

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tarceva 25 mg comprimate filmate
Tarceva 100 mg comprimate filmate
Tarceva 150 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Tarceva 25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține erlotinib 25 mg (sub formă de clorhidrat de erlotinib).

Tarceva 100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține erlotinib 100 mg (sub formă de clorhidrat de erlotinib).

Tarceva 150 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține erlotinib 150 mg (sub formă de clorhidrat de erlotinib).

Excipienți cu efect cunoscut

Tarceva 25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 27,43 mg.

Tarceva 100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 69,21 mg.

Tarceva 150 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 103,82 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Tarceva 25 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare albă până la gălbuie, rotunde, biconvexe, gravate pe o parte cu „T 25”.

Tarceva 100 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare albă până la gălbuie, rotunde, biconvexe, gravate pe o parte cu „T 100”.

Tarceva 150 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare albă până la gălbuie, rotunde, biconvexe, gravate pe o parte cu „T 150”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)

Tarceva este indicat ca tratament de primă linie la pacienții cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastazat (NSCLC) cu mutații activatoare ale EGFR.

Tarceva este indicat, de asemenea, ca tratament de menținere la pacienții cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare ale EGFR și cu boală stabilă, după tratamentul chimioterapic de primă linie.

Tarceva este indicat, de asemenea, pentru tratamentul pacienților cu NSCLC local avansat sau metastazat, după eșecul terapeutic al cel puțin unui regim de chimioterapie anterior. La pacienții cu tumori fără mutații activatoare ale EGFR, Tarceva este indicat doar când alte opțiuni de tratament nu sunt considerate potrivite.

Când se prescrie Tarceva, trebuie avuți în vedere factorii asociați cu prelungirea perioadei de supraviețuire.

Nu s-a demonstrat creșterea perioadei de supraviețuire sau alte efecte relevante clinic la pacienții cu tumori EGFR (receptorul factorului de creștere epidermal) -IHC negative (vezi pct. 5.1).

Neoplasm pancreatic

Tarceva în asociere cu gemcitabină este indicat pentru tratamentul pacienților cu neoplasm pancreatic metastatic.

Când se prescrie Tarceva trebuie luați în considerare factorii asociați cu prelungirea supraviețuirii (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Nu s-a putut demonstra niciun avantaj în ceea ce privește supraviețuirea pentru pacienții cu boală avansată local.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Tarceva trebuie să fie supravegheat de către un medic cu experiență în efectuarea tratamentelor antineoplazice.

Pacienți cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici

Testarea statusului mutației EGFR trebuie efectuată în conformitate cu indicațiile aprobate (vezi pct.4.1)

Doza zilnică recomandată de Tarceva este de 150 mg administrată cu cel puțin o oră înainte sau două ore după ingestia de alimente.

Pacienți cu neoplasm pancreatic

Doza zilnică recomandată de Tarceva este de 100 mg administrată cu cel puțin o oră înainte sau două ore după ingestia de alimente, în asociere cu gemcitabină (vezi rezumatul caracteristicilor produsului pentru gemcitabină pentru indicația de neoplasm pancreatic). Trebuie reevaluată continuarea tratamentului cu Tarceva, la pacienții care nu prezintă erupții cutanate tranzitorii în primele 4-8 săptămâni de tratament (vezi pct. 5.1).

Când este necesară ajustarea dozei, aceasta trebuie scăzută cu câte 50 mg (vezi pct. 4.4).

Tarceva este disponibil în concentrații de 25 mg, 100 mg și 150 mg.

Utilizarea concomitentă a substanțelor care reprezintă substraturi sau modulatori ai activității CYP3A4 poate face necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.5).

Insuficiență hepatică

Erlotinibul se elimină prin metabolizare hepatică și excreție biliară. Deși expunerea la erlotinib a fost similară la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9) comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală, se recomandă prudență când se administrează Tarceva la pacienții cu insuficiență hepatică. Dacă apar reacții adverse severe, trebuie luate în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu Tarceva. Nu s-au studiat siguranța și eficacitatea administrării erlotinibului la pacienții cu disfuncție hepatică severă (AST/ TGO și ALT/TGP > 5 x LSVN). Nu este recomandată utilizarea Tarceva la pacienții cu disfuncție hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu s-au studiat siguranța și eficacitatea administrării erlotinibului la pacienții cu insuficiență renală (concentrație plasmatică a creatininei > 1,5 ori limita superioară normală). Conform datelor de farmacocinetică, nu par să fie necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Nu se recomandă utilizarea Tarceva la pacienții cu insuficiență renală severă.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării erlotinibului în cadrul indicațiilor aprobate nu au fost stabilite la pacienții cu vârstă sub 18 ani. Nu se recomandă utilizarea Tarceva la copii și adolescenți.

Fumători

S-a demonstrat că fumatul țigărilor reduce expunerea la erlotinib cu 50-60%. Doza maximă tolerată la pacienții fumători cu NSCLC a fost de 300 mg. Administrarea dozei de 300 mg în tratamentul de linia a doua după eșecul terapeutic al regimului de chimioterapie nu a demonstrat o îmbunătățire a eficacității comparativ cu doza recomandată de 150 mg la pacienții care continuă să fumeze. Datele cu privire la siguranța pentru dozele de 300 mg și 150 mg au fost comparabile; cu toate acestea, la pacienții tratați cu doza mai mare de erlotinib a existat o creștere numerică a cazurilor de erupție cutanată tranzitorie, boală pulmonară interstițială și diaree. Pacienții fumători trebuie sfătuiți să întrerupă fumatul (vezi pct. 4.4, 4.5, 5.1 și 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la erlotinib sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Evaluarea statusului mutației EGFR

Atunci când se ia în considerare utilizarea Tarceva ca tratament de primă linie sau ca tratament de menținere în cazul NSCLC avansat local sau metastazat, este important să se determine statusul mutației EGFR a pacientului.

Pentru determinarea statusului mutației EGFR trebuie să se utilizeze, conform practicii medicale, un test validat, robust, de încredere și sensibil, cu o valoare prag pre-specificată de pozitivitate și cu utilitate demonstrată în determinarea statusului mutației EGFR, utilizând fie ADN tumoral prelevat dintr-o probă de țesut, fie ADN tumoral liber circulant (ADNlc) obținut dintr-o probă de sânge (plasmă).

Dacă se utilizează testarea ADNlc, cu o probă din plasmă, iar rezultatul pentru mutații activatoare este negativ, se recomandă, ori de câte ori este posibil, repetarea cu un test tisular, deoarece există posibilitatea apariției rezultatelor fals negative la testele cu probă din plasma.

Fumători

Fumătorii trebuie sfătuiți să renunțe la fumat, deoarece concentrațiile plasmatice de erlotinib la subiecții fumători sunt reduse comparativ cu cei nefumători. Gradul de reducere pare a fi semnificativ din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.2, 4.5, 5.1 și 5.2).

Boală pulmonară interstițială

Mai puțin frecvent, s-au raportat cazuri asemănătoare bolii pulmonare interstițiale (BPI), inclusiv decese, la pacienții la care s-a administrat Tarceva pentru tratamentul neoplasmului pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici (NSCLC), neoplasm pancreatic sau alte tumori solide avansate. În studiul pivot BR.21 efectuat la pacienți cu NSCLC, incidența BPI (0,8%) a fost aceeași atât la grupul pacienților tratați cu Tarceva, cât și la grupul pacienților la care s-a administrat placebo. Într-o meta-analiză a studiilor clinice randomizate controlate NSCLC (excluzând studiile clinice de fază I și studiile clinice de fază II cu un singur braț de tratament, din cauza lipsei grupurilor de control), incidența evenimentelor asemănătoare BPI a fost de 0,9% la pacienții tratați cu Tarceva, comparativ cu 0,4% la pacienții din brațele de control. Într-un studiu efectuat la pacienții cu neoplasm pancreatic, în

asociere cu gemcitabină, incidența evenimentelor asemănătoare BPI a fost de 2,5% în grupul cu Tarceva în asociere cu gemcitabină comparativ cu 0,4% în grupul placebo în asociere cu gemcitabină. Diagnosticile raportate la pacienții suspecți de a avea evenimente asemănătoare BPI au inclus pneumonită, pneumonită postradioterapie, pneumonită de hipersensibilizare, pneumonie interstițială, boală pulmonară interstițială, bronșiolită obstructivă, fibroză pulmonară, sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA), alveolită și infiltrare pulmonară. Simptomele apar la câteva zile sau luni după inițierea terapiei cu Tarceva. Factorii alteranți sau favorizanți precum curele de chimioterapie concomitente sau anterioare, curele de radioterapie anterioare, boala pulmonară parenchimatooasă preexistentă, boala pulmonară metastatică sau infecțiile pulmonare, au fost frecvenți. La pacienții din studiile realizate în Japonia este observată o incidență mai mare a BPI (aproximativ 5%, cu o rată a mortalității de 1,5%).

La pacienții la care apar acut simptome pulmonare inexplicabile noi și/sau progresive cum sunt dispneea, tusea și febra, tratamentul cu Tarceva trebuie întrerupt până se face evaluarea diagnostică. Pacienții tratați concomitent cu erlotinib și gemcitabină trebuie monitorizați cu atenție din cauza posibilității dezvoltării toxicității asemănătoare BPI. Dacă este diagnosticată BPI, administrarea de Tarceva trebuie întreruptă și, dacă este necesar, se inițiază tratament adecvat (vezi pct. 4.8).

Diaree, deshidratare, dezechilibru electrolitic și insuficiență renală

La aproximativ 50 % dintre pacienții tratați cu Tarceva a apărut diaree (incluzând cazuri foarte rare cu evoluție spre deces), diareea moderată sau severă trebuind tratată, de exemplu, cu loperamidă. În unele cazuri poate fi necesară reducerea dozei. În studiile clinice, dozele au fost reduse cu câte 50 mg. Nu s-au studiat reducerile dozelor cu câte 25 mg. În cazul în care apar diaree severă și persistentă, greață, anorexie sau vărsături asociate cu deshidratare, tratamentul cu Tarceva trebuie întrerupt și trebuie luate măsurile adecvate pentru tratamentul deshidratării (vezi pct. 4.8). S-au raportat rar hipokaliemie și insuficiență renală (inclusiv deces). În unele cazuri, acestea au apărut secundar deshidratării severe, datorită diareei, vărsăturilor și/sau anorexiei, iar în alte cazuri au fost determinate de chimioterapia asociată. În cazuri mai severe sau persistente de diaree sau cazuri care duc la deshidratare, în special la grupurile de pacienți cu factori de risc agravanți (în special administrarea concomitentă a chimioterapiei și a altor medicații, simptome sau boli sau alte condiții predispozante inclusiv vârstă înaintată), terapia cu Tarceva trebuie întreruptă și trebuie luate măsurile adecvate pentru rehidratarea intensă, intravenoasă a pacienților. În plus, funcția renală și electroliții plasmatici inclusiv potasiu, trebuie monitorizați la pacienții cu risc de deshidratare.

