

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tarceva 25 mg tabletki powlekane  
Tarceva 100 mg tabletki powlekane  
Tarceva 150 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### Tarceva 25 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg erlotynibu (w postaci chlorowodoru erlotynibu).

### Tarceva 100 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg erlotynibu (w postaci chlorowodoru erlotynibu).

### Tarceva 150 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg erlotynibu (w postaci chlorowodoru erlotynibu).

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

#### Tarceva 25 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 27,43 mg laktozy jednowodnej.

#### Tarceva 100 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 69,21 mg laktozy jednowodnej.

#### Tarceva 150 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 103,82 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

### Tarceva 25 mg tabletki powlekane

Okrągłe, dwuwypukłe tabletki barwy białej lub żółtawej, z wytłoczonym po jednej stronie napisem „T 25”.

### Tarceva 100 mg tabletki powlekane

Okrągłe, dwuwypukłe tabletki barwy białej lub żółtawej, z wytłoczonym po jednej stronie napisem „T 100”.

### Tarceva 150 mg tabletki powlekane

Okrągłe, dwuwypukłe tabletki barwy białej lub żółtawej, z wytłoczonym po jednej stronie napisem „T 150”.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

#### Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Produkt Tarceva jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującymi mutacjami EGFR.

Produkt Tarceva jest także wskazany w terapii podtrzymującej u pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub z NDRP z przerzutami, z aktywującymi mutacjami EGFR, u których nastąpiła stabilizacja choroby po chemioterapii pierwszego rzutu.

Produkt Tarceva jest także wskazany w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub NDRP z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii. Zastosowanie produktu leczniczego Tarceva u pacjentów z nowotworami bez mutacji aktywujących EGFR jest wskazane tylko wtedy, gdy inne opcje leczenia uznane są za nieodpowiednie.

Przy przepisywaniu produktu Tarceva należy wziąć pod uwagę czynniki związane z wydłużeniem przeżycia.

Nie wykazano korzyści, co do czasu przeżycia ani innych istotnych klinicznie skutków leczenia u pacjentów z nowotworami, w których w badaniu immunohistochemicznym (IHC) nie stwierdzano ekspresji receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) (patrz punkt 5.1).

#### Rak trzustki

Produkt Tarceva w skojarzeniu z gemcytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem trzustki z przerzutami.

Przy przepisywaniu produktu Tarceva należy wziąć pod uwagę czynniki związane z wydłużeniem przeżycia (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Nie wykazano korzyści co do czasu przeżycia u pacjentów z chorobą miejscowo zaawansowaną.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem Tarceva powinno być nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

#### Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca

Należy wykonać badanie na obecność mutacji EGFR zgodnie z zatwierdzonymi wskazaniami (patrz punkt 4.1).

Zalecana dawka dobową produktu Tarceva wynosi 150 mg i powinna być przyjmowana co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub co najmniej dwie godziny po posiłku.

#### Pacjenci z rakiem trzustki

Zalecana dawka dobową produktu Tarceva wynosi 100 mg i powinna być przyjmowana co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub co najmniej dwie godziny po posiłku, w skojarzeniu z gemcytabiną (patrz: Charakterystyka Produktu Leczniczego dla gemcytabiny w raku trzustki). W przypadku pacjentów, u których nie wystąpiła wysypka w ciągu pierwszych 4-8 tygodni terapii, zasadność kontynuacji leczenia produktem Tarceva powinna być powtórnie oceniona (patrz punkt 5.1).

Jeżeli konieczna jest modyfikacja dawki, należy ją zmniejszać stopniowo po 50 mg (patrz punkt 4.4). Produkt Tarceva jest dostępny w dawkach 25 mg, 100 mg i 150 mg.

