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των δόσεων 300 mg και 150 mg. Ωστόσο, υπήρξε αριθμητική αύξηση της συχνότητας εμφάνισης εξανθήματος, διάμεσης πνευμονοπάθειας και διάρροιας, σε ασθενείς που έλαβαν υψηλότερη δόση erlotinib. (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4, 5.1 και 5.2).

Erlotinib και αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης

Η erlotinib είναι υπόστρωμα για τον μεταφορέα της δραστικής ουσίας, P-γλυκοπρωτεΐνη. Η σύγχρονη χορήγηση αναστολέων της P-γλυκοπρωτεΐνης, π.χ. κυκλοσπορίνης και βεραπαμίλης, μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολή της κατανομής και/ή της αποβολής της erlotinib. Οι συνέπειες αυτής της αλληλεπίδρασης π.χ. για την τοξικότητα στο ΚΝΣ δεν έχουν τεκμηριωθεί. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε τέτοιες καταστάσεις.

Erlotinib και φαρμακευτικά προϊόντα στα οποία μεταβάλλεται το pH

Η erlotinib χαρακτηρίζεται από μείωση της διαλυτότητας σε pH μεγαλύτερο του 5. Τα φαρμακευτικά προϊόντα στα οποία μεταβάλλεται το pH του άνω γαστρεντερικού σωλήνα πιθανόν να μεταβάλλουν τη διαλυτότητα της erlotinib και συνεπώς τη βιοδιαθεσιμότητά της. Η συγχορήγηση της erlotinib με ομεπραζόλη, έναν αναστολέα αντλίας πρωτεϊνών (PPI), μείωσε την έκθεση στην erlotinib (AUC) και τη μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) σε ποσοστά έως 46% και 61% αντίστοιχα. Δεν υπήρξε μεταβολή στην T_{max} ή στο χρόνο ημιζωής. Η ταυτόχρονη χορήγηση του Tarceva με 300 mg ρανιτιδίνης, ανταγωνιστή του υποδοχέα H_2 , μείωσε την έκθεση στην erlotinib [AUC] και τις μέγιστες συγκεντρώσεις [C_{max}] έως 33% και 54%, αντίστοιχα. Η αύξηση της δόσης του Tarceva, όταν συγχορηγείται με παράγοντες αυτού του τύπου δεν είναι πιθανό να αντισταθμίσει αυτή τη μείωση στην έκθεση. Εντούτοις, όταν το Tarceva χορηγήθηκε με κλιμακούμενο τρόπο 2 ώρες πριν ή 10 ώρες μετά τα 150 mg ρανιτιδίνης δύο φορές ημερησίως, η έκθεση στην erlotinib [AUC] και οι μέγιστες συγκεντρώσεις [C_{max}] μειώθηκαν μόνο έως 15% και 17%, αντίστοιχα. Δεν έχει διερευνηθεί η επίδραση των αντιόξινων στην απορρόφηση της erlotinib αλλά η απορρόφηση μπορεί να επηρεαστεί, οδηγώντας σε χαμηλότερα επίπεδα στο πλάσμα. Συνοπτικά, θα πρέπει να αποφεύγεται ο συνδυασμός της erlotinib με αναστολείς αντλίας πρωτονίων. Εφόσον η χρήση των αντιόξινων κρίνεται απαραίτητη

κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Tarceva, θα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή δύο ώρες μετά την καθημερινή δόση του Tarceva. Εάν εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης ρανιτιδίνης, θα πρέπει να χορηγηθεί με κλιμακούμενο τρόπο, δηλαδή το Tarceva θα πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή 10 ώρες μετά τη δόση της ρανιτιδίνης.

Erlotinib και Γεμισιταβίνη

Σε μία μελέτη Φάσης Ιβ, δεν υπήρχαν σημαντικές επιδράσεις της γεμισιταβίνης στη φαρμακοκινητική της erlotinib ούτε υπήρχαν σημαντικές επιδράσεις της erlotinib στη φαρμακοκινητική της γεμισιταβίνης.

Erlotinib και Καρβοπλατίνη/Πακλιταξέλη

Η erlotinib αυξάνει τις συγκεντρώσεις πλατίνης. Σε μια κλινική μελέτη, η ταυτόχρονη χρήση της erlotinib με καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη οδήγησε σε αύξηση της συνολικής συγκέντρωσης AUC₀₋₄₈ της πλατίνης σε 10,6%. Αν και στατιστικά σημαντικό, το μέγεθος αυτής της διαφοράς δεν λαμβάνεται ως κλινικά σημαντικό. Στην κλινική πρακτική, πιθανόν να υπάρχουν άλλοι παράγοντες που οδηγούν σε αυξημένη έκθεση στην καρβοπλατίνη, όπως η νεφρική ανεπάρκεια. Δεν υπάρχουν σημαντικές επιδράσεις της καρβοπλατίνης ή της πακλιταξέλης στη φαρμακοκινητική της erlotinib.

Erlotinib και Καπεσιταβίνη

Η καπεσιταβίνη πιθανόν να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της erlotinib. Όταν η erlotinib χορηγήθηκε σε συνδυασμό με καπεσιταβίνη, υπήρξε μια στατιστικά σημαντική αύξηση στην AUC της erlotinib και μια οριακή αύξηση στην C_{max} όταν συγκρίθηκε με τιμές που παρατηρήθηκαν σε μια άλλη μελέτη όπου η erlotinib χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία. Δεν υπήρξαν σημαντικές επιδράσεις της erlotinib στη φαρμακοκινητική της καπεσιταβίνης.

Erlotinib και αναστολείς πρωτεασώματος

Λόγω του μηχανισμού δράσης, οι αναστολείς πρωτεασώματος, συμπεριλαμβανομένης της βορτεζομίμπης, μπορεί να αναμένεται να επηρεάσουν τη δράση των αναστολέων του EGFR, συμπεριλαμβανομένης της erlotinib. Η συγκεκριμένη επίδραση υποστηρίζεται από περιορισμένα κλινικά δεδομένα και προκλινικές μελέτες που καταδεικνύουν αποδόμηση του EGFR μέσω του πρωτεασώματος.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χορήγηση της erlotinib σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έχουν καταδείξει απόδειξη τερατογένεσης ή μη φυσιολογικού τοκετού. Ωστόσο, οι αρνητικές επιπτώσεις για την κύηση δεν μπορούν να αποκλειστούν, εφόσον μελέτες σε επίμυς και κουνέλια έχουν δείξει αυξημένη εμβρυϊκή θνησιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να καθοδηγούνται να αποφεύγουν την κύηση κατά τη διάρκεια θεραπείας με Tarceva. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται επαρκείς μέθοδοι αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας. Η θεραπεία σε έγκυες γυναίκες θα πρέπει να συνεχίζεται μόνο εάν το ενδεχόμενο όφελος για τη μητέρα υπερβαίνει τον κίνδυνο για το έμβρυο.

Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό εάν η erlotinib εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την εκτίμηση της επίδρασης του Tarceva στην παραγωγή γάλακτος ή της παρουσίας του στο μητρικό γάλα. Καθώς το ενδεχόμενο κινδύνου για το βρέφος είναι άγνωστο, οι μητέρες θα πρέπει να καθοδηγούνται να μη θηλάζουν κατά τη διάρκεια θεραπείας με Tarceva και για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά την τελική δόση.

Γονιμότητα

Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έδωσαν αποδείξεις εξασθένησης της γονιμότητας. Ωστόσο, οι αρνητικές επιπτώσεις για τη γονιμότητα δεν μπορούν να αποκλειστούν, εφόσον μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει επιδράσεις σε αναπαραγωγικές παραμέτρους (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών· παρόλα αυτά, η erlotinib δεν συσχετίζεται με επιβάρυνση στη νοητική ικανότητα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η αξιολόγηση ασφαλείας του Tarceva βασίζεται στα δεδομένα από περισσότερους από 1500 ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση 150 mg Tarceva ως μονοθεραπεία και περισσότερους από 300 ασθενείς που έλαβαν Tarceva 100 ή 150 mg σε συνδυασμό με γεμισταβίνη.

Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων (ADRs) από κλινικές δοκιμές που αναφέρθηκαν μόνο με Tarceva ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία συνοψίζονται με βάση τον Βαθμό κατά το National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) στον Πίνακα 1. Οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν εκείνες που αναφέρθηκαν σε τουλάχιστον 10% (στην ομάδα του Tarceva) των ασθενών και εμφανίστηκαν συχνότερα ($\geq 3\%$) σε ασθενείς που έλαβαν Tarceva συγκριτικά με το σκέλος σύγκρισης. Άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων εκείνων από άλλες μελέτες, συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις από κλινικές δοκιμές (Πίνακας 1) παρατίθενται σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος του MedDRA. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη αντίδραση φαρμάκου βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $<1/1.000$), πολύ σπάνιες ($<1/10.000$).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (το Tarceva χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία)

Θεραπεία Πρώτης Γραμμής Ασθενών με Μεταλλάξεις του EGFR

Σε μια ανοιχτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III, την ML20650, που διεξήχθη σε 154 ασθενείς, η ασφάλεια του Tarceva για θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με MMKP που φέρουν ενεργοποιούμενες μεταλλάξεις στον EGFR, αξιολογήθηκε σε 75 ασθενείς. Δεν παρατηρήθηκαν νέα θέματα ασφαλείας σε αυτούς τους ασθενείς.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν Tarceva στη μελέτη ML 20650, ήταν το εξάνθημα και η διάρροια (κάθε Βαθμού 80% και 57% αντίστοιχα), οι περισσότερες ήταν Βαθμού 1 / 2 σε βαρύτητα και αντιμετωπίσιμες χωρίς παρέμβαση. Το εξάνθημα και η διάρροια Βαθμού 3 εκδηλώθηκαν σε ποσοστό 9% και 4% των ασθενών, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκαν εξάνθημα ή διάρροια Βαθμού 4. Τόσο το εξάνθημα όσο και η διάρροια οδήγησαν σε διακοπή του Tarceva στο 1% των ασθενών. Τροποποιήσεις της δόσης (διακοπές ή μειώσεις) λόγω του εξανθήματος και της διάρροιας ήταν απαραίτητες στο 11% και 7% των ασθενών, αντίστοιχα.