Hepatită, insuficiență hepatică

Cazuri rare de insuficiență hepatică (inclusiv deces) au fost raportate în timpul tratamentului cu Tarceva. Factorii de risc includ boală hepatică pre-existentă sau administrare concomitentă de medicamente hepatotoxice. Prin urmare, la acești pacienți trebuie luată în considerare evaluarea periodică a funcției hepatice. Administrarea de Tarceva trebuie întreruptă dacă modificările funcției hepatice sunt severe (vezi pct. 4.8). Nu este recomandată utilizarea Tarceva la pacienții cu disfuncție hepatică severă.

Perforația gastro-intestinală

Pacienții tratați cu Tarceva prezintă un risc crescut de apariție a perforației gastrointestinale, care a fost observată mai puțin frecvent (incluzând unele cazuri cu evoluție spre deces). Riscul este crescut la pacienții tratați concomitent cu medicamente anti-angiogenice, corticosteroizi, medicamente AINS, și/sau chimioterapie pe bază de taxani, sau la cei care prezintă antecedente de ulcer gastro-duodenal sau diverticulită. Tratamentul trebuie întrerupt definitiv la pacienții care prezintă perforație gastro-intestinală (vezi pct. 4.8).

Afecțiuni cutanate buloase și exfoliative

Au fost raportate afecțiuni cutanate exfoliative, buloase și pustuloase, inclusiv cazuri foarte rare, sugestive de sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică, care în anumite cazuri au fost letale (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu Tarceva trebuie întrerupt temporar sau definitiv dacă pacienții prezintă manifestări cutanate exfoliative, buloase și pustuloase severe. Pacienții cu afecțiuni cutanate buloase și exfoliative trebuie testați în vederea identificării infecțiilor cutanate și trebuie tratați în conformitate cu ghidurile locale de tratament.

Tulburări oculare

Pacienții care prezintă semne și simptome sugestive de keratită, cum sunt următoarele afecțiuni acute sau în curs de agravare: inflamația ochilor, lăcrimare, sensibilitate la lumină, vedere încețoșată, durere oculară și/sau înroșirea ochilor, trebuie să se adreseze urgent unui specialist oftalmolog. Dacă diagnosticul de keratită ulcerativă este confirmat, tratamentul cu Tarceva trebuie întrerupt temporar sau definitiv. Dacă keratita este diagnosticată, beneficiile și riscurile continuării tratamentului trebuie să fie atent luate în considerare. Tarceva trebuie administrat cu precauție la pacienții care prezintă antecedente de keratită, keratită ulcerativă sau xeroftalmie severă. Utilizarea lentilelor de contact este de asemenea un factor de risc pentru keratită și ulceratie. Au fost raportate cazuri foarte rare de perforație corneană sau ulceratie în timpul tratamentului cu Tarceva (vezi pct. 4.8).

Interacțiuni cu alte medicamente

Inductorii puternici ai CYP3A4 pot reduce eficacitatea erlotinibului, în timp ce inhibitorii puternici ai CYP3A4 pot determina creșterea toxicității. Tratamentul concomitent cu aceste tipuri de medicamente trebuie evitat (vezi pct. 4.5).

Alte forme de interacțiune

Erlotinibul se caracterizează printr-o scădere a solubilității la pH peste 5. Medicamentele care modifică pH-ul la nivelul tractului gastrointestinal (GI) superior, cum sunt inhibitorii pompei de protoni, antagoniștii H₂ și antiacidele, pot afecta solubilitatea erlotinibului și consecutiv, biodisponibilitatea acestuia. Când Tarceva este administrată concomitent cu astfel de medicamente, este puțin probabil să se compenseze reducerea expunerii prin creșterea dozei. Asocierea erlotinibului cu inhibitorii pompei de protoni trebuie evitată. Nu se cunoaște efectul administrării concomitente a erlotinibului cu antagoniștii H₂ și antiacidele; cu toate acestea, reducerea biodisponibilității este de așteptat. Ca urmare, administrarea concomitentă a acestor asocieri trebuie evitată (vezi pct. 4.5). Dacă utilizarea antiacidelor este considerată necesară în timpul tratamentului cu Tarceva, acestea trebuie administrate cu cel puțin 4 ore înainte sau 2 ore după administrarea dozei zilnice de Tarceva.

Excipienți cu efect cunoscut

Comprimatele conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic Tarceva „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

S-au efectuat studii privind interacțiunile numai la adulți.

Erlotinib și alte substraturi pentru CYP

Erlotinibul este un inhibitor puternic al CYP1A1 și un inhibitor moderat al CYP3A4 și CYP2C8, precum și un inhibitor puternic *in vitro* al glucuronidării realizate de către UGT1A1. Importanța fiziologică a inhibiției puternice a CYP1A1 nu este cunoscută din cauza expresiei reduse a CYP1A1 în țesuturile umane.

Când erlotinib a fost administrat concomitent cu ciprofloxacina, un inhibitor moderat al CYP1A2, expunerea la erlotinib [ASC] a crescut semnificativ, cu 39%, în timp ce nicio modificare semnificativă statistic a C_{max} nu a fost observată. Similar, expunerea la metabolitul activ a crescut ASC cu aproximativ 60%, respectiv C_{max} cu 48%. Relevanța clinică a acestei creșteri nu a fost stabilită. Se recomandă precauție la asocierea erlotinibului cu ciprofloxacina sau cu inhibitori potenți ai CYP1A2 (de exemplu fluvoxamină). Dacă se observă reacții adverse asociate administrării de erlotinib, doza de erlotinib poate fi redusă.

Tratamentul anterior sau administrarea concomitentă de Tarceva nu modifică clearance-ul substraturilor tipice pentru CYP3A4, midazolam și eritromicină, dar se pare că scade

biodisponibilitatea pentru midazolamul administrat oral, cu până la 24%. Într-un alt studiu clinic s-a demonstrat că erlotinibul nu afectează farmacocinetica paclitaxelului, substrat al CYP3A4/2C8, administrat concomitent. Interacțiunile semnificative cu clearance-ul altor substraturi pentru CYP3A4 sunt puțin probabile.

Inhibiția glucuronidării poate determina interacțiuni cu medicamente care sunt substraturi ale UGT1A1 și care se elimină exclusiv pe această cale. Pacienții cu nivele scăzute ale expresiei UGT1A1 sau tulburări genetice ale glucuronidării (de exemplu boală Gilbert) pot prezenta concentrații plasmatiche crescute ale bilirubinei și trebuie tratați cu precauție.

La om, erlotinibul se metabolizează în ficat la nivelul citocromilor hepatici, în principal CYP3A4 și, în mai mică măsură, CYP1A2. Metabolizarea extrahepatică la nivelul CYP3A4 în intestin, CYP1A1 în plămâni și CYP1B1 în țesutul tumoral poate contribui, de asemenea, la eliminarea erlotinibului prin metabolizare. Pot să apară interacțiuni potențiale cu substanțe active care sunt metabolizate de către aceste enzime sau care sunt inhibitori sau inductori ale acestora.

Inhibitorii puternici ai activității CYP3A4 reduc metabolizarea erlotinibului și cresc concentrațiile plasmatiche ale acestuia. Într-un studiu clinic, utilizarea concomitentă a erlotinibului cu ketoconazol (200 mg administrate de 2 ori pe zi pe cale orală, timp de 5 zile), un inhibitor puternic al CYP3A4, a determinat o creștere a expunerii la erlotinib (86% din ASC și 69% din C_{max}). De aceea, asocierea erlotinibului cu un inhibitor puternic al CYP3A4, de exemplu: antifungice azolice (ketoconazol, itraconazol, voriconazol), inhibitori ai proteazelor, eritromicină sau claritromicină, trebuie făcută cu precauție. Dacă este necesar, doza de erlotinib trebuie redusă, în special dacă se observă toxicitate.

Inductorii puternici ai activității CYP3A4 intensifică metabolizarea erlotinibului și reduc semnificativ concentrațiile plasmatiche ale acestuia. Într-un studiu clinic, utilizarea concomitentă a erlotinibului și rifampicinei (600 mg administrate o dată pe zi pe cale orală, timp de 7 zile), un puternic inductor al CYP3A4, a determinat o reducere cu 69% a valorii mediane a ASC a erlotinibului. Administrarea concomitentă a unei singure doze de 450 mg de Tarceva cu rifampicină a determinat o expunere medie la erlotinib (ASC) de 57,5% față de cea obținută după administrarea unei singure doze de 150 mg Tarceva, în absența tratamentului cu rifampicină. Prin urmare, administrarea concomitentă de Tarceva cu inductori CYP3A4 trebuie evitată. Pentru pacienții care necesită tratament concomitent cu Tarceva și inductori puternici ai CYP3A4, cum este rifampicina, trebuie luată în considerare o creștere a dozei de până la 300 mg, cu monitorizarea atentă a siguranței administrării (inclusiv a funcțiilor hepatice și renale și electroliților plasmatici), și dacă este bine tolerată mai mult de 2 săptămâni, poate fi luată în considerare o creștere suplimentară a dozei de până la 450 mg, cu monitorizarea atentă a siguranței administrării. Expunerea redusă poate să apară și în cazul utilizării altor inductori, de exemplu fenitoină, carbamazepină, barbiturice sau sunătoare (*Hypericum perforatum*). Asocierea acestor substanțe active cu erlotinib trebuie făcută cu precauție. Trebuie avute în vedere alte tratamente lipsite de activitate inductoare puternică a CYP3A4, atunci când este posibil.

Erlotinib și anticoagulantele de tip derivați de cumarină

La pacienții tratați cu Tarceva s-au raportat interacțiuni cu anticoagulante de tip derivați de cumarină, incluzând warfarină, care au determinat creșterea International Normalized Ratio (INR) și episoade de sângerare, care în unele cazuri au avut evoluție letală. Pacienții tratați cu anticoagulante de tip derivați de cumarină trebuie monitorizați periodic pentru a observa orice modificări ale timpului de protrombină sau ale INR.

Erlotinib și statinele

Administrarea concomitentă de Tarceva cu o statină poate crește posibilitatea de apariție a miopatiei indusă de statine, incluzând rabdomioliză, care a fost observată rar.

Erlotinib și fumătorii

Rezultatele studiilor de interacțiune farmacocinetică, au evidențiat reduceri de 2,8, 1,5 și 9 ori pentru ASC_{inf} , C_{max} și respectiv, concentrația plasmatică la 24 ore, după administrarea Tarceva la fumători comparativ cu nefumători. Ca urmare, pacienții care încă fumează trebuie încurajați să renunțe la fumat cât mai curând posibil, înainte de inițierea tratamentului cu Tarceva deoarece, în caz contrar,

concentrațiile plasmatice sunt reduse. Pe baza datelor din studiul CURRENTS, nu s-a înregistrat nicio dovadă a vreunui beneficiu al dozei mai mari de 300 mg de erlotinib prin comparație cu doza recomandată de 150 mg la fumătorii activi. Datele cu privire la siguranță pentru dozele de 300 mg și 150 mg au fost comparabile; cu toate acestea, la pacienții tratați cu doza mai mare de erlotinib a existat o creștere numerică a cazurilor de erupție cutanată tranzitorie, boală pulmonară interstițială și diaree (vezi pct. 4.2, 4.5, 5.1 și 5.2).