W przypadku jednoczesnego stosowania substratów i leków wpływających na CYP3A4 może być konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 4.5).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Erlotynib jest metabolizowany w wątrobie i wydalany z żółcią. Pomimo że ekspozycja na erlotynib była podobna w grupie pacjentów z umiarkowanie zaburzoną czynnością wątroby (punktacja Child-Pugh 7-9) jak u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, należy zachować ostrożność podając produkt Tarceva pacjentom z niewydolnością wątroby. W przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych należy zredukować dawkę lub przerwać podawanie produktu Tarceva. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności działania produktu Tarceva u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (aktywność AspAT i AlAT pięć razy większa niż wartości górnej granicy normy). Nie należy stosować produktu Tarceva u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania erlotynibu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy > 1,5 razy większe niż górna granica wartości prawidłowych). Na podstawie danych farmakokinetycznych nie wydaje się, aby zmiana dawkowania była konieczna u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Nie zaleca się stosowania produktu Tarceva u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności erlotynibu stosowanego w zarejestrowanych wskazaniach u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu Tarceva u dzieci i młodzieży.

#### *Stosowanie u palaczy tytoniu*

Wykazano, że palenie tytoniu zmniejsza ekspozycję na erlotynib o 50-60%. Maksymalna tolerowana dawka produktu Tarceva u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy aktualnie palą papierosy wynosiła 300 mg. Skuteczność dawki 300 mg w leczeniu drugiego rzutu po niepowodzeniu chemioterapii w porównaniu z zalecaną dawką 150 mg nie była większa u pacjentów, którzy nadal palą papierosy. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania były porównywalne pomiędzy dawkami 300 mg i 150 mg; stwierdzono jednak liczbowe zwiększenie częstości występowania wysypki, choroby śródmiąższowej płuc i biegunki u pacjentów otrzymujących większą dawkę erlotynibu. Osobom aktualnie palącym należy zalecić zaprzestanie palenia (patrz punkty 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na erlotynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Ocena statusu mutacji EGFR

Rozważając zastosowanie produktu Tarceva w leczeniu pierwszego rzutu lub leczeniu podtrzymującym z powodu miejscowo zaawansowanego NDRP lub NDRP z przerzutami ważne jest określenie statusu mutacji EGFR u pacjenta.

Należy przeprowadzić zwalidowany, wiarygodny, rzetelny i czuły test z określonym progiem czułości i o udowodnionej przydatności do określania statusu mutacji EGFR, z wykorzystaniem DNA guza pochodzącego z próbki tkanki lub wolnego DNA znajdującego się w krwiobiegu (cfDNA) pochodzącego z próbki krwi (osocza), zgodnie z lokalnie przyjętą praktyką medyczną.

W przypadku wykorzystania testu cfDNA z osocza i otrzymania wyniku ujemnego dla mutacji aktywujących, należy w miarę możliwości wykonać test tkankowy z uwagi na możliwość otrzymania wyników fałszywie ujemnych w badaniu osocza.

### Stosowanie u palaczy tytoniu

Osobom palącym tytoń należy doradzić, aby zaprzestały palenia, ponieważ stężenie erlotynibu w osoczu osób palących jest mniejsze niż u osób niepalących. Prawdopodobnie stopień zmniejszenia stężenia ma znaczenie kliniczne (patrz punkty 4.2, 4.5, 5.1 i 5.2).