Θεραπεία συντήρησης

Σε δύο άλλες διπλά-τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III, τη BO18192 (SATURN) και τη BO25460 (IUNO) το Tarceva χορηγήθηκε ως θεραπεία συντήρησης μετά από πρώτης γραμμής χημειοθεραπεία. Οι μελέτες αυτές συμπεριέλαβαν συνολικά 1532 ασθενείς με προχωρημένο, υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα κατόπι

πρώτης γραμμής καθιερωμένης χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνη, δεν προσδιορίστηκαν νέα σήματα ασφάλειας.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tarceva στις μελέτες BO18192 και BO25460 ήταν το εξάνθημα (BO18192: όλων των βαθμών 49,2%, βαθμού 3: 6,0%, BO25460: όλων των βαθμών 39,4%, βαθμού 3: 5,0%) και η διάρροια (BO18192: όλων των βαθμών 20,3%, βαθμού 3: 1,8%, BO25460: όλων των βαθμών 24,2%, βαθμού 3: 2,5%). Δεν παρατηρήθηκε εξάνθημα ή διάρροια βαθμού 4 σε καμία από τις δύο μελέτες. Το εξάνθημα και η διάρροια οδήγησαν στη διακοπή της χορήγησης Tarceva σε 1% και <1% των ασθενών, αντίστοιχα, στη μελέτη BO18192, ενώ οι ασθενείς δεν διέκοψαν για εξάνθημα ή διάρροια στο BO25460. Τροποποιήσεις στη δόση (διακοπές ή μειώσεις) για εξάνθημα και διάρροια χρειάστηκαν σε 8,3% και 3% των ασθενών, αντίστοιχα, στη μελέτη BO18192 και σε 5,6% και 2,8% των ασθενών, αντίστοιχα, στη μελέτη BO25460.

Δεύτερης και Περαιτέρω Γραμμής Θεραπεία

Σε μια τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη (BR. 21, το Tarceva χορηγείται ως δεύτερη γραμμή θεραπείας), το εξάνθημα (75%) και η διάρροια (54%) ήταν οι συχνότερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Οι περισσότερες ήταν Βαθμού 1/2 σε σοβαρότητα και αντιμετωπίσιμες χωρίς παρέμβαση. Το εξάνθημα Βαθμού 3/4 και η διάρροια εκδηλώθηκαν σε ποσοστό 9% και 6% αντιστοίχως, σε ασθενείς που λάμβαναν Tarceva και η καθεμία οδήγησε ποσοστό 1% των ασθενών σε διακοπή της μελέτης. Κρίθηκε απαραίτητο να μειωθεί η δόση εξαιτίας του εξανθήματος και της διάρροιας σε ποσοστό 6% και 1% των ασθενών, αντιστοίχως. Στη μελέτη BR.21, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη του εξανθήματος ήταν 8 ημέρες και ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της διάρροιας ήταν 12 ημέρες.

Γενικά, το εξάνθημα εκδηλώνεται ως ήπιο ή μέτριο ερυθματώδες και φλυκταινοβλατιδώδες εξάνθημα, το οποίο μπορεί να εκδηλωθεί ή να επιδεινωθεί σε περιοχές που εκτίθενται στον ήλιο. Για ασθενείς που εκτίθενται στον ήλιο ενδείκνυται προστατευτικά ρούχα και/ή χρήση αντηλιακού (π.χ. να περιέχει μέταλλα).

Καρκίνος του παγκρέατος (το Tarceva χορηγείται ταυτόχρονα με γεμισταβίνη)

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις στη βασική μελέτη PA.3 σε ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος οι οποίοι λάμβαναν Tarceva 100 mg συν γεμισταβίνη, ήταν κόπωση, εξάνθημα και διάρροια. Στο σκέλος υπό Tarceva συν γεμισταβίνη, αναφέρθηκε εξάνθημα Βαθμού 3/4 και διάρροια το καθένα σε ποσοστό 5% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση του εξανθήματος και της διάρροιας ήταν 10 ημέρες και 15 ημέρες, αντιστοίχως. Το εξάνθημα και η διάρροια οδήγησαν το καθένα σε μειώσεις της δόσης σε ποσοστό 2% των ασθενών και είχαν ως αποτέλεσμα τη διακοπή της μελέτης σε ποσοστό έως 1% των ασθενών οι οποίοι λάμβαναν Tarceva συν γεμισταβίνη.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που εμφανίστηκαν σε $\geq 10\%$ των ασθενών στις μελέτες BR.21 (που έλαβαν θεραπεία με Tarceva) και PA.3 (που έλαβαν θεραπεία με Tarceva συν γεμισταβίνη) και ανεπιθύμητες αντιδράσεις που εμφανίστηκαν συχνότερα ($\geq 3\%$) από το εικονικό φάρμακο στις μελέτες BR.21 (που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Tarceva) και PA.3 (με θεραπεία με Tarceva συν γεμισταβίνη)

Βαθμός κατά NCI-CTC	Tarceva (BR.21) N = 485			Tarceva (PA.3) N = 259			Κατηγορίες συχνότητας με τη μεγαλύτερη επίπτωση
	Οποιοσδήποτε Βαθμός	3	4	Οποιοσδήποτε Βαθμός	3	4	
	Προτιμώμενος Όρος κατά MedDRA	%	%	%	%	%	
<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i> Λοίμωξη*	24	4	0	31	3	<1	πολύ συχνή
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i> Ανορεξία Σωματικό βάρος μειωμένο	52 -	8 -	1 -	- 39	- 2	- 0	πολύ συχνή πολύ συχνή
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i> Ξηρή κερατοεπιπεφυκίτιδα Επιπεφυκίτιδα	12 12	0 <1	0 0	- -	- -	- -	πολύ συχνή πολύ συχνή
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i> Κατάθλιψη	-	-	-	19	2	0	πολύ συχνή
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i> Νευροπάθεια Κεφαλαλγία	- -	- -	- -	13 15	1 <1	<1 0	πολύ συχνή πολύ συχνή
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</i> Δύσπνοια Βήχας	41 33	17 4	11 0	- 16	- 0	- 0	πολύ συχνή πολύ συχνή
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</i> Διάρροια** Ναυτία Έμετος Στοματίτιδα Κοιλιακό άλγος Δυσπεψία Μετεωρισμός	54 33 23 17 11 - -	6 3 2 <1 2 - -	<1 0 <1 0 <1 - -	48 - - 22 - 17 13	5 - - <1 - <1 0	<1 - - 0 - 0 0	πολύ συχνή πολύ συχνή πολύ συχνή πολύ συχνή πολύ συχνή πολύ συχνή πολύ συχνή
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i> Εξάνθημα*** Κνησμός Ξηροδερμία Αλωπεκία	75 13 12 -	8 <1 0 -	<1 0 0 -	69 - - 14	5 - - 0	0 - - 0	πολύ συχνή πολύ συχνή πολύ συχνή πολύ συχνή

	Tarceva (BR.21) N = 485			Tarceva (PA.3) N = 259			Κατηγορίες συχνότητας με τη μεγαλύτερη επίπτωση
Βαθμός κατά NCI-CTC	Οποιοσδήποτε Βαθμός	3	4	Οποιοσδήποτε Βαθμός	3	4	
Προτιμώμενος Όρος κατά MedDRA	%	%	%	%	%	%	
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>							
Κόπωση	52	14	4	73	14	2	πολύ συχνή
Πυρεξία	-	-	-	36	3	0	πολύ συχνή
Ρίγη	-	-	-	12	0	0	πολύ συχνή

* Σοβαρές λοιμώξεις, με ή χωρίς ουδετεροπενία, έχουν συμπεριλάβει πνευμονία, σήψη και κυτταρίτιδα

** Μπορεί να οδηγήσουν σε αφυδάτωση, υποκαλιαιμία και νεφρική ανεπάρκεια

*** Το εξάνθημα συμπεριλάμβανε δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή

- αντιστοιχεί σε ποσοστό κάτω από το όριο

Πίνακας 2: Σύνοψη Ανεπιθύμητων Αντιδράσεων ανά κατηγορία συχνότητας:

Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)	Συχνές ($\geq 1/100$ έως <1/10)	Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως <1/100)	Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως <1/1000)	Πολύ Σπάνιες (<1/10.000)
Οφθαλμικές διαταραχές		-Κερατίτιδα -Επιπεφυκίτιδα ¹	- Μεταβολές στις βλεφαρίδες ²		- Διατρήσεις του κερατοειδούς - Εξελκώσεις του κερατοειδούς -Ραγοειδίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		-Επίσταξη	-Σοβαρή διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) ³		
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	-Διάρροια	- Γαστρεντερική αιμορραγία ^{4,7}	- Γαστρεντερικές διατρήσεις ⁷		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	- Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές για την ηπατική λειτουργία ⁵			- Ηπατική ανεπάρκεια ⁶	

Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1000)	Πολύ Σπάνιες (<1/10.000)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	-Εξάνθημα	-Αλωπεκία. -Ξηροδερμία ¹ -Παρουχία -Θυλακίτιδα - Ακμή/ -Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή - Ρωγμές	-Υπερτρίχωση - Μεταβολές στα φρύδια -Εύθραυστα και χαλαρά νύχια - Ήπιες δερματικές αντιδράσεις όπως υπέρχρωση	- Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαιθησίας	- Σύνδρομο Stevens-Johnson/ Τοξική επιδερμική νεκρόλυση ⁷
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		- Νεφρική ανεπάρκεια ¹	- Νεφρίτιδα ¹ - Πρωτεϊνουρία ¹		

¹ Στην κλινική μελέτη PA.3.

² Συμπεριλαμβανομένων των βλεφαρίδων που αναπτύσσονται προς τα μέσα, την υπερβολική ανάπτυξη και την πάχυνση των βλεφαρίδων.

³ Συμπεριλαμβανομένων περιστατικών με θανατηφόρο έκβαση, σε ασθενείς που λάμβαναν Tarceva για τη θεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα ή άλλων προχωρημένων συμπαγών όγκων (βλ. παράγραφο 4.4). Έχει παρατηρηθεί υψηλότερη επίπτωση σε ασθενείς στην Ιαπωνία (βλ. παράγραφο 4.4).