Erlotinib și inhibitorii glicoproteinei P

Erlotinibul este un substrat al glicoproteinei P, transportor al substanțelor active. Administrarea concomitentă de inhibitori ai Pgp, de exemplu ciclosporină și verapamil, pot determina afectarea distribuției și/sau a eliminării erlotinibului. Consecințele acestei interacțiuni, de exemplu toxicitatea de la nivelul SNC, nu au fost stabilite. În astfel de situații, trebuie luate măsuri de precauție.

Erlotinib și medicamentele care modifică pH-ul

Erlotinibul se caracterizează printr-o scădere a solubilității la pH peste 5. Medicamentele care modifică pH-ul la nivelul tractului gastrointestinal (GI) superior, pot afecta solubilitatea erlotinibului și consecutiv, biodisponibilitatea acestuia. Administrarea concomitentă de erlotinib și omeprazol, un inhibitor al pompei de protoni (IPP), a scăzut expunerea la erlotinib [ASC] și concentrația maximă (C_{max}) cu 46%, respectiv 61%. T_{max} sau timpul de înjumătățire plasmatică nu s-au modificat. Administrarea concomitentă de Tarceva cu 300 mg ranitidină, un blocant al receptorilor H₂, a scăzut expunerea la erlotinib [ASC] și concentrația plasmatică maximă [C_{max}] cu 33% și respectiv 54%. Când Tarceva este administrat concomitent cu astfel de medicamente, este puțin probabil să se compenseze reducerea expunerii prin creșterea dozei. Cu toate acestea, atunci când Tarceva a fost administrat într-o manieră eșalonată, cu 2 ore înainte sau 10 ore după administrarea de ranitidină 150 mg de două ori pe zi, expunerea la erlotinib [ASC] și concentrația plasmatică maximă [C_{max}] au scăzut doar cu 15% și respectiv 17%. Efectul antiacidelor asupra absorbției erlotinib nu a fost studiat dar absorbția poate fi afectată, determinând concentrații plasmatice mai scăzute. În concluzie, asocierea erlotinibului cu inhibitori ai pompei de protoni trebuie evitată. Dacă utilizarea antiacidelor este considerată necesară în timpul tratamentului cu Tarceva, acestea trebuie administrate cu cel puțin 4 ore înainte sau 2 ore după administrarea dozei zilnice de Tarceva. Dacă utilizarea ranitidinei este considerată necesară, aceasta trebuie administrată într-o manieră eșalonată, de exemplu Tarceva trebuie luată cu cel puțin 2 ore înainte sau 10 ore după doza de ranitidină.

Erlotinib și gemcitabina

Într-un studiu de fază Ib, nu s-au observat efecte semnificative ale gemcitabinei asupra farmacocineticii erlotinibului și nici efecte semnificative ale erlotinibului asupra farmacocineticii gemcitabinei.

Erlotinib și carboplatina/paclitaxel

Erlotinib crește concentrațiile plasmatice ale sărurilor de platină. Într-un studiu clinic, administrarea concomitentă de erlotinib, carboplatină și paclitaxel a dus la creșterea cu 10,6% a ASC₀₋₄₈ totale pentru sarea de platină. Deși această diferență este semnificativ statistică, nu este considerată relevantă clinic. În practica clinică, pot fi alți factori asociați care să determine o expunere crescută la carboplatină, cum este insuficiența renală. Carboplatina sau paclitaxelul nu determină efecte semnificative asupra farmacocineticii erlotinibului.

Erlotinib și capecitabina

Capecitabina poate crește concentrațiile plasmatice ale erlotinibului. În cazul administrării erlotinibului în asociere cu capecitabina, există o creștere semnificativă a ASC pentru erlotinib și o creștere la limita superioară a valorilor normale a C_{max} comparativ cu valorile observate în alt studiu, în care erlotinibul este administrat în monoterapie. Erlotinibul nu determină efecte semnificative asupra farmacocineticii capecitabinei.

Erlotinib și inhibitorii proteazomali

Din cauza mecanismului de acțiune, inhibitorii proteazomali, inclusiv bortezomib, pot influența efectul inhibitorilor EGFR, inclusiv al erlotinibului. Acest fapt este susținut de date clinice limitate și de studii preclinice, care demonstrează degradarea EGFR prin intermediul proteazomului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind administrarea erlotinib la gravide. Studiile efectuate la animale nu au evidențiat efecte teratogene sau parturiție anormală. Cu toate acestea, nu pot fi excluse efectele adverse asupra sarcinii ținând cont de faptul că studiile efectuate la șobolan și iepure au demonstrat creșterea mortalității embrionare/fetale (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut.

Femeile de vârstă fertilă

Femeile de vârstă fertilă trebuie sfătuite să nu devină gravide în timpul utilizării Tarceva. Trebuie utilizate măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului și încă 2 săptămâni după terminarea acestuia. La gravide, tratamentul trebuie continuat doar dacă beneficiul potențial matern depășește riscul fetal.

Alăptarea

La om, nu se cunoaște dacă erlotinibul se excrează în lapte. Nu au fost efectuate studii pentru evaluarea impactului Tarceva asupra producției de lapte sau a prezenței medicamentului în laptele matern. Întrucât nu se cunosc posibilele efecte dăunătoare la sugar, mamele trebuie sfătuite să nu alăpteze în timpul tratamentului cu Tarceva și încă cel puțin 2 săptămâni după administrarea ultimei doze.

Fertilitatea

Studiile efectuate la animale nu au evidențiat afectarea fertilității. Cu toate acestea, nu pot fi excluse efectele adverse asupra fertilității ținând cont de faptul că studiile efectuate la animale au demonstrat efecte asupra parametrilor reproductivi (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje; totuși, erlotinibul nu s-a asociat cu afectarea capacității mentale.

4.8 Reacții adverse

Evaluarea siguranței utilizării Tarceva se bazează pe datele provenite de la peste 1500 de pacienți tratați cu cel puțin o doză de 150 mg de Tarceva în monoterapie și de la peste 300 de pacienți la care s-a administrat Tarceva 100 mg sau 150 mg în asociere cu gemcitabină.

Frecvența reacțiilor adverse medicamentoase (RAM) în cadrul studiilor clinice, raportate pentru Tarceva în monoterapie sau în asociere cu chimioterapie sunt rezumate în tabelul 1 în funcție de gradele de severitate conform Criteriilor Comune de Toxicitate ale Institutului Național de Oncologie (NCI-CTC). RAM enumerate au fost cele raportate la minimum 10% (în grupul tratat cu Tarceva) dintre pacienți și care au apărut mai frecvent ($\geq 3\%$) la pacienții tratați cu Tarceva decât în brațul cu medicament comparator. Alte RAM, inclusiv cele din alte studii clinice, sunt prezentate rezumativ în Tabelul 2.

Reacțiile adverse medicamentoase din cadrul studiilor clinice (tabelul 1) sunt prezentate conform clasificării MedRA de aparate, sisteme și organe. Categoria de frecvență corespunzătoare fiecărei reacții adverse induse de medicament are la bază convenția următoare: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/100$), foarte rare ($< 1/10000$).

În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Neoplasm pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici (Tarceva administrat în monoterapie):

Tratamentul de linia întâi al pacienților cu mutații EGFR

În cadrul unui studiu clinic de fază III, randomizat, deschis, ML20650, efectuat la 154 de pacienți, profilul de siguranță al Tarceva ca tratament de linia întâi al pacienților cu NSCLC cu mutații activatoare la nivel EGFR a fost evaluat la 75 de pacienți; nu au fost înregistrate semnale noi privind siguranța la acești pacienți.

Cele mai frecvente RAM observate la pacienții tratați cu Tarceva în studiul ML20650 au fost erupția cutanată tranzitorie și diareea (de orice grad, la 80% și, respectiv, 57% dintre pacienți). Majoritatea reacțiilor au prezentat severitate de gradul 1/2 și s-au remis fără intervenție. Erupțiile cutanate și diareea cu severitate de gradul 3 au apărut la 9% și, respectiv, 4% dintre pacienți. Nu au fost înregistrate cazuri de erupție cutanată sau diaree de gradul 4. Atât erupțiile cutanate tranzitorii, cât și diareea au condus la întreruperea tratamentului cu Tarceva la 1% dintre pacienți. La 11% și, respectiv, 7% dintre pacienți s-au impus modificări ale dozei (întreruperi sau reduceri) din cauza erupțiilor cutanate sau diareei.

Tratamentul de întreținere

În cadrul altor două studii clinice de fază III, randomizate, cu design dublu-orb, controlate cu placebo, BO18192 (SATURN) și BO25460 (IUNO), Tarceva a fost administrat ca tratament de întreținere după chimioterapie în linia întâi de tratament. Aceste studii au fost derulate la un număr total de 1532 de pacienți cu NSCLC avansat, recurent sau metastazat după tratamentul standard de linia întâi cu chimioterapie pe bază de săruri de platină; nu au fost identificate semnale noi în ceea ce privește siguranța.

Cele mai frecvente RAM observate la pacienții tratați cu Tarceva în studiile BO18192 și BO25460 au fost erupțiile cutanate tranzitorii (BO18192: toate gradele de severitate – 49,2%, gradul 3 – 6,0%; BO25460: toate gradele – 39,4%, gradul 3 – 5,0%) și diareea (BO18192: toate gradele de severitate – 20,3%, gradul 3 – 1,8%; BO25460: toate gradele – 24,2%, gradul 3 – 2,5%). Nu au fost înregistrate cazuri de erupție cutanată sau diaree de gradul 4 în niciunul dintre studii. Erupțiile cutanate și diareea au determinat întreruperea tratamentului cu Tarceva la 1% și, respectiv, <1% dintre pacienți în studiul BO18192, în timp ce în studiul BO25460 niciunul dintre pacienți nu a întrerupt tratamentul din cauza erupției cutanate sau a diareei. Au fost necesare modificări ale dozei (întreruperi sau reduceri) din cauza erupțiilor cutanate și a diareei la 8,3% și, respectiv, 3% dintre pacienți în cadrul studiului BO18192 și la 5,6% și, respectiv, 2,8% dintre pacienți în cadrul studiului BO25460.

Tratamentul de linia a doua

În cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu-orb (BR.21; Tarceva administrat ca terapie de linia a doua), cele mai frecvente reacții adverse medicamentoase raportate au fost erupțiile cutanate (75%) și diareea (54%). Majoritatea au prezentat severitate de gradul 1/2 și s-au remis fără intervenție. Erupții cutanate și diaree cu severitate de gradul 3/4 au apărut la 9%, respectiv 6% dintre pacienții tratați cu Tarceva și au determinat excluderea din studiu a 1% din pacienți. La 6% și, respectiv, 1% din pacienți a fost necesară reducerea dozei din cauza apariției erupțiilor cutanate și diareei. În studiul BR.21 timpul median de apariție a erupțiilor cutanate a fost de 8 zile, iar timpul median de apariție a diareei a fost de 12 zile.

În general, erupțiile cutanate se manifestă ca forme ușoare sau moderate de erupții cutanate eritematoase sau papulo-pustuloase, care pot să apară sau să se agraveze la nivelul zonelor expuse la soare. Pacienților care se expun la soare li se recomandă folosirea unor haine de protecție și/sau a cremelor cu factor de protecție solară (de exemplu, creme pe bază de filtre minerale).