### Śródmiąższowa choroba płuc

U pacjentów otrzymujących produkt Tarceva z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), raka trzustki lub z powodu innych zaawansowanych nowotworów litych, donoszono o niezbyt częstych przypadkach śródmiąższowej choroby płuc (ang. *interstitial lung disease* - ILD) lub stanach o podobnym obrazie chorobowym, w tym również przypadkach śmiertelnych. W badaniu głównym BR.21 pacjentów z NDRP, częstość występowania ILD (0,8%) była taka sama w grupie otrzymującej placebo jak w grupie otrzymującej produkt Tarceva. W metaanalizie randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych pacjentów z NDRP (wyłączając badanie fazy I i jednoramienne badanie fazy II z powodu braku grupy kontrolnej) częstość występowania stanów o podobnym obrazie chorobowym do ILD wynosiła 0,9 % u otrzymujących produkt Tarceva w porównaniu do 0,4 % w ramionach kontrolnych. W badaniu dotyczącym stosowania leku u pacjentów z rakiem trzustki w skojarzeniu z gemcytabiną, częstość występowania przypadków podobnych do ILD wynosiła 2,5% w grupie otrzymującej produkt Tarceva w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu do 0,4% w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z gemcytabiną. U pacjentów, u których podejrzewano przypadki podobne do ILD, zgłaszano następujące rozpoznania: zapalenie płuc, popromienne zapalenie płuc, zapalenie płuc z nadwrażliwości, śródmiąższowe zapalenie płuc, śródmiąższową chorobę płuc, obliteracyjne zapalenie oskrzelików, zwłóknienie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. *Acute Respiratory Distress Syndrome* - ARDS), zapalenie pęcherzyków płucnych i nacieki w płucach. Początek objawów występował po kilku dniach do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia produktem Tarceva. Często towarzyszyły im czynniki zakłócające lub współdziałające, takie jak jednocześnie lub uprzednio stosowana chemioterapia, uprzednia radioterapia, występujące uprzednio zmiany miąższowe płuc, przerzuty do płuc lub zakażenia płuc. Większą częstość występowania ILD (około 5%, ze wskaźnikiem śmiertelności wynoszącym 1,5%) zaobserwowano wśród pacjentów w badaniach prowadzonych w Japonii.

U pacjentów, u których nagle wystąpią nowe i (lub) narastające, niewyjaśnione objawy ze strony płuc, takie jak duszność, kaszel i gorączka, należy przerwać stosowanie produktu Tarceva do czasu przeprowadzenia oceny diagnostycznej. Pacjentów leczonych erlotynibem równocześnie z gemcytabiną należy uważnie monitorować w kierunku możliwości wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc. W przypadku rozpoznania ILD, produkt Tarceva należy odstawić i w razie konieczności wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

### Biegunka, odwodnienie, zaburzenia elektrolitów i zaburzenia czynności nerek

Biegunka (w tym bardzo rzadkie przypadki zakończone zgonem) występowała u około 50% pacjentów przyjmujących produkt Tarceva. W przypadku biegunki o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, należy wdrożyć leczenie, np. loperamidem. W niektórych przypadkach może zachodzić konieczność zmniejszenia dawki. W badaniach klinicznych dawki zmniejszono stopniowo o 50 mg. Nie przeprowadzono badań dotyczących zmniejszania dawki o 25 mg. W przypadku ciężkiej lub uporczywej biegunki, nudności, jadłowstrętu lub wymiotów z towarzyszącym odwodnieniem, należy przerwać stosowanie produktu Tarceva i wdrożyć postępowanie mające na celu przeciwdziałanie odwodnieniu (patrz punkt 4.8). Rzadko donoszono o przypadkach hipokaliemii i niewydolności nerek (w tym z przypadkami zgonów). Niektóre z nich były spowodowane ciężkim odwodnieniem wywołanym biegunką, wymiotami i (lub) jadłowstrętem, podczas gdy inne były następstwem równocześnie otrzymywanej chemioterapii. W przypadku ciężkiej lub uporczywej biegunki lub w przypadkach prowadzących do odwodnienia, szczególnie w grupach pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka (w szczególności równoczesne przyjmowanie chemioterapii i innych leków, predysponujące objawy, choroby lub inne czynniki, w tym podeszły wiek), leczenie produktem Tarceva należy przerwać i podjąć odpowiednie działania w celu intensywnego nawodnienia pacjentów drogą dożylną. Ponadto, u pacjentów zagrożonych odwodnieniem należy monitorować czynność nerek oraz stężenia elektrolitów w surowicy krwi, w tym stężenie potasu.

### Zapalenie wątroby, zaburzenia czynności wątroby

Rzadko donoszono o przypadkach niewydolności wątroby (w tym z przypadkami zgonów) występujących podczas przyjmowania produktu Tarceva. Czynnikiem sprzyjającym były istniejąca wcześniej choroba wątroby czy równoczesne przyjmowanie leków działających toksycznie na wątrobę. Dlatego, u tych pacjentów należy rozważyć okresowe przeprowadzanie badań kontrolnych funkcji wątroby. Stosowanie produktu Tarceva należy przerwać, gdy wystąpią ciężkie zmiany czynności wątroby (patrz punkt 4.8). Nie należy stosować produktu Tarceva u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