⁴ Σε κλινικές μελέτες, κάποια περιστατικά έχουν συσχετιστεί με συγχορήγηση βαρφαρίνης και κάποια με συγχορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) (βλ. παράγραφο 4.5).

⁵ Συμπεριλαμβανομένων των αυξημένων επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης [ALT], της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης [AST], της χολερυθρίνης). Αυτές ήταν κυρίως ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα, παροδικές από τη φύση τους ή σχετιζόμενες με ηπατικές μεταστάσεις.

⁶ Συμπεριλαμβανομένων και περιστατικών με θανατηφόρο έκβαση. Έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια χρήσης του Tarceva, συγχυτικοί παράγοντες συμπεριλαμβάνουν προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή ταυτόχρονες ηπατοτοξικές θεραπείες (βλέπε παράγραφο 4.4).

⁷ Συμπεριλαμβανομένων και περιστατικών με θανατηφόρο έκβαση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Οι εφάπαξ από στόματος δόσεις Tarceva έως 1000 mg erlotinib σε υγιή άτομα και έως 1600 mg σε καρκινοπαθείς ασθενείς, ήταν ανεκτές. Επαναλαμβανόμενες δόσεις των 200 mg δύο φορές ημερησίως σε υγιή άτομα δεν ήταν καλώς ανεκτές λίγες μέρες μόνο μετά τη χορήγηση. Με βάση τα στοιχεία από αυτές τις μελέτες, μπορεί να εκδηλωθούν σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως διάρροια, εξάνθημα και πιθανώς αυξημένη δραστηριότητα των ηπατικών αμινοτρανσφερασών με μεγαλύτερη δόση από τη συνιστώμενη.

Διαχείριση

Σε περίπτωση υποψίας για υπερδοσολογία, θα πρέπει να διακόπτεται το Tarceva και να ξεκινά συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικός παράγοντας, αναστολέας πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01XE03

Μηχανισμός Δράσης

Η erlotinib είναι ένας αναστολέας της τυροσινικής κινάσης του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα / υποδοχέα του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα τύπου 1 (ο EGFR είναι επίσης γνωστός ως HER1). Η erlotinib αναστέλλει ισχυρώς την ενδοκυτταρική φωσφορυλίωση του EGFR. Ο EGFR εκφράζεται στην επιφάνεια των κυττάρων σε φυσιολογικά και σε καρκινικά κύτταρα. Σε μη κλινικά μοντέλα, η αναστολή της φωσφοτυροσίνης του EGFR έχει ως αποτέλεσμα τη στάση και ή τον θάνατο των κυττάρων.

Οι μεταλλάξεις του EGFR μπορεί να οδηγήσουν στην ενεργοποίηση των μονοπατιών του πολλαπλασιασμού και της επιβίωσης των κυττάρων μέσω της αναστολής της απόπτωσης. Η ισχυρή αποτελεσματικότητα της erlotinib να αναστέλλει τη σηματοδότηση που πραγματοποιείται με τη μεσολάβηση του EGFR σε αυτούς τους θετικούς για μεταλλάξεις στον EGFR όγκους, οφείλεται στην ισχυρή δέσμευση της erlotinib στην περιοχή της μεταλλαγμένης τυροσινικής κινάσης του EGFR στο σημείο πρόσδεσης του ATP. Λόγω της αναστολής της σηματοδότησης, διακόπτεται ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων και επάγεται ο κυτταρικός θάνατος μέσω αποπτωτικών μονοπατιών. Σε μοντέλα ποντικών στα οποία έχει ενισχυθεί η έκφραση αυτών των ενεργοποιούμενων μεταλλάξεων του EGFR παρατηρείται υποστροφή του όγκου.

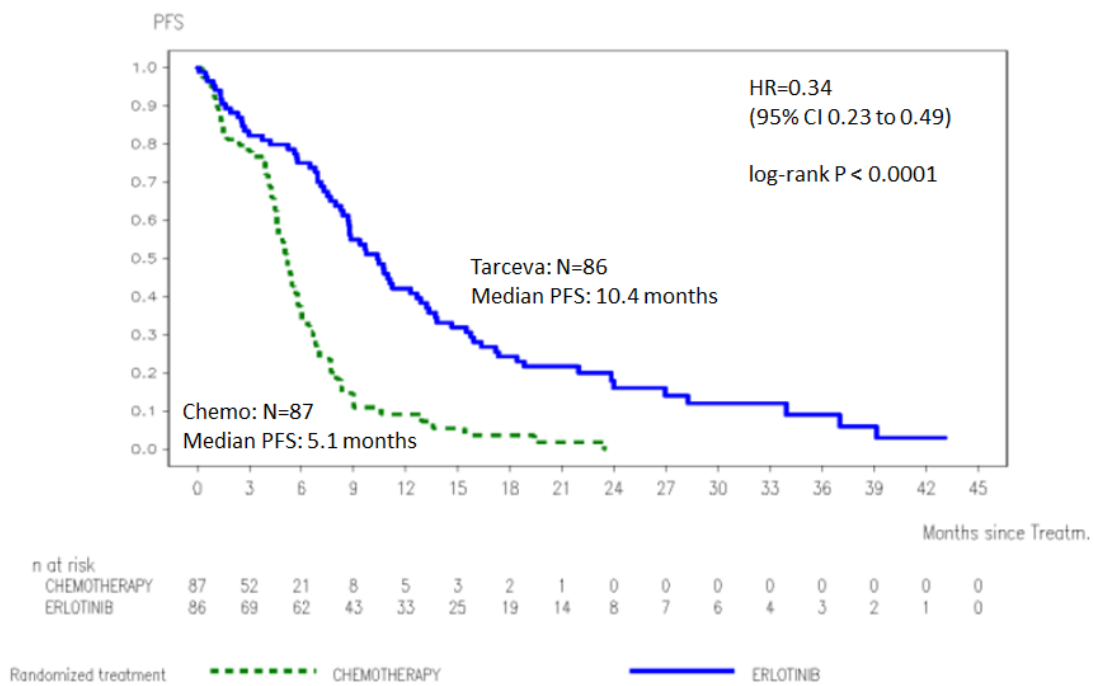
Κλινική αποτελεσματικότητα

-Θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) με ενεργοποιούμενες μεταλλάξεις του EGFR (το Tarceva χορηγείται ως μονοθεραπεία)

Η αποτελεσματικότητα του Tarceva ως θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με ενεργοποιούμενες μεταλλάξεις του EGFR στο ΜΜΚΠ καταδείχθηκε σε μία φάσης III, τυχαιοποιημένη, μελέτη ανοικτής επισήμανσης (ML20650, EURTAC). Η μελέτη αυτή διεξήχθη σε Καυκάσιους ασθενείς με μεταστατικό ή τοπικά προχωρημένο ΜΜΚΠ (σταδίου ΙΙΒ και ΙV), οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή με χημειοθεραπεία ή οποιαδήποτε συστηματική αντινεοπλασματική θεραπεία για την προχωρημένη νόσο τους και οι οποίοι παρουσιάζουν μεταλλάξεις στην περιοχή της τυροσινικής κινάσης του EGFR (έλλειψη στο εξόνιο 19 ή αντικατάσταση στο εξόνιο 21). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν Tarceva 150 mg ή διπλέτα χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο του ερευνητή ήταν η PFS. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 3.

Εικόνα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier για την PFS που αξιολογήθηκε από τον ερευνητή στη μελέτη ML20650 (EURTAC) (καταληκτική ημερομηνία Απρίλιος 2012)



Πίνακας 3: Δεδομένα αποτελεσματικότητας του Tarceva έναντι της χημειοθεραπείας στη μελέτη ML20650 (EURTAC)

		Tarceva	Χημειοθεραπεία	Σχετικός Κίνδυνος (95% CI)	Τιμή p
Προσχεδιασμένη Ενδιάμεση Ανάλυση (35% επάρκεια δεδομένων συνολικής επιβίωσης) (n=153)		n=77	n=76		
	Πρωταρχικό καταληκτικό Σημείο: Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη της Νόσου (PFS, διάμεση σε μήνες)*	9.4	5.2	0.42 [0.27-0.64]	p<0.0001
	Αξιολογήθηκε από τον Ερευνητή **	10.4	5.4	0.47 [0.27-0.78]	p=0.003
	Καταληκτική ημερομηνία: Αύγουστος 2010				
	Καλύτερο ποσοστό Συνολικής Ανταπόκρισης (CR/PR)	54.5%	10.5%		p<0.0001
	Συνολική Επιβίωση (OS) (μήνες)	22.9	18.8	0.80 [0.47-1.37]	p=0.4170
Διερευνητική Ανάλυση (40% επάρκεια δεδομένων συνολικής επιβίωσης) (n=173)		n=86	n=87		
	PFS (διάμεση σε μήνες), Αξιολογήθηκε από τον Ερευνητή	9.7	5.2	0.37 [0.27-0.54]	p<0.0001
	Καλύτερο ποσοστό Συνολικής Ανταπόκρισης (CR/PR)	58.1%	14.9%		p<0.0001
	Καταληκτική ημερομηνία: Ιανουάριος 2011	OS (μήνες)	19.3	19.5	1.04 [0.65-1.68]
Επικαιροποιημένη Ανάλυση (62% επάρκεια δεδομένων συνολικής επιβίωσης) (n=173)		n=86	n=87		
	PFS (διάμεση σε μήνες)	10.4	5.1	0.34 [0.23-0.49]	p<0.0001
	Καταληκτική ημερομηνία: Απρίλιος 2012	OS*** (μήνες)	22.9	20.8	0.93 [0.64-1.36]

CR=συνολική ανταπόκριση, PR=μερική ανταπόκριση

* Παρατηρήθηκε μείωση του κινδύνου εξέλιξης της νόσου ή θανάτου σε ποσοστό 58%

** Το συνολικό ποσοστό αντιστοιχίας μεταξύ ερευνητή και αξιολόγησης IRC ήταν 70%

***Παρατηρήθηκε ένα υψηλό κλάσμα χιασμού (cross-over) με 82% των ασθενών στο σκέλος της χημειοθεραπείας να λαμβάνουν επακόλουθη θεραπεία με έναν αναστολέα της τυροσινικής κινάσης του EGFR και όλοι εκτός 2 από εκείνους τους ασθενείς έλαβαν στη συνέχεια Tarceva.