Cancer pancreatic (Tarceva administrat concomitent cu gemcitabină)

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiul pivot PA.3 la pacienții cu diagnostic de cancer pancreatic tratați cu Tarceva 100 mg în asociere cu gemcitabină au fost fatigabilitatea, erupția cutanată tranzitorie și diareea. În brațul de tratament cu Tarceva în asociere cu gemcitabină, erupțiile cutanate și diareea cu severitate de gradul 3/4 au fost raportate la câte 5% dintre pacienți. Intervalul de timp median până la apariția reacțiilor cutanate și a diareei a fost de 10 și, respectiv, 15 zile. Aceleași reacții au impus reduceri ale dozei la 2% dintre pacienți și au condus la întreruperea participării la studiu în cazul a până la 1% dintre pacienții care au primit Tarceva în asociere cu gemcitabină.

Tabelul 1: RAM apărute la $\geq 10\%$ dintre pacienți în studiile BR.21 (tratați cu Tarceva) și PA.3 (tratați cu Tarceva în asociere cu gemcitabină) și RAM cu frecvență mai mare ($\geq 3\%$) decât în cazul administrării de placebo în studiile BR.21 (tratați cu Tarceva) și PA.3 (tratați cu Tarceva în asociere cu gemcitabină)

Gradul NCI-CTC	Tarceva (BR.21) N = 485			Placebo (PA.3) N = 259			Categoria de frecvență cu cea mai mare incidență
	Orice grad	3	4	Orice grad	3	4	
Termenul preferat MedDRA	%	%	%	%	%	%	
<i>Infecții și infestări</i> Infecții*	24	4	0	31	3	< 1	foarte frecvente
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i> Anorexie Scăderea în greutate	52 -	8 -	1 -	- 39	- 2	- 0	foarte frecvente foarte frecvente
<i>Tulburări oculare</i> Keratoconjunctivită sicca Conjunctivită	12 12	0 < 1	0 0	- -	- -	- -	foarte frecvente foarte frecvente
<i>Tulburări psihice</i> Depresie	-	-	-	19	2	0	foarte frecvente
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i> Neuropatie Cefalee	- -	- -	- -	13 15	1 < 1	< 1 0	foarte frecvente foarte frecvente
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i> Dispnee Tuse	41 33	17 4	11 0	- 16	- 0	- 0	foarte frecvente foarte frecvente
<i>Tulburări gastrointestinale</i> Diaree** Greață Vărsături Stomatită Dureri abdominală Dispepsie Flatulență	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	foarte frecvente foarte frecvente foarte frecvente foarte frecvente foarte frecvente foarte frecvente foarte frecvente

	Tarceva (BR.21) N = 485			Placebo (PA.3) N = 259			Categoria de frecvență cu cea mai mare incidență
Gradul NCI-CTC	Orice grad	3	4	Orice grad	3	4	
Termenul preferat MedDRA	%	%	%	%	%	%	
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>							
Erupții cutanate***	75	8	< 1	69	5	0	foarte frecvente
Prurit	13	< 1	0	-	-	-	foarte frecvente
Piele uscată	12	0	0	-	-	-	foarte frecvente
Alopecie	-	-	-	14	0	0	foarte frecvente
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>							
Fatigabilitate	52	14	4	73	14	2	foarte frecvente
Pirexie	-	-	-	36	3	0	foarte frecvente
Frisoane	-	-	-	12	0	0	foarte frecvente

* Infecțiile severe, cu sau fără neutropenie, au inclus pneumonie, sepsis și celulită.

** Poate determina deshidratare, hipokaliemie și insuficiență renală.

*** Erupții cutanate tranzitorii inclusiv dermatită acneiformă.

- corespunde unei proporții situate sub valoarea limită

Tabelul 2: Prezentarea RAM pe categorii de frecvență:

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Foarte rare (<1/10000)
Tulburări oculare		-Keratită -Conjunctivită ¹	-Modificări ale genelor ²		-Perforații corneene -Ulceratii corneene -Uveită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		-Epistaxis	-Boală pulmonară interstițială (BPI) ³		
Tulburări gastrointestinale	-Diaree ⁷	-Sângerări gastro-intestinale ^{4,7}	-Perforații gastro-intestinale ⁷		
Tulburări hepato-biliare	-Modificări ale testelor funcționale hepatice ⁵			-Insuficiență hepatică ⁶	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	- Erupecie cutanată tranzitorie	-Alopecie -Xeroză cutanată ¹ -Paronichie -Foliculită -Acnee/dermatită acneiformă -Fisuri cutanate	-Hirsutism -Modificări ale sprâncenelor -Unghii casante și căderea unghiilor -Reacții cutanate ușoare cum este hiperpigmentarea	-Sindrom de eritrodisezezi e palmo-plantară	-Sindrom Stevens-Johnson/ Necroliză epidermică toxică
Tulburări renale și ale căilor urinare		-Insuficiență renală	-Nefrită ¹ -Proteinurie ¹		

¹ În studiul clinic PA.3.

² Incluzând creșterea spre interior a genelor, creșterea excesivă și îngroșarea genelor

³ Incluzând decese, la pacienții la care s-a administrat Tarceva pentru tratamentul NSCLC sau alte tumori solide avansate (vezi pct. 4.4). La pacienții din Japonia a fost observată o incidență mai mare (vezi pct. 4.4).

⁴ În studiile clinice, unele cazuri au apărut în relație cu administrarea concomitentă de warfarină, iar unele cu administrarea concomitentă de AINS (vezi pct. 4.5).

⁵ Incluzând creșterea valorilor concentrațiilor plasmatice ale alaninaminotransferazei [ALT], ale aspartataminotransferazei [AST] și ale bilirubinei. Acestea au fost foarte frecvente în studiul clinic PA.3 și frecvente în studiul clinic BR.21. Cazurile au fost, în principal, de severitate ușoară până la moderată, tranzitorii sau asociate existenței metastazelor hepatice.

⁶ Incluzând decese. Factorii de risc au inclus afecțiuni hepatice preexistente sau administrarea concomitentă de medicamente hepatotoxice (vezi pct. 4.4).

⁷ Incluzând decese (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

Au fost tolerate doze unice de Tarceva, administrate pe cale orală, de până la 1000 mg erlotinib la subiecți sănătoși și de până la 1600 mg la pacienții cu neoplasm. Dozele repetate de 200 mg administrate de 2 ori pe zi la subiecții sănătoși au fost puțin tolerate după doar câteva zile de administrare. Pe baza datelor obținute în urma acestor studii, reacțiile adverse severe precum diareea, erupțiile cutanate și posibila intensificare a activității aminotransferazelor hepatice pot să apară în cazul depășirii dozei recomandate.

Atitudine terapeutică

În cazul suspectării unui supradozaj, administrarea Tarceva trebuie întreruptă și trebuie inițiat tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antineoplazice, inhibitori de protein-kinază, cod ATC: L01EB02

Mecanism de acțiune

Erlotinibul este un inhibitor de tirozin kinază a receptorului factorului de creștere epidermal/a receptorului de tip 1 al factorului de creștere epidermal uman (EGFR cunoscut și sub denumirea de HER1). Erlotinibul inhibă puternic fosforilarea intracelulară a EGFR. EGFR se exprimă pe suprafața celulară a celulelor normale și neoplazice. În modelele experimentale non-clinice, inhibarea fosfotirozinei EGFR determină stază și/sau moarte celulară.

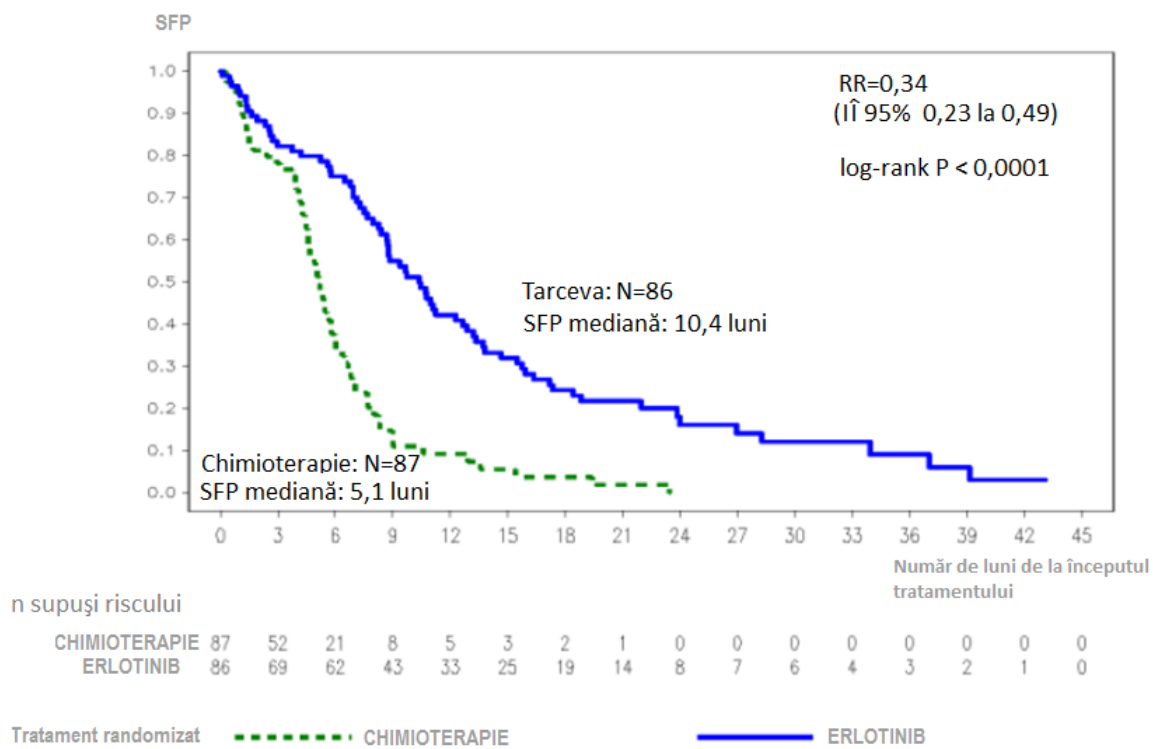
Mutațiile EGFR pot conduce la activarea căilor de semnalizare antiapoptotice și proliferative. Eficacitatea puternică a erlotinibului în blocarea semnalelor mediate de EGFR în aceste mutații pozitive ale tumorilor EGFR este atribuită legării strânse a erlotinibului de situsul de legare a ATP-ului în domeniul kinazei mutante a EGFR. Datorită blocării căii de semnalizare intracelulară, proliferarea celulelor este oprită și moartea celulelor este indusă prin calea intrinsecă apoptotică. Regresia tumorală se observă la șoareci prin creșterea expresiei acestor mutații activatoare ale EGFR.