### Perforacja przewodu pokarmowego

U pacjentów otrzymujących produkt Tarceva istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia perforacji przewodu pokarmowego, obserwowanych niezbyt często (łącznie z przypadkami zakończonymi zgonem pacjenta). Zwiększone ryzyko dotyczy pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitory angiogenezy, kortykosteroidy, NLPZ, i(lub) chemioterapię z zastosowaniem taksanów, a także pacjentów z wrzodem trawiennym lub chorobą uchyłkową jelit w wywiadzie. U pacjentów, u których dojdzie do perforacji przewodu pokarmowego, należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem Tarceva (patrz punkt 4.8).

### Pęcherzowe oraz złuszczone zmiany skórne

Zgłaszano występowanie pęcherzowych i złuszczonej zmian skórnych oraz zmian o charakterze pryszczycy, w tym bardzo rzadkich przypadków przypominających zespół Stevensa-Johnsona/martwicę toksyczno-rozplywną naskórka, w niektórych przypadkach prowadzących do zgonu (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta wystąpią nasilone zmiany skórne pęcherzowe, złuszczone lub o charakterze pryszczycy, należy czasowo przerwać lub całkowicie zaprzestać leczenia produktem Tarceva. Pacjenci z pęcherzowymi oraz złuszczonej zmianami skórnymi powinni być badani pod kątem zakażenia skóry i leczeni zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.

### Zaburzenia oka

Pacjenci z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi sugerującymi zapalenie rogówki, takimi jak ostre lub pogarszające się: zapalenie oka, łzawienie, nadwrażliwość na światło, nieostre widzenie, ból oka i (lub) zaczerwienienie oka powinni zostać niezwłocznie skonsultowani przez okulistę. W przypadku potwierdzenia rozpoznania wrzodziejącego zapalenia rogówki, leczenie produktem Tarceva należy przerwać lub zakończyć. W przypadku zdiagnozowania zapalenia rogówki, należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka dalszego stosowania produktu Tarceva. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku stosowania produktu Tarceva u osób chorujących wcześniej na zapalenie rogówki, wrzodziejące zapalenie rogówki lub ciężką postać suchości oka. Stosowanie soczewek kontaktowych jest również czynnikiem ryzyka zapalenia rogówki oraz owrzodzenia. Podczas stosowania produktu Tarceva zgłaszano występowanie bardzo rzadkich przypadków perforacji lub owrzodzenia rogówki (patrz punkt 4.8).

### Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Substancje silnie indukujące CYP3A4 mogą zmniejszać skuteczność erlotynibu, natomiast silne inhibitory CYP3A4 mogą prowadzić do nasilenia toksyczności. Należy unikać jednoczesnego stosowania leków tego typu z erlotynibem (patrz punkt 4.5).

### Inne rodzaje interakcji

Erlotynib charakteryzuje się zmniejszeniem rozpuszczalności przy pH powyżej 5. Produkty lecznicze, które zmieniają pH górnego odcinka przewodu pokarmowego, jak: inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptora H<sub>2</sub> czy leki zobojętniające kwas solny w żołądku mogą upośledzać rozpuszczalność erlotynibu oraz ograniczać jego biodostępność. Zwiększenie dawki produktu leczniczego Tarceva podawanego razem ze wspomnianymi lekami, nie jest w stanie zrekomensować utraty ekspozycji na lek. Należy unikać jednoczesnego leczenia erlotynibem i inhibitorami pompy protonowej. Nie badano wpływu leków zobojętniających kwas solny w żołądku oraz antagonistów receptora H<sub>2</sub> na wchłanianie erlotynibu, lecz leki te mogą upośledzać biodostępność erlotynibu. Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania erlotynibu z tymi lekami (patrz punkt 4.5). Jeżeli podczas leczenia produktem Tarceva, konieczne jest podanie leków zobojętniających kwas solny w

żołądka, należy zastosować je co najmniej 4 godziny przed lub 2 godziny po dobowej dawce produktu Tarceva.

