

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).

Εκδόχα 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 ασφαλείας 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 (πλάσμα), 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 βρογχιολίτιδα, 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.

Ηπατοτοξικότητα

Σοβαρές περιπτώσεις ηπατικής βλάβης που προκαλείται από φάρμακα (DILI) συμπεριλαμβανομένης ηπατίτιδας, οξείας ηπατίτιδας και ηπατικής ανεπάρκειας (συμπεριλαμβανομένων των θανάτων) έχουν αναφερθεί κατά τη χρήση του Tarceva. Παράγοντες κινδύνου μπορεί να συμπεριλαμβάνουν προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή ταυτόχρονες ηπατοτοξικές θεραπείες. Περιοδικός έλεγχος της λειτουργίας του ήπατος συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tarceva. Η συχνότητα παρακολούθησης της ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να αυξάνεται σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία ή με απόφραξη των χοληφόρων. Έγκαιρη κλινική αξιολόγηση και μέτρηση

δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να γίνεται σε ασθενείς που αναφέρουν συμπτώματα που μπορεί να υποδεικνύουν ηπατική βλάβη. 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 διατήρηση

Οι ασθενείς που λαμβάνουν Tarceva έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικής διατήρησης, 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 διατήρηση (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, θαμπή 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 διατήρησης του κερατοειδούς ή εξέλκωσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tarceva (βλέπε παράγραφο 4.8).

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Ισχυροί επαγωγείς 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 συγχορηγείται 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.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Τα δισκία περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης δε θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (λιγότερο από 23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή το Tarceva είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί 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 διάμεσης 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. φαινοτυΐνη, 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 ραβδομύδωσης, 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 H₂, 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 Γεμισταβίνη

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

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 AUC_{0-48} 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.

Θηλασμός

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 μηχανημάτων

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

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

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 γεμισιταβίνη.

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, της 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.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (ADRs) που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tarceva στη μελέτη ML 20650, ήταν το εξάνθημα και η διάρροια, οι περισσότερες ήταν Βαθμού 1 / 2 σε βαρύτητα και αντιμετωπίσιμες χωρίς παρέμβαση. Πληροφορίες για το εξάνθημα και τη διάρροια όλων των βαθμών και επίπτωσης για όλες τις κλινικές μελέτες είναι διαθέσιμες στην ενότητα «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω.

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 πρώτη γραμμής χημειοθεραπεία. Οι μελέτες αυτές συμπεριέλαβαν συνολικά 1532 ασθενείς με προχωρημένο, υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα κατόπιν πρώτης γραμμής καθιερωμένης χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνη.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tarceva στις μελέτες BO18192 και BO25460 ήταν το εξάνθημα και η διάρροια.

Δεύτερης και Περαιτέρω Γραμμής Θεραπεία

Σε μια τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη (BR. 21, το Tarceva χορηγείται ως δεύτερη γραμμή θεραπείας), το εξάνθημα και η διάρροια ήταν οι συχνότερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Οι περισσότερες ήταν Βαθμού 1/2 σε σοβαρότητα και αντιμετωπίσιμες χωρίς παρέμβαση. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη του εξανθήματος ήταν 8 ημέρες και ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της διάρροιας ήταν 12 ημέρες.

Καρκίνος του παγκρέατος (το Tarceva χορηγείται ταυτόχρονα με γεμισιταβίνη)

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. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση του εξανθήματος και της διάρροιας ήταν 10 ημέρες και 15 ημέρες, αντιστοίχως.

Σύνοψη σε πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων από κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία που αναφέρθηκε για το Tarceva μόνο ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία συνοψίζονται στον Πίνακα 1. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις του φαρμάκου παρατίθενται ανά κατηγορία οργάνου συστήματος με βάση το MedDRA. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια βασίζεται στο ακόλουθο πλαίσιο: πολύ συχνή ($\geq 1/10$), συχνή ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνή ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), άγνωστες (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Περίληψη ανεπιθύμητων αντιδράσεων (ADRs) από κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία ανά κατηγορία συχνότητας:

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
<i>Πολύ συχνές</i>	λοιμώξη*
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	
<i>Πολύ συχνές</i>	ανορεξία, σωματικό βάρος μειωμένο
Ψυχιατρικές διαταραχές	
<i>Πολύ συχνές</i>	κατάθλιψη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
<i>Πολύ συχνές</i>	νευροπάθεια, κεφαλαλγία
Διαταραχές του οφθαλμού	
<i>Πολύ συχνές</i>	ξηρά κερατοεπιπεφυκίτιδα
<i>Συχνές</i>	κερατίτιδα, επιπεφυκίτιδα
<i>Άγνωστες</i>	αλλαγές στις βλεφαρίδες*
<i>Πολύ σπάνιες</i>	διατρήσεις του κερατοειδούς, εξελκώσεις του κερατοειδούς, ραγοειδίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
<i>Πολύ συχνές</i>	δύσπνοια, βήχας
<i>Συχνές</i>	επίσταξη
<i>Άγνωστες</i>	Σοβαρή διάμεση πνευμονοπάθεια*
Γαστρεντερικές διαταραχές	
<i>Πολύ συχνές</i>	διάρροια*, ναυτία, έμετος, στοματίτιδα, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, μετεωρισμός
<i>Συχνές</i>	γαστρεντερική αιμορραγία*
<i>Όχι συχνές</i>	γαστρεντερικές διατρήσεις*
<i>Σπάνιες</i>	πνευμάτωση εντέρου
Ηπατοχολικές διαταραχές	
<i>Πολύ συχνές</i>	μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές για την ηπατική λειτουργία*
<i>Σπάνιες</i>	ηπατική ανεπάρκεια*, ηπατίτιδα
<i>Άγνωστες</i> (Δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα)	οξεία ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
<i>Πολύ συχνές</i>	εξάνθημα* , κνησμός
<i>Συχνές</i>	αλωπεκία, ξηροδερμία, παρωνυχία, θυλακίτιδα, ακμή/δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, ρωγμές δέρματος
<i>Όχι συχνές</i>	υπερτρίχωση, μεταβολές στα φρύδια, εύθραυστα και χαλαρά νύχια, ήπιες

	δερματικές αντιδράσεις όπως υπέρχρωση
Σπάνιες	Σύνδρομο παλαμοπελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας
Πολύ σπάνιες	Σύνδρομο Stevens-Johnson/Τοξική επιδερμική νεκρόλυση*
Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος	
Συχνές	νεφρική ανεπάρκεια
Όχι συχνή	νεφρίτιδα, πρωτεϊνουρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	
Πολύ συχνές	κόπωση, πυρεξία, ρίγη

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Εξάνθημα

Το εξάνθημα περιλαμβάνει δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή. 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).

Διάρροια

Η διάρροια μπορεί να οδηγήσει σε αφυδάτωση, υποκαλιαιμία και νεφρική ανεπάρκεια. Συμπεριλαμβάνει θανάτους (βλέπε παράγραφο 4.4).

Πίνακας 2: Περίληψη της συχνότητας εμφάνισης και του βαθμού του εξανθήματος και της διάρροιας που παρατηρήθηκε σε κάθε κλινική μελέτη

Εξάνθημα	Ένδειξη	Εξάνθημα (%)					Διάρροια (%)				
		Βαθμός			Ενέργεια		Βαθμός			Ενέργεια	
		Όποιος	3	4	Διακοπή ¹	Τροποποίηση ²	Όποιος	3	4	Διακοπή ¹	Τροποποίηση ²
ML20650	NSCLC	80	9	0	1	11	57	4	0	1	7
BO18192	NSCLC	49.2	6.0	0	1	8.3	20.3	1.8	0	<1	3
BO25460	NSCLC	39.4	5.0	0	0	5.6	24.2	2.5	0	0	2.8
BR.21	NSCLC	75	9		1	6	54	6		1	1
PA.3	Καρκίνος τους πανγκρέατος	-	5		1	2	-	5		1	2

1 Διακοπή

2 Τροποποίηση της δόσης

Λοίμωξη

Αυτό μπορεί να αφορά σοβαρές λοιμώξεις με ή χωρίς ουδετεροπενία, που περιλαμβάνουν πνευμονία, σήψη και κυτταρίτιδα.

Αλλαγές στις βλεφαρίδες

Αλλαγές συμπεριλαμβανομένων των βλεφαρίδων που αναπτύσσονται προς τα μέσα, υπερβολική ανάπτυξη και πάχυνση των βλεφαρίδων.

Σοβαρή διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)

Σοβαρή διάμεση πνευμονοπάθεια 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).