Eficacitate clinică

Tratamentul de primă linie al neoplasmului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) la pacienții cu mutații activatoare ale EGFR (Tarceva administrat în monoterapie)

Eficacitatea Tarceva în tratamentul de primă linie la pacienții cu NSCLC cu mutații activatoare ale EGFR, a fost demonstrată într-un studiu clinic deschis, randomizat, de fază III (ML20650, EURTAC). Acest studiu a fost efectuat la pacienți caucazieni cu NSCLC local avansat sau metastazat (stadiul IIIB și IV) care nu au primit anterior chimioterapie sau altă terapie sistemică antitumorală pentru boala lor aflată în stadiu avansat și care prezintă mutații ale tirozinkinazei în domeniul EGFR (ștergerea exonului 19 sau mutația exonului 21). Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 în grupul de tratament cu 150 mg Tarceva zilnic și în grupul care a primit până la 4 cicluri de chimioterapie dublă pe bază de săruri de platină. Obiectivul principal al studiului a fost SFP evaluată de investigator. Rezultatele privind eficacitatea sunt rezumate în Tabelul 3.

Figura 1: Curba Kaplan-Meier a SFP evaluată de către investigator în studiul clinic ML20650 (EURTAC) (data închiderii bazei de date Aprilie 2012)



Tabelul 3: Rezultatele privind eficacitatea administrării Tarceva comparativ cu chimioterapie, în studiul clinic ML20650 (EURTAC)

		Tarceva	Chimioterapie	Risc relativ (Î 95%)	Valoarea p
Analiză interimară planificată anterior (35% maturitate a datelor privind SG) (n=153) Data de închidere a bazei de date: August 2010		n=77	n=76		
	Obiectiv principal: supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP mediană în luni)* evaluat de către investigator **	9,4	5,2	0,42 [0,27-0,64]	p<0,0001
	Evaluare independentă **	10,4	5,4	0,47 [0,27-0,78]	p=0,003
	Cea mai bună rată globală de răspuns (RC/RP)	54,5%	10,5%		p<0,0001
	Supraviețuire generală (SG) (luni)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p=0,4170
Analiză exploratorie (40% maturitate a datelor privind SG) (n=173) Data de închidere a bazei de date: Ianuarie 2011		n=86	n=87		
	SFP (mediană în luni), evaluată de către investigator	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p<0,0001
	Cea mai bună rată globală de răspuns (RC/RP)	58,1%	14,9%		p<0,0001
	SG (luni)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p=0,8702
Analiză actualizată (62% maturitate a datelor privind SG) (n=173) Data de închidere a bazei de date: Aprilie 2012		n=86	n=87		
	SFP (mediană în luni)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p<0,0001
	SG*** (luni)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p=0,7149

RC=răspuns complet; RP= răspuns parțial

* A fost observată o reducere de 58% a riscului de progresie a bolii sau de deces

** Rata generală de concordanță între evaluarea investigatorului și a IRC a fost de 70%

*** O suprapunere mare a datelor a fost observată la 82% dintre pacienții din brațul de tratament cu chimioterapie, cărora li s-a administrat ulterior un inhibitor de tirozin kinază al EGFR, iar tuturor pacienților, cu excepția a 2 dintre aceștia, li s-a administrat ulterior Tarceva.

Tratamentul NSCLC de menținere după tratamentul chimioterapic de primă linie (Tarceva administrat în monoterapie)

Eficacitatea și siguranța administrării Tarceva ca tratament de menținere după tratamentul chimioterapic de primă linie pentru NSCLC au fost investigate într-un studiu clinic, controlat placebo, randomizat, dublu-orb (BO18192, SATURN). Acest studiu a fost efectuat la 889 pacienți cu NSCLC local avansat sau metastazat care nu a progresat după 4 cicluri de chimioterapie dublă cu săruri de platină. Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 în grupul de tratament cu 150 mg Tarceva sau grupul placebo, cu administrare pe cale orală, zilnic, o dată pe zi, până la progresia bolii. Criteriul final principal de evaluare al studiului a inclus supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP) la toți pacienții. Caracteristicile demografice și caracteristicile afecțiunii inițiale au fost echilibrate între cele două brațe de tratament. Nu au fost incluși în studiu pacienții care se încadrează în stadii ECOG > 1, comorbidități severe hepatice sau renale.

În acest studiu, populația generală a prezentat un beneficiu în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare SFP (RR= 0,71 p<0,0001) și criteriul final secundar de evaluare SG (RR= 0,81 p=0,0088). Cu toate acestea, cel mai mare beneficiu a fost observat într-o analiză exploratorie predefinită la pacienții cu mutații activatoare EGFR (n=49), ceea ce demonstrează un beneficiu substanțial în ceea

ce privește SFP (RR= 0,10, Î 95%, 0,04 - 0,25; p<0,0001) și o RR generală de supraviețuire de 0,83 (Î 95%, 0,34 - 2.02). 67% dintre pacienții care au primit placebo din subgrupul cu mutație pozitivă EGFR li s-a administrat un tratament de linia doua sau mai mare, cu inhibitori de tirozin-kinază (TKI) ai EGFR.

Studiul BO25460 (IUNO) a fost efectuat la 643 de pacienți cu NSCLC avansat, ale căror tumori nu au prezentat o mutație activatoare EGFR (ștergerea exonului 19 sau mutația exonului 21 L858R) și care nu au prezentat progresia bolii după administrarea a patru cicluri de chimioterapie pe bază de săruri de platină.

Obiectivul studiului a fost compararea supraviețuirii generale în urma administrării terapiei de menținere de primă linie cu erlotinib, în comparație cu erlotinib administrat în momentul progresiei bolii. Studiul nu și-a îndeplinit criteriul final principal de evaluare. SG în cazul Tarceva administrat ca tratament de menținere de primă linie nu a fost superior față de administrarea Tarceva ca tratament de linia a doua la pacienții a căror tumoră nu a prezentat o mutație activatoare EGFR (RR= 1,02, Î 95%, 0,85 - 1,22, p=0,82). Criteriul final secundar de evaluare al SFP nu a indicat nicio diferență între Tarceva și placebo în cazul tratamentului de menținere (RR=0,94, 95% Î, 0,80-1,11; p=0,48).

Pe baza datelor din studiul BO25460 (IUNO), utilizarea Tarceva nu este recomandată pentru tratamentul de menținere de primă linie la pacienții fără o mutație activatoare EGFR.

Tratamentul NSCLC după eșecul terapeutic a cel puțin unui regim de chimioterapie (Tarceva administrat în monoterapie)

Eficacitatea și siguranța administrării Tarceva ca tratament de linia a doua/a treia au fost demonstrate într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (BR.21), la 731 pacienți cu NSCLC avansat local sau metastazat după eșecul terapeutic al cel puțin unui regim de chimioterapie. Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 între grupul celor la care s-a administrat 150 mg Tarceva pe cale orală, o dată pe zi, și grupul celor la care s-a administrat placebo. Obiectivele studiului au inclus perioada de supraviețuire globală, perioada de supraviețuire fără progresia bolii (SFP), durata răspunsului terapeutic, perioada de timp până la deteriorarea simptomelor asociate neoplasmului pulmonar (tuse, dispnee și durere) și siguranța administrării. Obiectivul principal al studiului a fost perioada de supraviețuire.

Caracteristicile demografice au fost bine echilibrate între cele două grupuri de tratament. Aproximativ două treimi dintre pacienți au fost bărbați și aproximativ o treime se încadra la început în stadiul 2 de capacitate (ECOG) și 9% se încadrau în stadiul 3 de capacitate (ECOG). 93% și, respectiv, 92% din totalul pacienților incluși în grupul Tarceva și, respectiv, grupul placebo au fost tratați anterior cu medicamente care conțin platină iar 36% și, respectiv, 37% din totalul pacienților au fost tratați anterior cu taxan.

Valoarea ajustată a raportului de risc (RR) pentru deces între grupul Tarceva și grupul placebo a fost 0,73 (încredere Î 95%, 0,60-0,87) (p = 0,001). Procentul pacienților care au supraviețuit 12 luni a fost de 31,2% și, respectiv, 21,5% pentru grupul Tarceva și, respectiv, grupul placebo. Valoarea mediană a perioadei de supraviețuire globală a fost de 6,7 luni pentru grupul Tarceva (95% Î, 5,5-7,8 luni) comparativ cu 4,7 luni pentru grupul placebo (Î 95%, 4,1-6,3 luni).

Efectul asupra perioadei de supraviețuire globală a fost studiat la diferite subgrupuri de pacienți. Efectul Tarceva asupra perioadei de supraviețuire globală a fost similar la pacienții aflați la început în stadiile 2-3 de capacitate (ECOG) (RR = 0,77, 95% Î 0,6-1,0) sau 0-1 (RR = 0,73, 95% Î 0,6-0,9), bărbați (RR = 0,76, 95% Î 0,6-0,9) sau femei (RR = 0,80, 95% Î 0,6-1,1), pacienți < 65 ani (RR = 0,75, 95% Î 0,6-0,9) sau vârstnici (RR = 0,79, 95% Î 0,6-1,0), pacienți cu un tratament anterior (RR = 0,76, 95% Î 0,6-1,0) sau pacienți cu mai multe tratamente anterioare (RR = 0,75, 95% Î 0,6-1,0), pacienți de origine caucaziană (RR = 0,79, 95% Î 0,6-1,0) sau de origine asiatică (RR = 0,61, 95% Î 0,4-1,0), pacienți cu adenocarcinom (RR = 0,71, 95% Î 0,6-0,9) sau carcinom cu celule scuamoase (RR = 0,67, 95% Î 0,5-0,9), dar nu și la pacienții cu alte tipuri histologice (RR = 1,04, 95% Î 0,7-1,5), pacienții cu boală diagnosticată în stadiul IV (RR = 0,92, 95% Î 0,7-1,2) sau pacienții cu boală

diagnosticată înainte stadiului IV (RR = 0,65, 95% ÎI 0,5-0,8). Pacienții care nu au fumat niciodată au avut un beneficiu terapeutic mai mare în urma administrării erlotinibului (RR de supraviețuire = 0,42, 95% ÎI 0,28-0,64) comparativ cu cei care s-au lăsat de fumat (RR = 0,87, 95% ÎI 0,71-1,05). La 45% dintre pacienții cu status cunoscut al expresiei EGFR, raportul de risc a fost 0,68 (95% ÎI 0,49-0,94) pentru pacienții cu tumori EGFR pozitive și 0,93 (95% ÎI 0,63-1,36) pentru cei cu tumori EGFR negative (definite imunohistochimic prin utilizarea kitului EGFR pharmDx și definind ca EGFR-negative tumorile cu < 10% celule tumorale colorate). Pentru restul de 55% dintre pacienți cu status necunoscut al expresiei EGFR, raportul de risc a fost 0,77 (95% ÎI 0,61-0,98).

Valoarea mediană a SFP a fost de 9,7 săptămâni pentru grupul Tarceva (ÎI 95%, 8,4-12,4 săptămâni) comparativ cu 8,0 săptămâni pentru grupul placebo (ÎI 95%, 7,9-8,1 săptămâni).

Rata răspunsului terapeutic obiectiv conform RECIST pentru grupul Tarceva a fost de 8,9% (ÎI 95%, 6,4-12,0).

Primii 330 pacienți au fost evaluați centralizat (rata răspunsului terapeutic 6,2%); 401 pacienți au fost evaluați de către investigatori (rata răspunsului terapeutic 11,2%).