Tabletki produktu Tarceva zawierają laktozę i nie należy ich podawać u pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy Lapp lub zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji prowadzono wyłącznie u dorosłych pacjentów.

##### Erlotynib i inne substraty CYP

Erlotynib jest silnie działającym inhibitorem CYP1A1 i umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 i CYP2C8, a w warunkach *in vitro* jest on również silnym inhibitorem reakcji sprzęgania z kwasem glukuronowym, która przebiega za pośrednictwem UGT1A1.

Fizjologiczne znaczenie silnych właściwości hamujących wobec CYP1A1 nie jest znane, z uwagi na znacznie ograniczoną ekspresję CYP1A1 w tkankach ludzkich.

Gdy erlotynib podawano z cyprofloksacyną, umiarkowanym inhibitorem CYP1A2 ekspozycja na erlotynib [AUC] znacząco wzrosła o 39%, bez znamiennej statystycznie zmiany stężenia maksymalnego  $C_{max}$ . Podobnie, ekspozycja na jego aktywny metabolit wzrosła o około 60% i o 48% odpowiednio dla AUC i  $C_{max}$ . Nie wiadomo, jakie jest kliniczne znaczenie tego faktu. Należy zachować ostrożność, stosując jednocześnie cyprofloksacyną lub silny inhibitor CYP1A2 (np. fluwoksaminę) w skojarzeniu z erlotynibem. Jeżeli wystąpią działania niepożądane zależne od erlotynibu, można zmniejszyć jego dawkę.

Upřednie leczenie lub jednoczesne stosowanie produktu Tarceva z prototypowymi substratami CYP3A4, jak midazolam i erytromycyna nie wpływało na ich klirens. Powodowało jednak zmniejszenie biodostępności podawanego doustnie midazolamu do 24%. W innym badaniu klinicznym wykazano, że erlotynib nie wpływa na farmakokinetykę stosowanego jednocześnie substratu CYP3A4/2C8, paklitakselu. Dlatego wystąpienie istotnych interakcji wpływających na klirens innych substratów CYP3A4 jest mało prawdopodobne.

Hamowanie reakcji sprzęgania z kwasem glukuronowym może wywoływać interakcje z lekami, które są substratami UGT1A1 i są wydalane wyłącznie na tej drodze. U pacjentów, u których stopień ekspresji UGT1A1 jest niski lub u pacjentów z genetycznie uwarunkowanymi zaburzeniami reakcji sprzęgania z kwasem glukuronowym (np. choroba Gilberta) mogą być zwiększone stężenia bilirubiny w surowicy. Pacjenci ci muszą być leczeni z ostrożnością.

U ludzi, erlotynib jest metabolizowany przez układ cytochromów (CYP) w wątrobie, głównie przy udziale CYP3A4 i w mniejszym stopniu CYP1A2. Metabolizm pozawątrobowy przebiegający z udziałem CYP3A4 w jelicie, CYP1A1 w płucach i CYP1B1 w tkankach nowotworowych może odgrywać rolę w klirensie metabolicznym erlotynibu. Mogą występować potencjalne interakcje z lekami, które są metabolizowane przez te enzymy lub są ich inhibitorami bądź induktorami.

Silne inhibitory CYP3A4 powodują zmniejszenie metabolizmu erlotynibu i zwiększenie jego stężenia w osoczu. W badaniu klinicznym jednoczesne stosowanie erlotynibu i ketokonazolu (200 mg doustnie dwa razy na dobę przez 5 dni), który jest silnym inhibitorem CYP3A4, zwiększało ekspozycję na erlotynib (AUC o 86% i  $C_{max}$  o 69%). Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego leczenia erlotynibem i silnym inhibitorem CYP3A4, np. z azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi (np. ketokonazolem, itrakonazolem, worykonazolem), inhibitorami proteazy, erytromycyną lub klarytromycyną. W razie konieczności należy zmniejszyć dawkę erlotynibu, zwłaszcza w przypadku zaobserwowania objawów toksyczności.