-Συντήρηση σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) μετά την πρώτη γραμμή χημειοθεραπείας (το Tarceva χορηγείται ως μονοθεραπεία)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Tarceva ως θεραπεία συντήρησης μετά την πρώτη γραμμή χημειοθεραπείας για τον NSCLC διερευνήθηκε σε μια τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (BO18192, SATURN). Η μελέτη διεξήχθη σε 889 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό NSCLC, των οποίων η νόσος δεν υποτροπίασε μετά από 4 κύκλους χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα. Οι ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν Tarceva 150 mg ή εικονικό φάρμακο από του στόματος άπαξ ημερησίως μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης συμπεριλάμβανε την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σε όλους τους ασθενείς. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των δύο θεραπευτικών σκελών. Στη μελέτη δε συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με φυσική κατάσταση κατά ECOG >1 και ασθενείς με σημαντικές ηπατικές ή νεφρικές συνοσηρότητες.

Σε αυτή τη μελέτη, ο συνολικός πληθυσμός επέδειξε όφελος για το πρωτεύον καταληκτικό-σημείο PFS (HR= 0.71 p< 0.0001) και για το δευτερεύον καταληκτικό σημείο OS (HR= 0.81 p=0.0088). Ωστόσο, το μεγαλύτερο όφελος παρατηρήθηκε σε μια προκαθορισμένη διερευνητική ανάλυση σε ασθενείς με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR (n= 49) επιδεικνύοντας σημαντικό όφελος για το PFS (HR=0.10, 95% CI, 0.04 έως 0.25; p<0.0001) και HR για τη συνολική επιβίωση 0.83 (95% CI, 0.34 έως 2.02). Το 67% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο στην υποομάδα με θετική EGFR μετάλλαξη έλαβαν δεύτερη ή περαιτέρω γραμμή θεραπείας με EGFR-TKIs. Η BO25460 (IUNO) μελέτη διεξήχθη σε 643 ασθενείς με προχωρημένο NSCLC των οποίων οι όγκοι δεν έφεραν ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR (απαλοιφή στο εξόνιο 19 ή μετάλλαξη L858R στο εξόνιο 21) και οι οποίοι δεν είχαν παρουσιάσει εξέλιξη νόσου μετά από τέσσερις κύκλους χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα.

Σκοπός της μελέτης ήταν να συγκριθεί η συνολική επιβίωση της θεραπείας συντήρησης με erlotinib μετά τη λήψη θεραπείας πρώτης γραμμής έναντι της χορήγησης του erlotinib κατά την εξέλιξη της νόσου. Η μελέτη δεν εκπλήρωσε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Το OS του Tarceva ως θεραπεία συντήρησης μετά την πρώτη γραμμή θεραπεία δεν ήταν ανώτερο από του Tarceva ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς των οποίων οι όγκοι δεν έφεραν ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR (HR= 1.02, 95% CI, 0.85 έως 1.22, p= 0.82). Αναφορικά με το δευτερεύον καταληκτικό σημείο PFS, αυτό δεν παρουσίαζε διαφορά μεταξύ του Tarceva και του εικονικού φαρμάκου ως θεραπεία συντήρησης (HR=0.94, 95% CI, 0.80 έως 1.11, p=0.48).

Με βάση τα δεδομένα από τη μελέτη BO25460 (IUNO), δεν συνιστάται η χρήση του Tarceva ως θεραπεία συντήρησης, μετά την πρώτη γραμμή θεραπεία σε ασθενείς χωρίς ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR.

-Θεραπεία σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) μετά από αποτυχία τουλάχιστον ενός προηγούμενου χημειοθεραπευτικού σχήματος (το Tarceva χορηγείται ως μονοθεραπεία)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Tarceva ως δεύτερη / τρίτη γραμμή θεραπείας καταδείχθηκαν σε μία τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή (BR.21), σε 731 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα μετά από αποτυχία τουλάχιστον ενός χημειοθεραπευτικού σχήματος. Οι ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν κατά 2:1 για να λάβουν Tarceva 150 mg ή εικονικό φάρμακο από στόματος μία φορά ημερησίως. Τα τελικά σημεία της μελέτης συμπεριλάμβαναν τη συνολική επιβίωση, την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (progression-free survival, PFS), το ποσοστό ανταπόκρισης, τη διάρκεια της ανταπόκρισης, τον χρόνο έως την επιδείνωση των σχετιζόμενων με τον καρκίνο του πνεύμονα συμπτωμάτων (βήχας, δύσπνοια και άλγος) και την ασφάλεια. Το κύριο τελικό σημείο ήταν η επιβίωση.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά ήταν ισομερώς κατανομημένα στις δύο ομάδες υπό αγωγή. Περίπου τα δύο τρίτα των ασθενών ήταν άρρενες και περίπου το ένα τρίτο είχε φυσική κατάσταση (performance status, PS) κατά ECOG πριν την έναρξη της θεραπείας με τιμή 2 και ποσοστό 9% είχε φυσική κατάσταση κατά ECOG πριν την έναρξη της θεραπείας με τιμή 3. Ποσοστό ενενήντα τρία τοις εκατό και 92% όλων των ασθενών στις ομάδες υπό Tarceva και υπό εικονικό φάρμακο, αντιστοίχως, είχαν λάβει προηγουμένως ένα σχήμα που περιείχε πλατίνη και ποσοστό 36% και 37% όλων των ασθενών, αντιστοίχως, είχε λάβει προηγουμένως θεραπεία με ταξάνη.

Ο προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος (hazard ratio, HR) για θάνατο στην ομάδα υπό Tarceva συγκριτικά με την ομάδα υπό εικονικό φάρμακο ήταν 0,73 (95% διάστημα εμπιστοσύνης CI, 0,60 έως 0,87) (p = 0,001). Το ποσοστό των εν ζωή ασθενών στους 12 μήνες ήταν 31,2% και 21,5% για τις ομάδες υπό Tarceva και εικονικό φάρμακο, αντιστοίχως. Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 6,7 μήνες στην ομάδα υπό Tarceva (95% διάστημα εμπιστοσύνης, 5,5 έως 7,8 μήνες) συγκριτικά με 4,7 μήνες στην ομάδα υπό εικονικό φάρμακο (95% διάστημα εμπιστοσύνης, 4,1 έως 6,3 μήνες).

Η επίδραση στη συνολική επιβίωση διερευνήθηκε σε διαφορετικές υποομάδες ασθενών. Η επίδραση του Tarceva στη συνολική επιβίωση ήταν παρόμοια σε ασθενείς με φυσική κατάσταση πριν από την

έναρξη της αγωγής (ECOG) 2-3 (HR = 0,77, 95% CI 0,6-1,0) ή 0-1 (HR = 0,73, 95% CI 0,6-0,9), σε άνδρες (HR = 0,76, 95% CI 0,6-0,9) ή γυναίκες ασθενείς (HR = 0,80, 95% CI 0,6-1,1), σε ασθενείς ηλικίας < 65 ετών (HR = 0,75, 95% CI 0,6-0,9) ή μεγαλύτερους ασθενείς (HR = 0,79, 95% CI 0,6-1,0), σε ασθενείς με ένα προηγούμενο θεραπευτικό σχήμα (HR = 0,76, 95% CI 0,6-1,0) ή με περισσότερα του ενός προηγούμενα σχήματα (HR = 0,75, 95% CI 0,6-1,0), σε ασθενείς της Καυκάσιας φυλής (HR = 0,79, 95% CI 0,6-1,0) ή σε ασθενείς της Ασιατικής φυλής (HR = 0,61, 95% CI 0,4-1,0), σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα (HR = 0,71, 95% CI 0,6-0,9) ή με καρκίνο από πλακώδη κύτταρα (HR = 0,67, 95% CI 0,5-0,9), αλλά όχι σε ασθενείς με άλλους ιστολογικούς τύπους (HR 1,04, 95% CI 0,7-1,5), σε ασθενείς με νόσο σταδίου IV κατά τη διάγνωση (HR = 0,92, 95% CI 0,7-1,2) ή με νόσο σταδίου ≤ IV κατά τη διάγνωση (HR = 0,65, 95% CI 0,5-0,8). Οι ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν καπνίσει ποτέ είχαν πολύ μεγαλύτερο όφελος από την erlotinib (HR επιβίωσης = 0,42, 95% CI 0,28-0,64) συγκριτικά με καπνιστές ή πρώην καπνιστές (HR = 0,87, 95% CI 0,71-1,05).

Σε ποσοστό 45% των ασθενών με γνωστή κατάσταση έκφρασης του EGFR, ο σχετικός κίνδυνος ήταν 0,68 (95% CI 0,49-0,94) για ασθενείς με EGFR-θετικούς όγκους και 0,93 (95% CI 0,63-1,36) για ασθενείς με EGFR-αρνητικούς όγκους (ορίστηκε από την IHC χρησιμοποιώντας την τυποποιημένη συσκευασία EGFR pharmDx και ορίζοντας ως EGFR-αρνητικούς τους όγκους με λιγότερο του 10% κύτταρα σε χρώση). Στο υπόλοιπο 55% των ασθενών με άγνωστη κατάσταση έκφρασης του EGFR, ο σχετικός κίνδυνος ήταν 0,77 (95% CI 0,61-0,98).

Η διάμεση επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου ήταν 9,7 εβδομάδες στην ομάδα υπό Tarceva (95% CI, 8,4 έως 12,4 εβδομάδες) συγκριτικά με 8,0 εβδομάδες στην ομάδα υπό εικονικό φάρμακο (95% CI, 7,9 έως 8,1 εβδομάδες).

Το αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης κατά RECIST στην ομάδα υπό Tarceva ήταν 8,9% (95% CI, 6,4 έως 12,0). Οι πρώτοι 330 ασθενείς αξιολογήθηκαν κεντρικά (ποσοστό ανταπόκρισης 6,2%), 401 ασθενείς αξιολογήθηκαν από τον ερευνητή (ποσοστό ανταπόκρισης 11,2%).

Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 34,3 εβδομάδες, με εύρος από 9,7 έως 57,6+ εβδομάδες. Η αναλογία των ασθενών που εμφάνισαν πλήρη ανταπόκριση, μερική ανταπόκριση ή σταθερή νόσο ήταν 44,0% και 27,5% αντιστοίχως, για τις ομάδες υπό Tarceva και υπό εικονικό φάρμακο (p = 0,004).