Valoarea mediană a duratei răspunsului terapeutic a fost de 34,3 săptămâni, valorile variind între 9,7-peste 57,6 săptămâni. Proporția pacienților cu răspuns terapeutic complet, răspuns terapeutic parțial sau a căror boală nu a avansat a fost 44,0% și, respectiv, 27,5% pentru grupul Tarceva și, respectiv, grupul placebo (p = 0,004).

Un beneficiu de supraviețuire după administrarea Tarceva s-a observat și la pacienții care nu au obținut un răspuns obiectiv al tumorii (conform RECIST). Aceasta s-a evidențiat printr-un raport de risc pentru deces de 0,82 (ÎI 95%, 0,68-0,99) la pacienții la care cel mai bun răspuns a fost boală stabilă sau boală progresivă.

Tratamentul cu Tarceva a avut beneficii asupra simptomelor prin prelungirea semnificativă a timpului de agravare a tusei, dispneei și durerii, comparativ cu placebo.

În cadrul unui studiu clinic de fază III, randomizat, dublu-orb (MO22162, CURRENTS) care a comparat două doze de Tarceva (300 mg cu 150 mg) la fumători (medie de 38 pachete-ani) cu NSCLC avansat local sau metastazat în tratamentul de linia a doua după eșecul terapeutic al chimioterapiei, doza de 300 mg de Tarceva nu a demonstrat nici un beneficiu suplimentar în ceea ce privește SFP față de doza recomandată (la 7,00 versus 6,86 săptămâni, respectiv).

Toate obiectivele secundare privind eficacitatea au fost concordante cu obiectivul primar și nu s-a identificat nicio diferență în ceea ce privește SG între pacienții tratați cu erlotinib în doză de 300 mg și respectiv 150 mg zilnic (RR 1,03, ÎI 95% 0,80-1,32). Datele cu privire la siguranță pentru dozele de 300 mg și 150 mg au fost comparabile; cu toate acestea, la pacienții tratați cu doza mai mare de erlotinib a existat o creștere numerică a cazurilor de erupție cutanată tranzitorie, boală pulmonară interstițială și diaree. Pe baza datelor din studiul CURRENTS, nu s-a înregistrat nicio dovadă a vreunui beneficiu al dozei mai mari de 300 mg de erlotinib prin comparație cu doza recomandată de 150 mg la fumătorii activi.

Pacienții din acest studiu nu au fost selectați pe baza statusului mutației EGFR. Vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5 și 5.2.

Neoplasm pancreatic (Tarceva administrat în asociere cu gemcitabină în studiul PA.3)

Eficacitatea și siguranța administrării Tarceva în asociere cu gemcitabină ca tratament de primă linie, au fost evaluate într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo care a inclus pacienți cu neoplasm pancreatic local avansat, inoperabil sau metastatic. Pacienții au fost randomizați pentru administrarea de Tarceva sau de placebo o dată pe zi, asociat cu o schemă terapeutică continuă de gemcitabină i.v. (1000 mg/m², Ciclul 1-Zilele 1, 8, 15, 22, 29, 36 și 43 dintr-un ciclu de 8 săptămâni; Ciclul 2 și ciclurile ulterioare –Zilele 1, 8 și 15 dintr-un ciclu de 4 săptămâni [doza aprobată și schema terapeutică pentru neoplasm pancreatic, vezi RCP pentru gemcitabină]). Tarceva sau placebo s-a

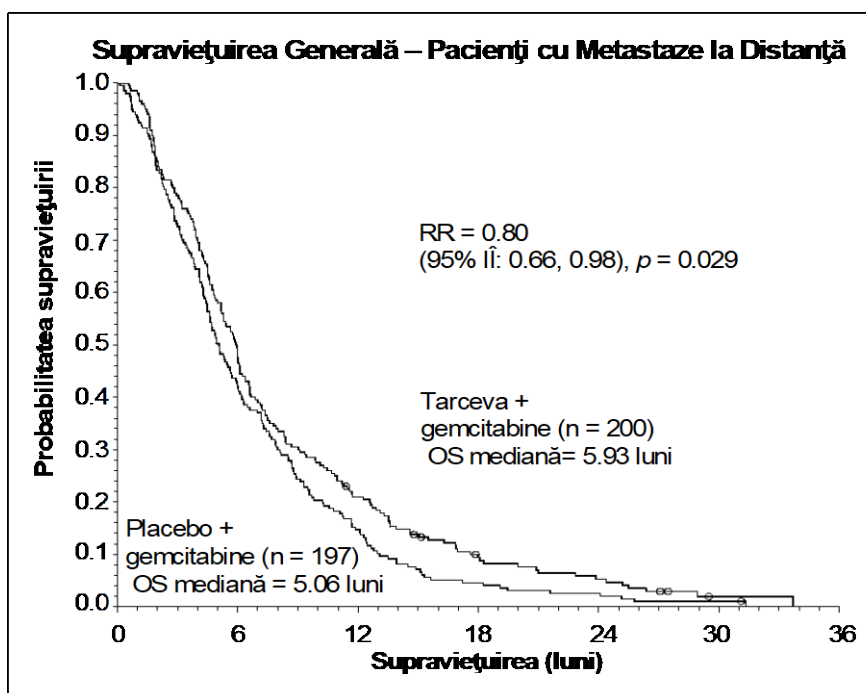
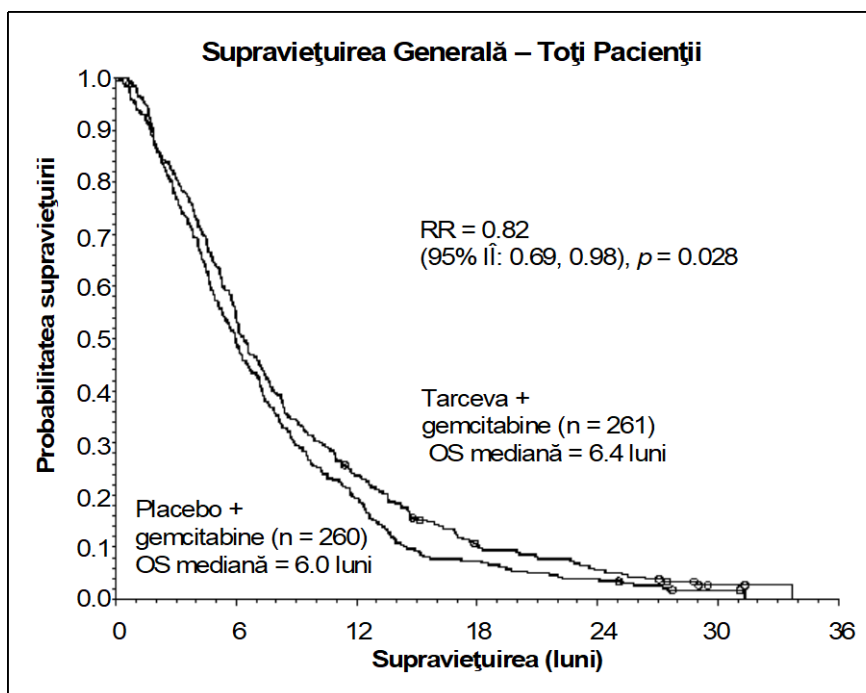
administrat oral o dată pe zi până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Obiectivul principal al studiului a fost supraviețuirea globală.

Caracteristicile inițiale ale pacienților, demografice și referitoare la boală, au fost similare pentru cele 2 grupuri de tratament, Tarceva 100 mg în asociere cu gemcitabină sau placebo în asociere cu gemcitabină, cu excepția unui număr ușor mai mare de femei în brațul cu erlotinib/gemcitabină comparativ cu brațul placebo/gemcitabină:

Caracteristici inițiale	Tarceva	Placebo
Femei	51%	44%
Capacitate ECOG inițială (PS) stadiul 0	31%	32%
Capacitate ECOG inițială (PS) stadiul 1	51%	51%
Capacitate ECOG inițială (PS) stadiul 2	17%	17%
Stadiu metastatic inițial	77%	76%

Supraviețuirea a fost evaluată în populația cu intenție de tratament, pe baza datelor privind supraviețuirea rezultate din monitorizarea pacienților. Rezultatele sunt prezentate în tabelul de mai jos (rezultatele pentru grupul de pacienți cu stadiu metastatic și local avansat, derivă dintr-o analiză exploratorie a subgrupului).

Rezultate	Tarceva (luni)	Placebo (luni)	Δ (luni)	ÎÎ pentru Δ	RR	ÎÎ pentru RR	Valoarea-P
Populația Generală							
Supraviețuirea mediană globală	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Supraviețuirea mediană globală	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Populația cu stadiu metastatic							
Supraviețuirea mediană globală	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Supraviețuirea mediană globală	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Populația cu boală avansată local							
Supraviețuirea mediană globală	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Supraviețuirea mediană globală	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			



Într-o analiză post-hoc, pacienții cu stare clinică favorabilă la inițierea tratamentului (intensitatea durerii scăzută, calitatea vieții ridicată, și un bun indice de performanță) au demonstrat mai multe beneficii terapeutice pentru Tarceva. Beneficiile terapeutice sunt determinate, în principal, de prezența unui scor scăzut pentru intensitatea durerii.

Într-o analiză post-hoc, pacienții care au dezvoltat o erupție cutanată au prezentat o perioadă de supraviețuire mai lungă comparativ cu pacienții care nu au dezvoltat o erupție cutanată (OS mediană 7,2 luni comparativ cu 5 luni, RR: 0,61).

90% din pacienții tratați cu Tarceva au dezvoltat erupții cutanate tranzitorii în primele 44 zile. Durata de timp mediană până la apariția erupțiilor cutanate a fost de 10 zile.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a suspendat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Tarceva la toate subgrupele de copii și adolescenți pentru indicațiile neoplasm pulmonar

cu alte tipuri de celule decât cele mici și pentru neoplasm pancreatic (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare orală, concentrațiile plasmatice maxime de erlotinib se obțin după aproximativ 4 ore de la administrarea orală. Un studiu efectuat la voluntari sănătoși a dovedit o estimare a biodisponibilității absolute de 59%. Expunerea după administrarea unei doze orale poate fi crescută prin ingestia de alimente.

Distribuție

Erlotinib are un volum aparent mediu de distribuție de 232 l și se distribuie în țesutul tumoral la om. Într-un studiu efectuat la 4 pacienți (3 pacienți cu neoplasm pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici [NSCLC] și un pacient cu neoplasm laringian) tratați cu doze orale zilnice de 150 mg Tarceva, probele de țesut tumoral obținute prin excizie chirurgicală în Ziua 9 de tratament au demonstrat concentrații medii de erlotinib în tumori de 1,185 ng/g de țesut. Aceasta a corespuns la o medie generală de 63% (în intervalul 5-161%) din concentrațiile plasmatice maxime observate la starea de echilibru. Principalii metaboliți activi au fost prezenți în tumoră în concentrații medii de 160 ng/g țesut, care au corespuns la o medie generală de 113% (interval 88-130%) a concentrațiilor plasmatice maxime observate la starea de echilibru. Legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 95%. Erlotinibul se leagă de albuminele plasmatice și de glicoproteina acidă alfa-1 (AAG).