Γαστρεντερική αιμοραγία (GI)

Γαστρεντερική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένων θανάτων, βλέπε παράγραφο 4.4). Σε κλινικές μελέτες, κάποια περιστατικά έχουν συσχετιστεί με συγχορήγηση βαρφαρίνης και κάποια με συγχορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) (βλ. παράγραφο 4.4).

Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές ηπατικής λειτουργίας

Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές συμπεριλαμβανομένων των αυξημένων επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης [ALT], της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης [AST] και της χολερυθρίνης. Οι περιπτώσεις ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριες σε σοβαρότητα, παροδικές ως προς τη φύση τους ή σχετιζόμενες με ηπατικές μεταστάσεις.

Ηπατική ανεπάρκεια

Συμπεριλαμβανομένων θανάτων. Παράγοντες κινδύνου μπορεί να συμπεριλαμβάνουν προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή συγχορηγούμενα ηπατοτοξικά φάρμακα (βλέπε παράγραφο 4.4))

Σύνδρομο Stevens-Johnson/Τοξική επιδερμική νεκρόλυση

Συμπεριλαμβανομένων θανάτων (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 περιθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. λεπτομέρειες παρακάτω).

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Τηλ: +357 22608607

Φαξ: + 357 22608669

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

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: L01EB02

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.

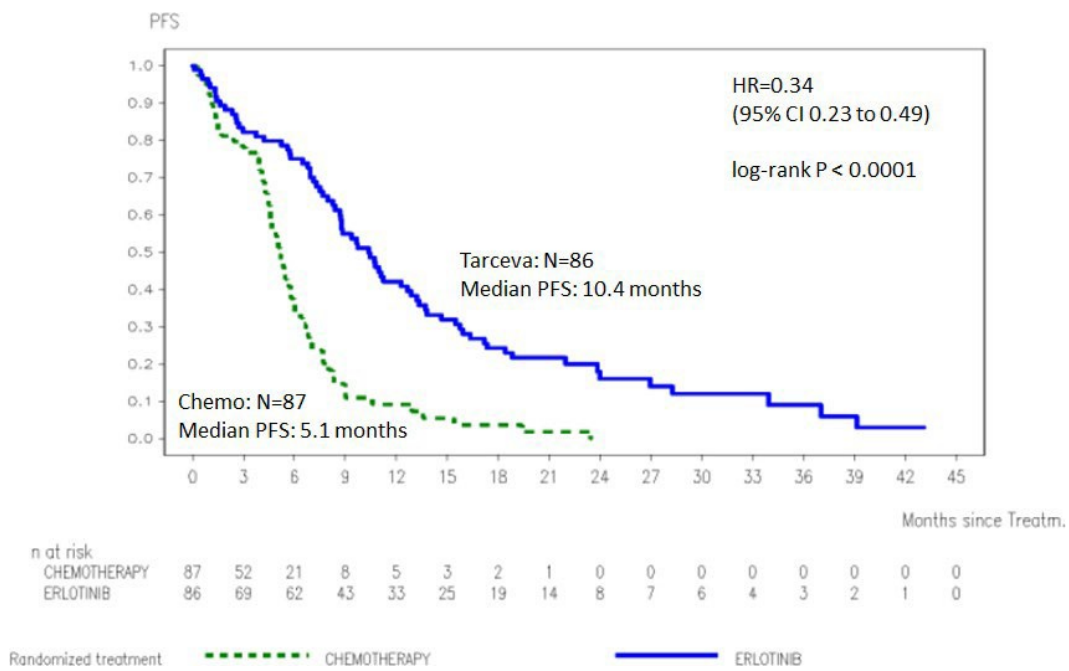
Κλινική αποτελεσματικότητα

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 ΙΙΙ, τυχαίοποιημένη, 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 τυχαίοποιήθηκαν 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 (MMKII) 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 πλατινίνα. 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 γραμμής 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 γραμμής 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 γραμμής θεραπείας καταδείχθηκαν σε μία τυχαιοποιημένη, 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 τυχαιοποιήθηκαν 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, διάρροιας 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)