Silne induktory aktywności CYP3A4 powodują zwiększenie metabolizmu erlotynibu i istotne zmniejszenie jego stężenia w osoczu. W badaniu klinicznym jednoczesne stosowanie erlotynibu i ryfampicyny (600 mg doustnie raz na dobę przez 7 dni), która jest silnym induktorem CYP3A4,

spowodowało zmniejszenie o 69% mediany AUC erlotynibu. Równoczesne podawanie ryfampicyny z pojedynczą dawką 450 mg produktu Tarceva spowodowało średnie obniżenie AUC erlotynibu do 57,5% wartości występującej po podaniu pojedynczej dawki 150 mg produktu Tarceva bez równoczesnego stosowania ryfampicyny. Z tego powodu należy unikać jednoczesnego podawania produktu Tarceva z silnymi induktorami CYP3A4. Pacjentom wymagającym jednoczesnego leczenia produktem Tarceva oraz silnym induktorem CYP3A4 np. ryfampicyną należy rozważyć zwiększenie dawki produktu Tarceva do 300 mg. Jednocześnie należy ściśle kontrolować u nich bezpieczeństwo leczenia (w tym czynność nerek i wątroby oraz stężenie elektrolitów w surowicy krwi). Jeżeli takie leczenie jest dobrze tolerowane przez okres dłuższy niż 2 tygodnie można rozważyć kolejne zwiększenie dawki do 450 mg uważnie kontrolując bezpieczeństwo leczenia. Zmniejszenie ekspozycji na erlotynib może również występować pod wpływem innych induktorów CYP3A4, np. fenytoiny, karbamazepiny, barbituranów lub ziela dziurawca (*Hypericum perforatum*). W przypadku jednoczesnego stosowania tych leków z erlotynibem należy zachować ostrożność. W miarę możliwości należy rozważyć zastosowanie innych leków, które nie są induktorami CYP3A4.

#### Erlotynib i leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny

U pacjentów przyjmujących produkt Tarceva raportowano interakcję z lekami przeciwzakrzepowymi z grupy pochodnych kumaryny, w tym z warfaryną, która prowadziła do zwiększenia wartości znormalizowanego współczynnika międzynarodowego (ang. *International Normalised Ratio* - INR) i incydentów krwawień, niekiedy zakończonych zgonem. Pacjenci przyjmujący leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny powinni być regularnie monitorowani pod kątem jakichkolwiek zmian parametrów czasu protrombinowego lub INR.

#### Erlotynib i statyny

Jednoczesne stosowanie produktu Tarceva i leków z grupy statyn może zwiększać ryzyko miopatii wywołanej statynami, łącznie z rzadko występującą rabdomiolizą.

#### Erlotynib i palacze tytoniu

Wyniki farmakokinetycznego badania interakcji z udziałem palących i niepalących zdrowych ochotników wykazały, że w wyniku palenia tytoniu po 24 godzinach po podaniu produktu Tarceva znacznie zmniejsza się  $AUC_{inf}$ ,  $C_{max}$  oraz stężenie leku w osoczu, odpowiednio 2,8; 1,5 i 9 razy. Dlatego pacjentów, którzy nadal palą tytoń należy zachęcać do jak najszybszego zaprzestania palenia przed rozpoczęciem leczenia produktem Tarceva, ponieważ palenie papierosów może zmniejszać stężenie leku w osoczu. Na podstawie danych z badania CURRENTS nie uzyskano dowodów na występowanie jakichkolwiek korzyści ze stosowania większej dawki erlotynibu wynoszącej 300 mg w porównaniu z zalecaną dawką 150 mg u czynnych palaczy tytoniu. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania były porównywalne pomiędzy dawkami 300 mg a 150 mg; stwierdzono jednak liczbowe zwiększenie częstości występowania wysypki, choroby śródmiąższowej płuc i biegunki u pacjentów otrzymujących większą dawkę erlotynibu (patrz punkty 4.2, 4.4, 5.1 i 5.2).

#### Erlotynib i inhibitory glikoproteiny-P

Erlotynib jest substratem dla glikoproteiny-P transportującej substancję czynną. Jednoczesne stosowanie inhibitorów glikoproteiny-P, np. cyklosporyny lub werapamilu może prowadzić do zmiany dystrybucji i(lub) zmiany eliminacji erlotynibu. Nastęstwa tych interakcji z punktu widzenia np. toksyczności dla OUN nie są ustalone. W takich sytuacjach należy zachować ostrożność.