Metabolizare

Erlotinib este metabolizat în ficat de citocromii hepatici umani, în special de CYP3A4 și într-o măsură mai mică de CYP1A2. Metabolizarea extrahepatică de către CYP3A4 în intestin, CYP1A1 în plămân și 1B1 în țesutul tumoral contribuie potențial la eliminarea prin metabolizare a erlotinibului.

Există trei căi metabolice principale identificate: 1) O-demetilare a unei catene laterale sau a ambelor, urmată de oxidare la acizi carboxilici; 2) oxidarea restului de acetilenă urmată de hidroliză până la acid arilcarboxilic; și 3) hidroxilarea aromatică a restului fenil-acetilenă. Metaboliții principali OSI-420 și OSI 413 ai erlotinibului obținuți prin O-demetilarea lanțului lateral au potență comparabilă cu a erlotinibului în dozările non-clinice *in vitro* din studiile preclinice și în modelele de tumori *in vivo*. Aceștia sunt prezenți în plasmă în concentrații care sunt < 10% din concentrația erlotinibului și prezintă o farmacocinetică similară cu a erlotinibului.

Eliminare

Erlotinib este eliminat predominant sub formă de metaboliți, prin materiile fecale (> 90%), cu eliminarea renală doar a unei mici cantități (aproximativ 9%) dintr-o doză orală. Mai puțin de 2% din doza administrată oral se elimină ca atare, nemetabolizată. Analiza farmacocinetică a unei populații de 591 pacienți tratați cu Tarceva în monoterapie demonstrează un clearance aparent mediu de 4,47 l/oră, cu un timp de înjumătățire mediu de 36,2 ore. De aceea, timpul de obținere a concentrației plasmatice maxime la starea de echilibru este așteptat să fie de aproximativ 7-8 zile.

Farmacocinetica la populații speciale

Pe baza analizei farmacocinetice a populațiilor, nu s-a observat o relație semnificativă clinic între clearance-ul aparent așteptat și vârsta pacientului, greutatea corporală, sexul și originea etnică. Factorii individuali care au fost corelați cu farmacocinetica erlotinibului au fost bilirubinemia totală, AAG și fumatul. Concentrațiile plasmatice crescute de bilirubină totală și concentrațiile de AAG au fost asociate cu o reducere a clearance-ului erlotinibului. Relevanța clinică a acestor diferențe nu este clară. Cu toate acestea, fumătorii au prezentat o rată crescută a clearance-ului erlotinibului. Această observație a fost confirmată de un studiu farmacocinetic la subiecții sănătoși nefumători și fumători activi, cărora li s-a administrat o doză unică, orală de 150 mg erlotinib. Valoarea mediei geometrice pentru C_{max} a fost de 1056 ng/ml la nefumători și de 689 ng/ml la fumători cu un raport mediu fumători comparativ cu nefumători de 65,2% (ÎI 95%: 44,3 până la 95,9, $p=0,031$). Valoarea mediei

geometrice pentru ASC_{0-inf} a fost de 18726 ng•oră/ml la nefumători și de 6718 ng•oră/ml la fumători cu un raport mediu de 35,9% (ÎI 95% 23,7 până la 54,3, $p < 0,0001$). Valoarea mediei geometrice pentru C_{24ore} a fost de 288 ng/ml la nefumători și de 34,8 ng/ml la fumători cu un raport mediu de 12,1% (ÎI 95% 4,82 până la 30,2, $p = 0,0001$). Într-un studiu pivot de fază III, efectuat la pacienții cu NSCLC, fumătorii au atins o concentrație plasmatică maximă la starea de echilibru a erlotinib de 0,65 μg/ml ($n=16$), care este aproximativ de 2 ori mai mică decât cea obținută la pacienții care au renunțat la fumat sau la cei care nu au fumat niciodată (1,28 μg/ml, $n=108$). Acest efect a fost însoțit de o creștere aparentă, cu 24% a clearance-ului plasmatic al erlotinibului. Într-un studiu de fază I, efectuat la pacienți fumători cu NSCLC cărora li s-au administrat doze crescute, analiza farmacocinetică la starea de echilibru a indicat o creștere a expunerii la erlotinib proporțională cu creșterea dozei, atunci când doza de Tarceva a fost crescută de la 150 mg la doza maximă tolerată de 300 mg. În acest studiu, la fumători, concentrația plasmatică maximă la starea de echilibru la o doză de 300 mg a fost de 1,22 μg/ml ($n=17$). Vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5 și 5.1.

Pe baza rezultatelor studiilor de farmacocinetică, în timpul tratamentului cu Tarceva pacienții fumători trebuie sfătuiți să renunțe la fumat deoarece, în caz contrar, concentrațiile plasmatice pot fi reduce.

Pe baza analizei farmacocinetice a unei populații, prezența unui opioid pare să crească expunerea cu aproximativ 11%.

O a doua analiză farmacocinetică populațională a fost efectuată pentru includerea datelor referitoare la erlotinib de la 204 pacienți cu neoplasm pancreatic cărora li s-a administrat erlotinib în asociere cu gemcitabină. Covariantele care afectează clearance-ul erlotinibului la pacienții din studiul pentru neoplasm pancreatic, așa cum a demonstrat această analiză, au fost foarte asemănătoare cu cele observate în analiza farmacocinetică anterioară cu monoterapie. Nu s-au identificat noi efecte ale covariantelor. Administrarea concomitentă de gemcitabină nu a prezentat niciun efect asupra clearance-ului plasmatic al erlotinibului.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii specifice la copii și adolescenți.

Vârstnici

Nu s-au efectuat studii specifice la pacienți vârstnici.

Insuficiență hepatică

Erlotinib este metabolizat în special în ficat. La pacienții cu tumori solide și insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9), media geometrică a ASC_{0-t} și C_{max} pentru erlotinib au fost de 27000 ng•h/ml, respectiv 805 ng/ml, comparativ cu 29300 ng•h/ml și 1090 ng/ml la pacienții cu funcție hepatică normală, incluzând pacienții cu neoplasm hepatic primar sau metastaze hepatice. Deși C_{max} a fost semnificativ mai mică la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, această diferență nu este considerată relevantă clinic. Nu sunt disponibile date cu privire la influența disfuncției hepatice severe asupra farmacocineticii erlotinibului. În analiza farmacocinetică a unei populații, concentrațiile plasmatice crescute ale bilirubinei totale s-au asociat cu o rată mai scăzută a clearance-ului erlotinibului.

Insuficiență renală

Erlotinib și metaboliții săi nu se elimină semnificativ pe cale renală, deoarece sub 9% dintr-o doză unică se elimină în urină. În analiza farmacocinetică a unei populații nu s-a observat nicio relație semnificativă clinic între clearance-ul erlotinibului și clearance-ul creatininei, dar nu sunt date disponibile pentru pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/minut.

5.3 Date preclinice de siguranță

Efectele administrării cronice observate la cel puțin o specie de animal sau într-un studiu au inclus efecte asupra corneei (atrofie, ulceratie), pielii (degenerare foliculară și inflamație, eritem și alopecie), ovarelor (atrofie), ficatului (necroză hepatică), rinichiului (necroză renală papilară și dilatație tubulară) și tractului gastrointestinal (golire gastrică întârziată și diaree). Parametrii eritrocitari au fost scăzuți și

leucocitele, în special neutrofilele, au fost crescute. S-au evidențiat creșteri ale ALT, AST și ale bilirubinei datorate tratamentului. Aceste constatări s-au observat la concentrații sub concentrațiile relevante clinic.

Pe baza modului de acțiune, erlotinibul are potențial teratogen. Datele din studiile toxicologice asupra funcției de reproducere la șobolan și la iepure, la doze apropiate dozei maxime tolerate și/sau la doze toxice materne au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (embriotoxicitate la șobolan, embrioresorbție și fetotoxicitate la iepure) și toxicitate asupra dezvoltării (scăderea creșterii puilor și supraviețuire la șobolan), dar dozele nu au fost teratogene și nu au afectat fertilitatea. Aceste constatări s-au observat la expuneri relevante clinic.

În studiile convenționale de genotoxicitate, rezultatele obținute pentru erlotinib au fost negative. Studiile privind carcinogenitatea, cu durata de doi ani, efectuate cu erlotinib la șoareci și șobolani, nu au evidențiat niciun efect carcinogen până la expuneri care depășesc expunerea terapeutică la om (până la de 2 ori și, respectiv 10 ori mai mari, pe baza C_{max} și/sau a ASC).

După iradiere UV, s-a observat la șobolan o ușoară reacție cutanată fototoxică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină (E 460)
Amidonglicolat de sodiu tip A
Laurilsulfat de sodiu
Stearat de magneziu (E 470 b)

Film

Hidroxipropilceluloză (E 463)
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol
Hipromeloză (E 464)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Nu sunt necesare condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC sigilat cu folie de aluminiu care conține 30 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 Septembrie 2005
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 2 Iulie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII ȘI RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tarceva 25 mg comprimate filmate
erlotinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține erlotinib 25 mg (sub formă de clorhidrat de erlotinib).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/05/311/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

tarceva 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tarceva 25 mg comprimate filmate
erlotinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration GmbH.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tarceva 100 mg comprimate filmate
erlotinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare comprimat filmat conține erlotinib 100 mg (sub formă de clorhidrat de erlotinib).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/05/311/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

tarceva 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tarceva 100 mg comprimate filmate
erlotinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration GmbH.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tarceva 150 mg comprimate filmate
erlotinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare comprimat filmat conține erlotinib 150 mg (sub formă de clorhidrat de erlotinib).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/05/311/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

tarceva 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tarceva 150 mg comprimate filmate
erlotinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration GmbH.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Tarceva 25 mg comprimate filmate
Tarceva 100 mg comprimate filmate
Tarceva 150 mg comprimate filmate
erlotinib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Tarceva și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tarceva
3. Cum să luați Tarceva
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tarceva
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tarceva și pentru ce se utilizează

Tarceva conține substanța activă erlotinib. Tarceva este un medicament utilizat în tratamentul cancerului, împiedicând activitatea unei proteine numite receptor al factorului de creștere epidermal (EGFR). Această proteină este cunoscută ca fiind implicată în creșterea și răspândirea celulelor neoplazice.

Tarceva este indicat la adulți. Acest medicament vă poate fi prescris dacă aveți cancer pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici, aflat în stadiu avansat. Poate fi prescris ca tratament inițial sau ca tratament, dacă boala dumneavoastră a rămas în mare măsură nemodificată după chimioterapia inițială, doar dacă celulele tumorale sunt purtătoare de mutații specifice ale EGFR. De asemenea, poate fi prescris dacă chimioterapia anterioară nu a ajutat la oprirea evoluției bolii dumneavoastră.