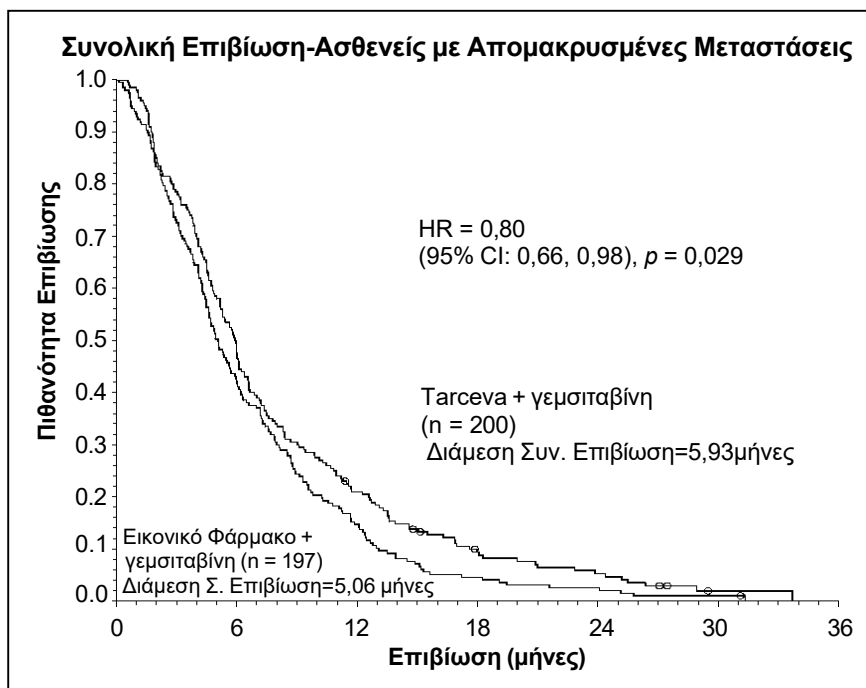
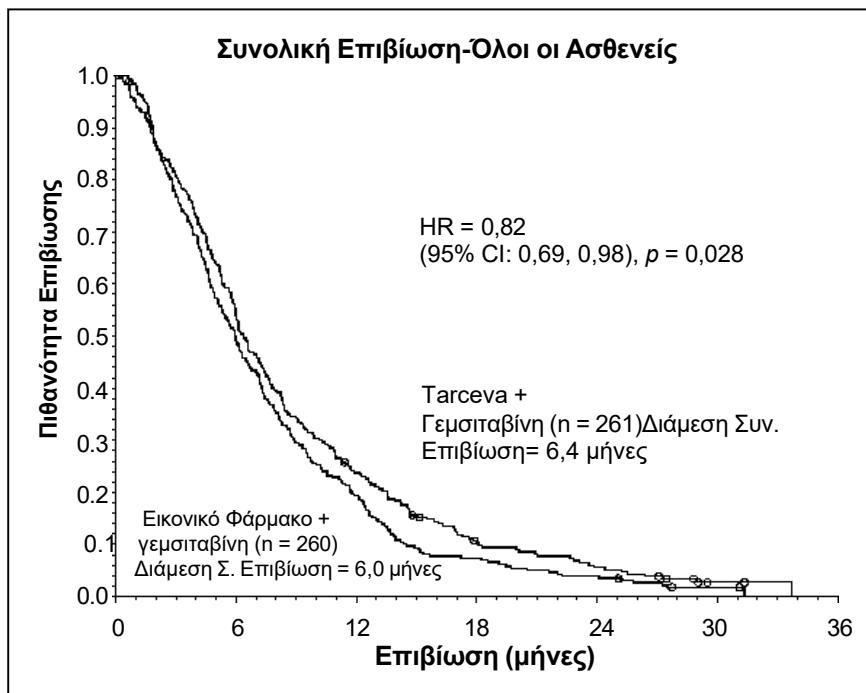
Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Tarceva σε συνδυασμό με γεμισταβίνη ως πρώτη γραμμής θεραπεία αξιολογήθηκαν σε μία τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο, μη εγχειρήσιμο ή μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος. Οι ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν 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 Tarceva. Το όφελος αποδίδεται κυρίως στην παρουσία πόνου μικρής έντασης.

Σε μια post-hoc ανάλυση, οι ασθενείς υπό θεραπεία Tarceva 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 Tarceva 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 Tarceva 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 κλινικώς 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 οπιοειδούς 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 κλινικώς 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 ακτινοβόληση με ακτίνες UV παρατηρήθηκε μία ήπια φωτοτοξική δερματική αντίδραση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική (E460)

Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο Τύπος A

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 τη 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 αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται 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

16 Μαρτίου 2023

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA)

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