Παρατηρήθηκε επίσης όφελος επιβίωσης με το Tarceva και σε ασθενείς που δεν έφθασαν σε αντικειμενική ανταπόκριση του όγκου (κατά RECIST). Το γεγονός αυτό καταδείχθηκε από έναν σχετικό κίνδυνο για θάνατο με τιμή 0,82 (95% CI, 0,68 έως 0,99) μεταξύ ασθενών των οποίων η καλύτερη ανταπόκριση ήταν σταθερή νόσος ή εξελισσόμενη νόσος.

Το Tarceva οδήγησε σε βελτίωση των συμπτωμάτων, παρατείνοντας σημαντικά τον χρόνο έως την επιδείνωση του βήχα, της δύσπνοιας και του άλγους, έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III (MO22162, CURRENTS), η οποία συνέκρινε δύο δόσεις Tarceva (300 mg έναντι 150 mg) σε καπνιστές (μέση τιμή 38 πακετο-έτη) με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ στη δεύτερη γραμμή μετά από αποτυχία της χημειοθεραπείας, η δόση Tarceva των 300 mg δεν έδειξε όφελος στην PFS έναντι της συνιστώμενης δόσης (7,00 έναντι 6,86 εβδομάδων, αντίστοιχα).

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν όλα συνεπή με το πρωτεύον καταληκτικό σημείο και δεν ανιχνεύθηκε καμία διαφορά στο OS μεταξύ των ασθενών που έλαβαν 300 mg και 150 mg erlotinib ημερησίως (HR 1.03, 95% CI 0.80 έως 1.32). Τα δεδομένα ασφάλειας ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των δόσεων 300 mg και 150 mg. Ωστόσο, υπήρξε αριθμητική αύξηση της συχνότητας εμφάνισης εξανθήματος, διάμεσης πνευμονοπάθειας και διάρροιας, σε ασθενείς που έλαβαν υψηλότερη δόση erlotinib. Με βάση τα στοιχεία της μελέτης CURRENTS, δεν παρατηρήθηκε καμία απόδειξη για οποιοδήποτε όφελος από μια υψηλότερη δόση erlotinib 300 mg σε σύγκριση με τη συνιστώμενη δόση των 150 mg σε καπνιστές.

Οι ασθενείς σε αυτή τη μελέτη δεν επιλέχθηκαν με βάση την κατάσταση μετάλλαξης του EGFR. Βλ. παραγράφους 4.2, 4.4, 4.5 και 5.2.

-Καρκίνος του παγκρέατος (το Tarceva χορηγείται ταυτόχρονα με γεμισταβίνη στη μελέτη PA.3)

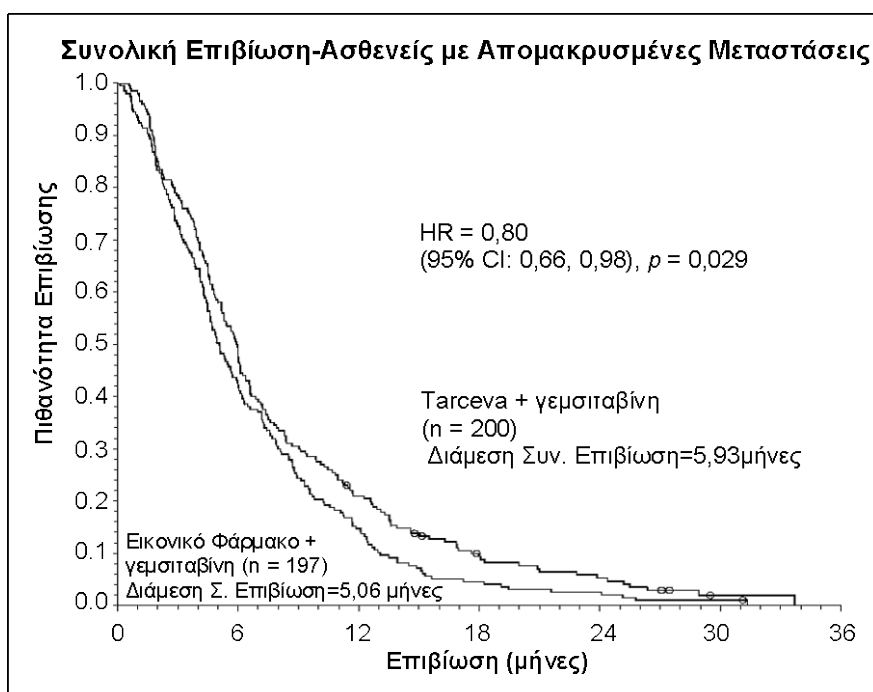
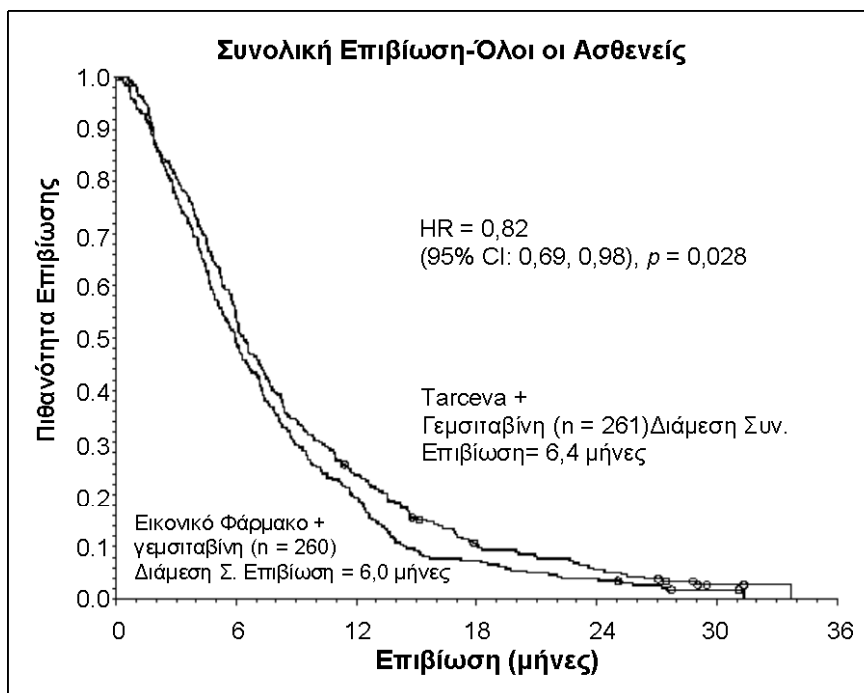
Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Tarceva σε συνδυασμό με γεμισταβίνη ως πρώτης γραμμής θεραπεία αξιολογήθηκαν σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο, μη εγχειρήσιμο ή μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν Tarceva ή εικονικό φάρμακο μία φορά ημερησίως σε ένα συνεχές πρόγραμμα συν γεμισταβίνη IV (1000 mg/m², Κύκλος 1 – Ημέρες 1, 8, 15, 22, 29, 36 και 43 ενός κύκλου 8 εβδομάδων, Κύκλος 2 και επακόλουθοι κύκλοι – Ημέρες 1, 8 και 15 ενός κύκλου 4 εβδομάδων [εγκεκριμένη δόση και πρόγραμμα για καρκίνο του παγκρέατος, βλ. την ΠΧΠ της γεμισταβίνης]). Το Tarceva ή το εικονικό φάρμακο λήφθηκε από στόματος μία φορά ημερησίως έως την πρόοδο της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Το πρώτο τελικό σημείο ήταν η συνολική επιβίωση.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά πριν από την έναρξη και τα χαρακτηριστικά της νόσου για τους ασθενείς ήταν παρόμοια μεταξύ των 2 ομάδων αγωγής, 100 mg Tarceva συν γεμισταβίνη ή εικονικό φάρμακο συν γεμισταβίνη, εκτός από μία ελαφρώς μεγαλύτερη αναλογία γυναικών στο σκέλος υπό erlotinib/ γεμισταβίνη συγκριτικά με το σκέλος υπό εικονικό φάρμακο/ γεμισταβίνη:

Έναρξη	Tarceva	Εικονικό φάρμακο
Γυναίκες	51%	44%
Φυσική κατάσταση (PS) στην έναρξη κατά ECOG = 0	31%	32%
Φυσική κατάσταση (PS) στην έναρξη κατά ECOG = 1	51%	51%
Φυσική κατάσταση (PS) στην έναρξη κατά ECOG = 2	17%	17%
Μεταστατική νόσος στην έναρξη	77%	76%

Η επιβίωση αξιολογήθηκε στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (intent-to-treat) με βάση στοιχεία παρακολούθησης της επιβίωσης. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (τα αποτελέσματα για την ομάδα των μεταστατικών και τοπικά προχωρημένων ασθενών προέρχονται από ανάλυση σε διερευνητικές υποκατηγορίες).

Αποτέλεσμα	Tarceva (μήνες)	Εικονικό φάρμακο (μήνες)	Δ (μήνες)	CI της Δ	HR	CI του HR	Τιμή P
Συνολικός Πληθυσμός							
Διάμεση συνολική επιβίωση	6.4	6.0	0.41	-0.54-1.64	0.82	0.69-0.98	0.028
Μέση συνολική επιβίωση	8.8	7.6	1.16	-0.05-2.34			
Μεταστατικός Πληθυσμός							
Διάμεση συνολική επιβίωση	5.9	5.1	0.87	-0.26-1.56	0.80	0.66-0.98	0.029
Μέση συνολική επιβίωση	8.1	6.7	1.43	0.17-2.66			
Τοπικά Προχωρημένος Πληθυσμός							
Διάμεση συνολική επιβίωση	8.5	8.2	0.36	-2.43-2.96	0.93	0.65-1.35	0.713
Μέση συνολική επιβίωση	10.7	10.5	0.19	-2.43-2.69			



Σε μια post-hoc ανάλυση, οι ασθενείς με ευνοϊκή κλινική εικόνα στην έναρξη (πόνος μικρής έντασης, καλή ποιότητα ζωής και καλή φυσική κατάσταση) πιθανόν να έχουν μεγαλύτερο όφελος με το Tarcena. Το όφελος αποδίδεται κυρίως στην παρουσία πόνου μικρής έντασης.