Acest medicament vă poate fi prescris și în asociere cu un alt medicament numit gemcitabină, dacă aveți cancer de pancreas în stadiul metastazat.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tarceva

Nu luați Tarceva

- dacă sunteți alergic la erlotinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Atenționări și precauții

- dacă luați alte medicamente care pot să vă crească sau să vă scadă cantitatea de erlotinib din sânge sau să influențeze efectul acestuia (de exemplu antifungice precum ketoconazol, inhibitori ai proteazei, eritromicină, claritromicină, fenitoină, carbamazepină, barbiturice, rifampicină, ciprofloxacina, omeprazol, ranitidină, sunătoare sau inhibitori proteazomali), adresați-vă medicului dumneavoastră. În unele cazuri, aceste medicamente pot reduce eficacitatea sau pot să intensifice reacțiile adverse ale Tarceva, iar medicul dumneavoastră vă poate ajusta tratamentul. S-ar putea ca medicul dumneavoastră să evite să vă trateze cu aceste medicamente în timp ce vi se administrează Tarceva.
- dacă luați anticoagulante (medicamente care ajută la prevenirea trombozei sau a coagulării sângelui, de exemplu warfarină), Tarceva vă poate crește tendința de sângerare. Adresați-vă medicului dumneavoastră, care va trebui să vă monitorizeze regulat prin efectuarea unor teste de sânge.
- dacă luați statine (medicamente utilizate pentru a scădea colesterolul din sânge), Tarceva poate crește riscul de probleme musculare cauzate de statine, care în cazuri rare pot determina leziuni grave ale mușchilor (rabdmioliză) rezultând afectarea rinichilor, de aceea adresați-vă medicului dumneavoastră.
- dacă utilizați lentile de contact și/sau ați avut în trecut probleme la nivelul ochilor cum ar fi uscăciune severă a ochilor, inflamația părții anterioare a ochiului (corneea) sau ulcerații care afectează partea anterioară a ochiului, spuneți medicului dumneavoastră.

Vedeți, de asemenea, mai jos „Tarceva împreună cu alte medicamente”.

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă prezentați brusc dificultăți în respirație asociate cu tuse sau febră, se poate ca medicul dumneavoastră să fie nevoit să vă trateze cu alte medicamente și să vă întrerupă tratamentul cu Tarceva;
- dacă aveți diaree, deoarece medicul dumneavoastră poate fi nevoit să vă trateze cu antidiareice (de exemplu loperamidă);
- imediat, dacă aveți diaree severă sau persistentă, greață, pierderea poftei de mâncare sau vărsături deoarece medicul dumneavoastră poate fi nevoit să vă întrerupă tratamentul cu Tarceva și să vă trateze în spital;
- dacă aveți dureri abdominale accentuate, dacă observați descumarea sau bășicarea severă a pielii. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă întrerupă temporar sau definitiv tratamentul.
- dacă apare roșeață sau se agravează roșeața și durerea la nivelul ochilor, creșterea lacrimației, vedere încețoșată și/sau sensibilitate la lumină, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale deoarece s-ar putea să aveți nevoie de tratament medical de urgență (vezi „Reacții adverse posibile” de mai jos).
- dacă luați concomitent statine și prezentați dureri inexplicabile ale mușchilor, sensibilitate, slăbiciune sau crampe. Medicul dumneavoastră poate fi nevoit să vă întrerupă temporar sau definitiv tratamentul.

Vedeți și pct. 4 „Reacții adverse posibile”.

Afecțiuni ale ficatului sau rinichilor

Nu se cunoaște dacă Tarceva are un efect diferit dacă ficatul sau rinichii nu vă funcționează normal. Nu se recomandă tratamentul cu acest medicament dacă aveți o boală hepatică severă sau o boală renală severă.

Tulburarea glucurono-conjugării precum sindromul Gilbert

Medicul dumneavoastră trebuie să vă trateze cu precauție dacă aveți o tulburare a glucuronidării precum sindromul Gilbert.

Fumatul

Sunteți sfătuit să renunțați la fumat dacă sunteți tratat cu Tarceva, deoarece fumatul poate să vă scadă cantitatea de medicament din sânge.

Copii și adolescenți

Tarceva nu a fost studiat la pacienți cu vârsta sub 18 ani. Nu se recomandă administrarea acestui medicament la copii și adolescenți.

Tarceva împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Tarceva împreună cu alimente și băuturi

Nu luați Tarceva cu alimente. Vedeți și pct. 3 „Cum să luați Tarceva”.

Sarcina și alăptarea

Evitați sarcina în timp ce urmați tratamentul cu Tarceva. Dacă puteți rămâne gravidă, utilizați măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului și timp de cel puțin 2 săptămâni după ce ați luat ultimul comprimat filmat.

Dacă rămâneți gravidă în timp ce sunteți tratată cu Tarceva, spuneți aceasta imediat medicului dumneavoastră care va decide dacă tratamentul trebuie continuat.

Nu alăptați dacă sunteți tratată cu Tarceva și timp de încă cel puțin 2 săptămâni după administrarea ultimului comprimat.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Tarceva nu a fost studiat pentru observarea posibilelor sale efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, dar este puțin probabil ca tratamentul să vă afecteze această capacitate.

Tarceva conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic Tarceva “nu conține sodiu”.

Tarceva conține un tip de zahăr numit lactoză monohidrat.

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua Tarceva.

3. Cum să luați Tarceva

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Comprimatul filmat trebuie luat cu cel puțin o oră înainte sau cu două ore după ce ați consumat alimente.

Doza recomandată este de un comprimat Tarceva 150 mg pe zi dacă aveți cancer pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici.

Doza recomandată este de un comprimat Tarceva 100 mg pe zi dacă aveți cancer pancreatic în stadiul metastatic. Tarceva se administrează în asociere cu gemcitabină.

Medicul dumneavoastră vă poate ajusta doza cu câte 50 mg. Pentru diferite scheme de tratament, Tarceva este disponibil în concentrații de 25 mg, 100 mg sau 150 mg.

Dacă luați mai mult Tarceva decât trebuie

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Puteți prezenta reacții adverse intensificate, iar medicul dumneavoastră vă poate întrerupe tratamentul.

Dacă uitați să luați Tarceva

Dacă uitați să luați una sau mai multe doze de Tarceva, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului cât mai curând posibil.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Tarceva

Este important să continuați să luați Tarceva în fiecare zi, atât timp cât v-a recomandat medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă cât mai repede posibil medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre reacțiile adverse descrise mai jos. În unele cazuri poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă reducă doza de Tarceva sau să întrerupă tratamentul:

- Diaree și vărsături (foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți). Diareea severă și persistentă poate duce la concentrații scăzute de potasiu în sânge și insuficiența funcției rinichilor, în special dacă vi se administrează alte tratamente chimioterapice în același timp. Dacă prezentați diaree mai severă și persistentă, **adresați-vă imediat medicului dumneavoastră**, deoarece poate fi necesar tratamentul în spital.
- Iritație la nivelul ochilor din cauza conjunctivitei/keratoconjunctivitei (foarte frecvent: poate afecta mai mult de 1 din 10 pacienți) și keratitei (frecvent: pot afecta până la 1 din 10 pacienți).
- O formă de iritație la nivelul plămânilor numită boală pulmonară interstițială (mai puțin frecventă la pacienții de origine europeană; frecventă la pacienții de origine japoneză: poate afecta până la 1 din 100 pacienți în Europa și până la 1 din 10 pacienți în Japonia). Această afecțiune poate fi, de asemenea, asociată cu evoluția naturală a bolii dumneavoastră și, în unele cazuri, poate evolua spre deces. Dacă observați apariția bruscă a unor simptome precum dificultate la respirație însoțită de tuse sau febră, **adresați-vă imediat medicului dumneavoastră** deoarece puteți avea această afecțiune. Medicul dumneavoastră poate decide să vă întrerupă definitiv tratamentul cu Tarceva.
- Au fost observate perforații gastrointestinale (mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 pacienți). Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți dureri severe la nivelul abdomenului. De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut în trecut ulcer gastric sau duodenal, sau diverticulită, deoarece acestea pot crește riscul de apariție a perforațiilor gastrointestinale.
- Au fost observate cazuri rare de insuficiență hepatică (rare: pot afecta până la 1 din 1000 pacienți). Dacă testele dumneavoastră de sânge indică modificări severe ale funcției ficatului, poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă întrerupă tratamentul.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți):

- Erupecțiile trecătoare pe piele pot să apară sau să se agraveze după expunerea la soare. Dacă vă expuneți la soare, este recomandat să purtați îmbrăcăminte de protecție și/sau să folosiți creme cu factor de protecție solară (de exemplu, pe bază de filtre minerale)
- Infecție
- Pierderea poftei de mâncare, scădere în greutate
- Depresie
- Durere de cap, percepții senzoriale anormale la nivelul pielii sau amorțeală la nivelul extremităților
- Dificultate la respirație, tuse
- Greață
- Iritație la nivelul gurii
- Durere de stomac, indigestie și vânturi
- Valori anormale ale testelor de sânge ale funcției ficatului
- Mâncărime, uscăciune a pielii și cădere a părului
- Oboseală, febră, rigiditate

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 pacienți):

- Sângerări la nivelul nasului
- Sângerările la nivelul stomacului sau intestinelor
- Reacții inflamatorii în jurul unghiilor
- Infecție a foliculilor părului
- Acnee
- Piele crăpată (fisuri ale pielii)
- Afectare a funcției rinichilor (atunci când se administrează în afara indicației aprobate, în asociere cu chimioterapie)

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de pacienți):

- Modificări ale genelor
- Exces de păr pe corp sau pe față, cu distribuție de tip masculin
- Modificări ale sprâncenelor
- Unghii friabile sau căderea unghiilor

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de pacienți):

- Roșeață sau durere la nivelul palmelor sau tălpilor (sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară)

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de pacienți):

- Cazuri de perforație sau ulcerare a corneei
- Descuamare sau vezicule severe ale pielii (sugestive pentru sindromul Stevens-Johnson).
- Inflamație a părții colorate a ochiului

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tarceva

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și cutia de carton după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tarceva:

- **Substanța activă** din componența Tarceva este erlotinib. Fiecare comprimat filmat conține erlotinib (sub formă de clorhidrat de erlotinib) 25 mg, 100 mg sau 150 mg, în funcție de concentrație.
- **Celelalte componente** sunt:
Nucleu: lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, amidonglicolat de sodiu tip A, laurilsulfat de sodiu, stearat de magneziu (vezi și pct. 2 pentru lactoză monohidrat și sodiu).
Film: hipromeloză, hidroxipropilceluloză, dioxid de titan, macrogol.

Cum arată Tarceva și conținutul ambalajului:

Tarceva 25 mg este disponibil sub formă de comprimate filmate rotunde, de culoare albă până la gălbuie, gravate pe o parte cu „T 25” și sunt ambalate în cutii a câte 30 comprimate filmate.
Tarceva 100 mg este disponibil sub formă de comprimate filmate rotunde, de culoare albă până la gălbuie, gravate pe o parte cu „T 100” și sunt ambalate în cutii a câte 30 comprimate filmate.
Tarceva 150 mg este disponibil sub formă de comprimate filmate rotunde, de culoare albă până la gălbuie, gravate pe o parte cu „T 150” și sunt ambalate în cutii a câte 30 comprimate filmate.

Deținătorul Autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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 - 1 279 4500

Danmark

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

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

Malta

(See Ireland)

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 (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.