Σε μια post-hoc ανάλυση, οι ασθενείς υπό θεραπεία Tarcena που εμφάνισαν εξάνθημα είχαν μεγαλύτερη συνολική επιβίωση συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν εξάνθημα (διάμεση συνολική επιβίωση 7,2 μήνες έναντι 5 μήνες, σχετικός κίνδυνος: 0,61). Το 90% των ασθενών που έλαβαν Tarcena εμφάνισαν εξάνθημα εντός των πρώτων 44 ημερών. Ο διάμεσος χρόνος έως την εκδήλωση εξανθήματος ήταν 10 ημέρες.

Παιδιατρικός Πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων δεν απαιτεί πλέον την κατάθεση αποτελεσμάτων μελετών με Tarcena σε όλες τις υποομάδες του παιδιατρικού πληθυσμού στις ενδείξεις του μη Μικροκυτταρικού

Καρκίνου Πνεύμονα και του Καρκίνου Παγκρέατος (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Κατόπιν της από στόματος χορήγησης, τα μέγιστα επίπεδα της erlotinib στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 4 περίπου ωρών μετά από την από στόματος χορήγηση της δόσης. Σε μία μελέτη σε φυσιολογικούς υγιείς εθελοντές υπολογίστηκε η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ως 59%. Η έκθεση μετά από μία από στόματος δόση ενδέχεται να αυξηθεί με την τροφή.

Κατανομή

Η erlotinib έχει έναν μέσο φαινομενικό όγκο κατανομής 232 l και κατανέμεται στον ιστό των όγκων των ανθρώπων. Σε μία μελέτη με 4 ασθενείς (3 με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και 1 με καρκίνο του λάρυγγα) οι οποίοι λάμβαναν από στόματος δόσεις Tarceva 150 mg ημερησίως, τα δείγματα όγκων από χειρουργικές εκτομές την Ημέρα 9 της θεραπείας κατέδειξαν συγκεντρώσεις της erlotinib στον όγκο με μέση τιμή 1.185 ng/g ιστού. Αυτή η τιμή αντιστοιχούσε σε μία συνολική μέση τιμή 63% (εύρος 5-161%) των μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα που παρατηρήθηκαν σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Οι κύριοι ενεργοί μεταβολίτες βρίσκονταν στον όγκο σε συγκεντρώσεις με μέση τιμή 160 ng/g ιστού, η οποία αντιστοιχούσε σε μία συνολική μέση τιμή 113% (εύρος 88-130%) των μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα που παρατηρήθηκαν σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 95%. Η erlotinib συνδέεται με την αλβουμίνη του ορού και την άλφα-1 οξύ γλυκοπρωτεΐνη (alpha-1 acid glycoprotein, AAG).

Βιομετασχηματισμός

Η erlotinib μεταβολίζεται στο ήπαρ από τα ηπατικά κυτοχρώματα σε ανθρώπους, κυρίως από το CYP3A4 και σε μικρότερο βαθμό από το CYP1A2. Ο εξω-ηπατικός μεταβολισμός από το CYP3A4 στο έντερο, από το CYP1A1 στον πνεύμονα και από το 1B1 στον ιστό του όγκου ενδεχομένως συνεισφέρουν στη μεταβολική κάθαρση της erlotinib.

Έχουν ταυτοποιηθεί τρεις κύριες μεταβολικές οδοί: 1) Ο-απομεθυλίωση κάθε πλευρικής αλυσίδας ή και των δύο, η οποία ακολουθείται από οξείδωση στα καρβοξυλικά οξέα, 2) οξείδωση του ακετυλενικού τμήματος, η οποία ακολουθείται από υδρόλυση προς το αρυλ-καρβοξυλικό οξύ και 3) αρωματική υδροξυλίωση του φαινυλ-ακετυλενικού τμήματος. Οι κύριοι μεταβολίτες της erlotinib OSI-420 και OSI-413, οι οποίοι παράγονται από Ο-απομεθυλίωση κάθε πλευρικής αλυσίδας, έχουν συγκρίσιμη ισχύ με την erlotinib σε μη κλινικές *in vitro* μετρήσεις και σε *in vivo* μοντέλα όγκων. Βρίσκονται στο πλάσμα σε επίπεδα τα οποία είναι <10% της erlotinib και παρουσιάζουν παρόμοια φαρμακοκινητική με την erlotinib.

Αποβολή

Η erlotinib αποβάλλεται κυρίως με τη μορφή μεταβολιτών με τα κόπρανα (>90%), ενώ η νεφρική απέκκριση πραγματοποιείται μόνο για ένα μικρό ποσοστό (περίπου 9%) μίας από στόματος δόσης. Ποσοστό μικρότερο του 2% της από στόματος χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται ως μητρική ουσία. Μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε 591 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με Tarceva κατέδειξε μία μέση φαινομενική κάθαρση 4,47 l/ώρα με διάμεσο χρόνο ημιζωής 36,2 ώρες. Ως εκ τούτου, ο χρόνος έως την επίτευξη συγκεντρώσεων στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση θα αναμενόταν να είναι περίπου 7-8 ημέρες.

Φαρμακοκινητική σε ειδικές ομάδες πληθυσμού

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της προβλεπόμενης φαινομενικής κάθαρσης και της ηλικίας των ασθενών, του σωματικού βάρους, του φύλου και της εθνικότητας. Οι παράγοντες των ασθενών, οι οποίοι συσχετίστηκαν με τη φαρμακοκινητική της erlotinib, ήταν η συνολική χολερυθρίνη στον ορό, η άλφα-1 οξύ γλυκοπρωτεΐνη (AAG) και το κάπνισμα. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της συνολικής χολερυθρίνης στο ορό και οι συγκεντρώσεις της άλφα-1 οξύ γλυκοπρωτεΐνης (AAG) συσχετίστηκαν με μειωμένη κάθαρση της erlotinib. Δεν είναι σαφής η κλινική σημασία αυτών των διαφορών.

Παρόλα αυτά, οι καπνιστές είχαν αυξημένο ποσοστό κάθαρσης της erlotinib. Αυτό επιβεβαιώθηκε σε μια φαρμακοκινητική μελέτη σε υγιή άτομα μη καπνιστών και καπνιστών, οι οποίοι έλαβαν εφάπαξ δόση από του στόματος erlotinib 150 mg. Ο γεωμετρικός μέσος της C_{max} ήταν 1056 ng/ml στους μη καπνιστές και 689 ng/ml στους καπνιστές με μέσο λόγο των καπνιστών έναντι των μη καπνιστών 65,2% (95% CI: 44,3 έως 95,9, $p = 0.031$). Ο γεωμετρικός μέσος της AUC_{0-inf} ήταν 18726 ng·h/ml στους μη καπνιστές και 6718 ng·h/ml στους καπνιστές με μέσο λόγο 35,9% (95% CI: 23,7 έως 54,3, $p < 0.0001$). Ο γεωμετρικός μέσος της C_{24h} ήταν 288 ng/ml στους μη καπνιστές και 34,8 ng/ml στους καπνιστές με μέσο λόγο 12,1% (95% CI: 4,82 έως 30,2, $p = 0.0001$).

Στη βασική δοκιμή Φάσης III του MMKP, οι καπνιστές πέτυχαν ελάχιστη συγκέντρωση πλάσματος της erlotinib σε σταθεροποιημένη κατάσταση 0,65 µg/mL ($n=16$), η οποία ήταν περίπου 2 φορές μικρότερη από τους πρώην καπνιστές ή από τους ασθενείς που δεν κάπνισαν ποτέ (1,28 µg/mL, $n=108$). Αυτή η επίδραση συνοδεύτηκε με αύξηση 24% της εμφανούς κάθαρσης του πλάσματος της erlotinib. Σε μια μελέτη φάσης I κλιμακούμενης δόσης σε ασθενείς με MMKP, οι οποίοι ήταν καπνιστές, οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις σε σταθεροποιημένη κατάσταση προσδιόρισαν αναλογική αύξηση της δόσης έκθεσης στην erlotinib όταν η δόση του Tarceva αυξήθηκε από 150 mg στη μέγιστη ανεκτή δόση των 300 mg. Οι ελάχιστες συγκεντρώσεις του πλάσματος σε σταθεροποιημένη κατάσταση σε μια δόση 300 mg σε καπνιστές σε αυτή τη μελέτη ήταν 1,22 µg/mL ($n=17$). Βλ. Παραγράφους 4.2, 4.4, 4.5 και 5.1.

Με βάση τα αποτελέσματα φαρμακοκινητικών μελετών, οι καπνιστές πρέπει να καθοδηγούνται να διακόψουν το κάπνισμα κατά τη διάρκεια λήψης Tarceva, καθώς σε αντίθετη περίπτωση, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα θα μπορούσαν να μειωθούν.

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η παρουσία ενός οποιοσδήποτε φάνηκε να αυξάνει την έκθεση σε ποσοστό περίπου 11%.

Διενεργήθηκε μία δεύτερη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού η οποία ενσωμάτωσε τα στοιχεία για την erlotinib από 204 ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος οι οποίοι έλαβαν erlotinib συν γεμισταβίνη. Αυτή η ανάλυση κατέδειξε ότι οι συμμεταβλητές που είχαν επίδραση στην κάθαρση της κρεατινίνης σε ασθενείς από τη μελέτη για το πάγκρεας ήταν πολύ παρόμοιες με αυτές που είχαν παρατηρηθεί στην προηγούμενη φαρμακοκινητική ανάλυση με έναν μόνο παράγοντα. Δεν ταυτοποιήθηκαν νέες επιδράσεις συμμεταβλητών. Η συγχορήγηση της γεμισταβίνης δεν είχε καμία επίδραση στην κάθαρση της erlotinib του πλάσματος.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Ηλικιωμένοι

Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η erlotinib υποβάλλεται σε κάθαρση κυρίως από το ήπαρ. Σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους και με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κλίμακα Child Pugh 7-9), ο γεωμετρικός μέσος της erlotinib AUC_{0-t} και C_{max} ήταν 27000 ng·h/mL και 805 ng/mL, αντίστοιχα, συγκριτικά με 29300 ng·h/mL και 1090 ng/mL σε ασθενείς με επαρκή ηπατική λειτουργία, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με πρωτοπαθή καρκίνο ήπατος ή ηπατικές μεταστάσεις. Παρόλο που η C_{max} είχε μειωμένη στατιστική σημαντικότητα σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, αυτή η διαφορά δεν θεωρείται κλινικά σημαντική. Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με την επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της erlotinib. Σε φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, οι αυξημένες συγκεντρώσεις της συνολικής χολερυθρίνης στον ορό συσχετίστηκαν με βραδύτερο ρυθμό κάθαρσης της erlotinib.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η erlotinib και οι μεταβολίτες της δεν απεκκρίνονται σημαντικά από τους νεφρούς, καθώς ποσοστό μικρότερο από το 9% μίας εφάπαξ δόσης απεκκρίνεται στα ούρα. Σε φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κάθαρσης της erlotinib και

της κάθαρσης της κρεατινίνης, αλλά δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι επιδράσεις μετά από χρόνια χορήγηση δόσεων που παρατηρήθηκαν σε τουλάχιστον ένα είδος πειραματοζώων ή σε μελέτη συμπεριλάμβαναν επιδράσεις στον κερατοειδή χιτώνα του οφθαλμού (ατροφία, εξέλκωση), στο δέρμα (θυλακιάδης εκφύλιση και φλεγμονή, ερυθρότητα και αλωπεκία), στις ωοθήκες (ατροφία), στο ήπαρ (νέκρωση ήπατος), στους νεφρούς (νέκρωση νεφρικής θηλής και σωληναριακή διάταση) και στον γαστρεντερικό σωλήνα (καθυστερημένη γαστρική εκκένωση και διάρροια). Οι παράμετροι των ερυθρών αιμοσφαιρίων μειώθηκαν και τα λευκά αιμοσφαίρια, κυρίως τα ουδετερόφιλα, αυξήθηκαν. Υπήρχαν αυξήσεις των ALT (αλανινοτρανσαμινάση), AST (ασπαρτική τρανσαμινάση) και χολερυθρίνης, σχετιζόμενες με τη θεραπεία. Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν με εκθέσεις αρκετά κάτω από τις κλινικά σημαντικές εκθέσεις.

Με βάση τον μηχανισμό δράσης, η erlotinib ενδέχεται να είναι τερατογόνος. Στοιχεία από δοκιμασίες τοξικολογίας στην αναπαραγωγή σε επίμυς και κουνέλια με δόσεις κοντινές στη μέγιστη ανεκτή δόση και/ή στις τοξικές για τη μητέρα δόσεις, κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγή (εμβρυοτοξικότητα σε επίμυς, εμβρυϊκή απορρόφηση και εμβρυοτοξικότητα σε κουνέλια) και στην ανάπτυξη (μείωση της ανάπτυξης των νεογνών των θηλαστικών και της επιβίωσης σε επίμυς), αλλά δεν ήταν τερατογόνος και δεν δυσχέρανε τη γονιμότητα. Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν σε κλινικά σημαντικές εκθέσεις.

Η erlotinib ήταν αρνητική σε συμβατικές μελέτες γενετοξικότητας. Μελέτες καρκινογόνου δράσης δύο ετών με την erlotinib που διεξήχθησαν σε αρουραίους και ποντίκια που υπερβαίνουν μέχρι την ανθρώπινη θεραπευτική έκθεση ήταν αρνητικές (έως 2 φορές και 10 φορές υψηλότερες, αντίστοιχα, βασισμένες στη C_{max} και/ή στην AUC) .

Μετά από ακτινοβολία με ακτίνες UV παρατηρήθηκε μία ήπια φωτοτοξική δερματική αντίδραση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική (E460)

Άμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατρίουχο Τύπος Α

Νάτριο λαουρυλοθειικό

Μαγνήσιο στεατικό (E470 b)

Επικάλυψη δισκίου

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη

Υπρομελλόζη (E464)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν απαιτούνται ειδικές οδηγίες διατήρησης για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) σφραγισμένη με φύλλο αλουμινίου, που περιέχει 30 δισκία.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

Κάθε φαρμακευτικό προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Σεπτεμβρίου 2005
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 2 Ιουλίου 2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA)
<http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, σημείο 4.2.).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tarceva 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Erlotinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 25 mg erlotinib (ως erlotinib hydrochloride).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη μονοϋδρική. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/05/311/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

tarceva 25 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tarceva 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Erlotinib

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration GmbH.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tarceva 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Erlotinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg erlotinib (ως erlotinib hydrochloride).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη μονοϋδρική. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/05/311/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

tarceva 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tarceva 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Erlotinib

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration GmbH.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tarceva 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Erlotinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg erlotinib (ως erlotinib hydrochloride).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη μονοϋδρική. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/05/311/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

tarceva 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tarceva 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Erlotinib

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration GmbH.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για το χρήστη

Tarceva 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Tarceva 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Tarceva 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Erlotinib

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Tarceva και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Tarceva
3. Πώς να πάρετε το Tarceva
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Tarceva
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Tarceva και ποια είναι η χρήση του

Το Tarceva περιέχει τη δραστική ουσία erlotinib. Το Tarceva είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου, εμποδίζοντας τη δράση μίας πρωτεΐνης που ονομάζεται υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR). Αυτή η πρωτεΐνη είναι γνωστό ότι εμπλέκεται στην ανάπτυξη και εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων.

Το Tarceva ενδείκνυται για ενήλικες. Αυτό το φάρμακο μπορεί να συνταγογραφηθεί για εσάς εάν πάσχετε από μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα σε προχωρημένο στάδιο. Μπορεί να συνταγογραφηθεί ως θεραπεία έναρξης ή ως θεραπεία εάν η νόσος σας παραμένει σε μεγάλο βαθμό αμετάβλητη μετά την αρχική χημειοθεραπεία, υπό την προϋπόθεση ότι τα καρκινικά σας κύτταρα έχουν ειδικές μεταλλάξεις στον EGFR. Μπορεί επίσης να συνταγογραφηθεί εάν η προηγούμενη χημειοθεραπεία δεν έχει βοηθήσει να υποχωρήσει η νόσος.

Αυτό το φάρμακο μπορεί να συνταγογραφηθεί για εσάς σε συνδυασμό με ένα άλλο φάρμακο που ονομάζεται γεμισιταβίνη εάν πάσχετε από καρκίνο του παγκρέατος σε μεταστατικό στάδιο.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Tarceva

Μην πάρετε το Tarceva:

- εάν είστε αλλεργικός στην erlotinib ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις:

- εάν λαμβάνετε άλλα φάρμακα τα οποία μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν την ποσότητα της erlotinib στο αίμα σας ή να επηρεάσουν τη δράση της (για παράδειγμα αντιμυκητιασικά όπως κετοконаζόλη, αναστολείς πρωτεάσης, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, βαρβιτουρικά, ριφαμπικίνη, σπιροφλοξασίνη, ομεπραζόλη, ρανιτιδίνη, St. John's Wort ή αναστολείς πρωτεασώματος) επικοινωνήστε με το γιατρό σας. Σε ορισμένες περιπτώσεις αυτά τα φάρμακα μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα ή να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες του Tarceva και ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει την αγωγή σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφύγει να σας χορηγήσει αυτά τα φάρμακα για όσο χρονικό διάστημα λαμβάνετε Tarceva.
- εάν λαμβάνετε αντιπηκτικά (ένα φάρμακο που βοηθάει στην αποφυγή της θρόμβωσης ή στην πήξη του αίματος, π.χ. βαρφαρίνη), διότι το Tarceva μπορεί να αυξήσει την τάση να αιμορραγείτε και ο γιατρός σας θα χρειαστεί να σας παρακολουθεί τακτικά με μερικούς αιματολογικούς ελέγχους.
- εάν παίρνετε στατίνες (φάρμακα που μειώνουν τη χοληστερόλη στο αίμα σας), το Tarceva μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο από τα προβλήματα στους μύες που σχετίζονται με τις στατίνες, τα οποία σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρή μυϊκή αποδόμηση (ραβδομυόλυση) που έχει ως αποτέλεσμα τη βλάβη στους νεφρούς.
- εάν χρησιμοποιείτε φακούς επαφής και / ή έχετε ιστορικό προβλημάτων στα μάτια, όπως σοβαρή ξηροφθαλμία, φλεγμονή στο μπροστινό μέρος του ματιού (κερατοειδής χιτώνας) ή έλκη που αφορούν το πρόσθιο τμήμα του ματιού, ενημερώστε το γιατρό σας.

Βλ. επίσης παρακάτω “Άλλα φάρμακα και Tarceva”

Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας:

- εάν εκδηλώσετε ξαφνική δυσκολία στην αναπνοή η οποία σχετίζεται με βήχα ή πυρετό, διότι ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να σας χορηγήσει άλλα φάρμακα και να διακόψει την αγωγή με Tarceva,
- εάν έχετε διάρροια, διότι ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να σας χορηγήσει αντιδιαρροϊκά (για παράδειγμα λοπεραμίδη),
- αμέσως, εάν έχετε σοβαρή ή εμμένουσα διάρροια, ναυτία, απώλεια όρεξης ή έμετο, διότι ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να διακόψει την αγωγή με Tarceva και μπορεί να χρειαστεί να νοσηλευθείτε σε νοσοκομείο.
- εάν έχετε δυνατό πόνο στην κοιλιά, σοβαρές φλύκταινες ή ξεφλούδισμα του δέρματος. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να διακόψει ή να σταματήσει τη θεραπεία σας.
- εάν έχετε αναπτύξει οξεία ή επιδεινούμενη ερυθρότητα και πόνο στο μάτι, αυξημένα δάκρυα, θολή όραση ή / και ευαισθησία στο φως, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή τη νοσοκόμα σας αμέσως, καθώς μπορεί να χρειαστείτε επείγουσα θεραπεία (βλέπε Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες παρακάτω).
- εάν επίσης παίρνετε μια στατίνη και εκδηλώσετε ανεξήγητο μυϊκό πόνο, ευαισθησία, αδυναμία ή κράμπες. Ο γιατρός σας πιθανόν να χρειάζεται να διακόψει ή να σταματήσει την αγωγή σας.

Βλ. επίσης παράγραφο 4 “Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες”.

Ηπατική ή νεφρική νόσος

Δεν είναι γνωστό εάν το Tarceva έχει διαφορετική επίδραση εάν το ήπαρ ή οι νεφροί σας δεν λειτουργούν φυσιολογικά. Δεν συνιστάται η αγωγή με αυτό το φάρμακο εάν πάσχετε από σοβαρή ηπατική νόσο ή σοβαρή νεφρική νόσο.

Διαταραχή γλυκουρονιδίωσης όπως το σύνδρομο Gilbert

Ο γιατρός σας πρέπει να σας φροντίζει με προσοχή εάν έχετε μία διαταραχή γλυκουρονιδίωσης όπως το σύνδρομο Gilbert.

Κάπνισμα

Σας συμβουλεύουμε να διακόψετε το κάπνισμα εάν λαμβάνετε Tarceva, καθώς το κάπνισμα θα μπορούσε να μειώσει την ποσότητα του φαρμάκου στο αίμα.

Παιδιά και εφήβοι

Το Tarceva δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 18 ετών. Η αγωγή με αυτό το φάρμακο δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και Tarceva

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Tarceva με τροφή και ποτό

Μη λαμβάνετε το Tarceva μαζί με τροφή. Βλέπε επίσης παράγραφο 3 «Πώς να πάρετε το Tarceva».

Κύηση και θηλασμός

Αποφύγετε την κύηση κατά τη διάρκεια της αγωγής με Tarceva. Εάν έχετε τη δυνατότητα να μείνετε έγκυος, χρησιμοποιείτε επαρκή αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 2 τουλάχιστον εβδομάδες μετά τη λήψη του τελευταίου δισκίου.

Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της αγωγής με Tarceva, ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας ο οποίος θα αποφασίσει εάν η αγωγή πρέπει να συνεχιστεί.

Μη θηλάζετε το βρέφος σας εάν λαμβάνετε αγωγή με Tarceva και για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τη λήψη του τελευταίου δισκίου.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Tarceva δεν έχει μελετηθεί για τις πιθανές επιδράσεις του στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, αλλά είναι πολύ απίθανο η αγωγή σας να επιδράσει σε αυτή την ικανότητα.

Υπερευαισθησία

Το Tarceva περιέχει ένα σάκχαρο που ονομάζεται λακτόζη μονοϋδρική

Εάν ο γιατρός σας σάς έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν τη λήψη Tarceva.

3. Πώς να πάρετε το Tarceva

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Το δισκίο θα πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον μία ώρα πριν ή δύο ώρες μετά τη λήψη του φαγητού.

Η συνήθης δόση είναι ένα δισκίο Tarceva των 150 mg ημερησίως εάν πάσχετε από μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

Η συνήθης δόση είναι ένα δισκίο Tarceva των 100 mg ημερησίως εάν πάσχετε από μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος. Το Tarceva χορηγείται σε συνδυασμό με θεραπεία με γεμισταβίνη.

Ο γιατρός σας ενδέχεται να προσαρμόσει τη δόση σας ανά 50 mg. Για τα διαφορετικά δοσολογικά σχήματα το Tarceva διατίθεται σε περιεκτικότητες των 25 mg, 100 mg ή των 150 mg.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Tarceva από την κανονική

Επικοινωνήστε άμεσα με τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας.

Μπορεί να έχετε αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες και ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει την αγωγή σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Tarceva

Εάν χάσετε μία ή περισσότερες δόσεις Tarceva, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας το συντομότερο δυνατόν.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε μια δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε Tarceva

Είναι σημαντικό να λαμβάνετε το Tarceva καθημερινά, για όσο χρονικό διάστημα ο γιατρός σας το συνταγογραφεί για εσάς.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν εάν υποφέρετε από κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε μερικές περιπτώσεις ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να μειώσει τη δόση του Tarceva ή να διακόψει τη θεραπεία:

- Διάρροια και έμετος (πολύ συχνές, μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 σε σύνολο 10 ατόμων). Η επίμονη και σοβαρή διάρροια μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα και σε δυσλειτουργία των νεφρών σας, ιδιαίτερα αν λαμβάνετε άλλες χημειοθεραπείες ταυτόχρονα. Εάν αισθανθείτε πιο σοβαρή ή εμμένουσα διάρροια **επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως**, καθώς ο γιατρός σας πιθανόν να χρειαστεί να σας νοσηλεύσει στο νοσοκομείο.
- Ερεθισμός των ματιών λόγω επιπεφυκίτιδας / κερατοεπιπεωκίτιδας (πολύ συχνές, μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 σε σύνολο 10 ατόμων) και κερατίτιδα (συχνές, μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 σε σύνολο 10 ατόμων).
- Μορφή ερεθισμού των πνευμόνων που ονομάζεται διάμεση πνευμονοπάθεια (όχι συχνές σε Ευρωπαίους ασθενείς, συχνές σε ασθενείς Ιαπωνικής καταγωγής: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 σε σύνολο 100 ατόμων στην Ευρώπη και μέχρι 1 σε σύνολο 10 ατόμων στην Ιαπωνία). Αυτή η ασθένεια μπορεί επίσης να συσχετιστεί με τη φυσική εξέλιξη της κλινικής σας κατάστασης και μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να έχει θανατηφόρο έκβαση. Εάν εκδηλώσετε συμπτώματα όπως ξαφνική δυσκολία στην αναπνοή που σχετίζεται με βήχα ή πυρετό, **επικοινωνήστε άμεσα με το γιατρό σας** διότι μπορεί να πάσχετε από αυτή την ασθένεια. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει οριστικά τη θεραπεία σας με Tarceva.
- Έχουν παρατηρηθεί διατρήσεις του γαστρεντερικού συστήματος (όχι συχνές, μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 σε σύνολο 100 ατόμων). Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε δυνατό πόνο στην κοιλιά σας. Επίσης, ενημερώστε το γιατρό σας εάν είχατε πεπτικά έλκη ή εκκολπωματική νόσο στο παρελθόν, καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αυτό.
- Σε σπάνιες περιπτώσεις παρατηρήθηκε ηπατική ανεπάρκεια (σπάνιες, μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 σε σύνολο 1000 ατόμων). Αν οι εξετάσεις αίματος δείχνουν σημαντικές μεταβολές στην ηπατική λειτουργία, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να διακόψει τη θεραπεία σας.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 σε σύνολο 10 ατόμων):

- Μπορεί να εκδηλωθεί εξάνθημα ή να χειροτερέψει σε περιοχές που εκτίθενται στον ήλιο. Εάν εκτίθεστε στον ήλιο ενδείκνυται προστατευτικά ρούχα και/ή χρήση αντηλιακού (π.χ. να περιέχει μέταλλα)
- Λοίμωξη
- Απώλεια όρεξης, μειωμένο σωματικό βάρος

- Κατάθλιψη
- Κεφαλαλγία, μεταβολή αίσθησης του δέρματος ή μούδιασμα στα άκρα
- Δυσκολία στην αναπνοή, βήχας
- Ναυτία
- Ερεθισμός στόματος
- Πόνος στο στομάχι, δυσπεψία και μετεωρισμός
- Μη φυσιολογικές εξετάσεις αίματος για την ηπατική λειτουργία
- Κνησμός, ξηροδερμία και απώλεια μαλλιών
- Κόπωση, πυρετός, ρίγη

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 σε σύνολο 10 ατόμων):

- Αιμορραγία από τη μύτη
- Αιμορραγία από το στομάχι ή το έντερο
- Φλεγμονώδεις αντιδράσεις στο νύχι του χεριού
- Μόλυνση των θυλάκων της τρίχας
- Ακμή
- Σκασίματα στο δέρμα (ρωγμές του δέρματος)
- Μειωμένη νεφρική λειτουργία (όταν χορηγείται εκτός των εγκεκριμένων ενδείξεων σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία)

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 σε σύνολο 100 ατόμων):

- Μεταβολές στις βλεφαρίδες
- Πληθώρα τριχών κατανομής ανδρικού τύπου στο σώμα και το πρόσωπο
- Μεταβολές στα φρύδια
- Εύθραυστα και χαλαρά νύχια

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 σε σύνολο 1000 ατόμων):

- Κόκκινες ή επώδυνες παλάμες ή πέλματα (Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας)

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 σε σύνολο 10000 ατόμων):

- Περιπτώσεις διάτρησης ή έλκος του κερατοειδούς
- Σοβαρές φλύκταινες ή ξεφλούδισμα του δέρματος (που υποδηλώνουν σύνδρομο Stevens-Johnson).
- Φλεγμονή στο έγχρωμο μέρος του ματιού

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Tarceva

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο blister και στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία μέρα του μήνα που αναφέρεται.

Δεν χρειάζονται ειδικές συνθήκες διατήρησης για το φάρμακο αυτό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tarceva:

- **Η δραστική ουσία** του Tarceva είναι η erlotinib. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 25 mg, 100 mg ή 150 mg erlotinib (ως erlotinib hydrochloride) ανάλογα με την περιεκτικότητα.
- **Τα άλλα συστατικά** είναι:
Πυρήνας δισκίου: λακτόζη μονοϋδρική, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίου τύπου Α, νάτριο λαουρυλοθειικό, μαγνήσιο στεατικό (βλέπε επίσης παράγραφο 2 για τη λακτόζη μονοϋδρική).
Επικάλυψη δισκίου: υπρομελλόζη, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, τιτανίου διοξείδιο, πολυαιθυλενογλυκόλη.

Εμφάνιση του Tarceva και περιεχόμενο της συσκευασίας:

Το Tarceva 25 mg διατίθεται ως λευκό έως κιτρινωπό, στρογγυλό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με την ένδειξη “T 25” χαραγμένη στη μία πλευρά και διατίθεται σε μεγέθη συσκευασίας των 30 δισκίων.

Το Tarceva 100 mg διατίθεται ως λευκό έως κιτρινωπό, στρογγυλό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με την ένδειξη “T 100” χαραγμένη στη μία πλευρά και διατίθεται σε μεγέθη συσκευασίας των 30 δισκίων.

Το Tarceva 150 mg διατίθεται ως λευκό έως κιτρινωπό, στρογγυλό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με την ένδειξη “Tarceva 150” χαραγμένη στη μία πλευρά και διατίθεται σε μεγέθη συσκευασίας των 30 δισκίων.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παραγωγός

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φάρμακο, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

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 Ireland)

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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

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

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.