#### Erlotynib i produkty lecznicze zmieniające pH

Erlotynib charakteryzuje się zmniejszeniem rozpuszczalności przy pH powyżej 5. Produkty lecznicze, które zmieniają pH w górnym odcinku przewodu pokarmowego, mogą zmieniać rozpuszczalność erlotynibu, a zatem także jego biodostępność. Podawanie jednoczesne erlotynibu z omeprazolem, inhibitorem pompy protonowej, spowodowało zmniejszenie ekspozycji na erlotynib [AUC] oraz jego stężenia maksymalnego [ $C_{max}$ ] odpowiednio o 46% i 61%. Nie zaobserwowano zmian czasu stężenia maksymalnego  $T_{max}$  czy okresu półtrwania. Jednoczesne podawanie produktu Tarceva z antagonistą receptora H<sub>2</sub> ranitydyną w dawce 300 mg zmniejsza ekspozycję na erlotynib [AUC] oraz maksymalne stężenie [ $C_{max}$ ] o odpowiednio 33% i 54%. Zwiększenie dawki produktu leczniczego Tarceva podawanego razem ze wspomnianymi lekami, nie jest w stanie zrekompensować utraty ekspozycji na lek. Jednakże, kiedy podawano produkt Tarceva naprzemiennie z ranitydyną, tzn. 2

godziny przed podaniem lub 10 godzin po podaniu ranitydyny stosowanej w dawce 150 mg 2 razy na dobę, ekspozycja na erlotynib [AUC] oraz stężenie maksymalne [ $C_{max}$ ] zmniejszyły się odpowiednio tylko o 15% i 17%. Nie badano wpływu leków zobojętniających kwas solny w żołądku oraz antagonistów receptora H<sub>2</sub> na wchłanianie erlotynibu, lecz leki te mogą upośledzać jego wchłanianie prowadząc do zmniejszenia stężenia leku w osoczu. Podsumowując, należy unikać jednoczesnego leczenia erlotynibem i inhibitorami pompy protonowej. Jeżeli podczas leczenia produktem Tarceva konieczne jest podanie leków zobojętniających kwas solny w żołądku, należy zastosować je co najmniej 4 godziny przed podaniem lub 2 godziny po podaniu dobowej dawki produktu Tarceva. W przypadku, kiedy rozważane jest podawanie ranitydyny oba leki powinny być podawane naprzemiennie, tzn. Tarceva musi być przyjęta 2 godziny przed podaniem lub 10 godzin po podaniu ranitydyny.

#### Erlotynib i gemcytabina

W badaniu fazy Ib nie obserwowano istotnego wpływu gemcytabiny na farmakokinetykę erlotynibu ani istotnego wpływu erlotynibu na farmakokinetykę gemcytabiny.

#### Erlotynib i karboplatyna/paklitaksel

Erlotynib zwiększa stężenie platyny w surowicy krwi. W badaniu klinicznym równoczesne stosowanie erlotynibu z karboplatyną i paklitaksellem prowadziło do zwiększenia całkowitej wartości AUC<sub>0-48</sub> platyny o 10,6%. Pomimo znamienności statystycznej kliniczne znaczenie tej zmiany nie jest istotne. W praktyce klinicznej mogą występować inne czynniki prowadzące do zwiększonej ekspozycji na karboplatynę, jak niewydolność nerek. Nie zanotowano znaczącego wpływu karboplatyny lub paklitakselu na właściwości farmakokinetyczne erlotynibu.

#### Erlotynib i kapecytabina

Kapecytabina może zwiększyć stężenie erlotynibu w surowicy krwi. Gdy erlotynib podawano jednocześnie z kapecytabiną odnotowano statystycznie istotne zwiększenie AUC erlotynibu i graniczne zwiększenie  $C_{max}$  w porównaniu do tych wartości w innym badaniu, w którym erlotynib podawano jako pojedynczy lek. Nie zaobserwowano istotnego wpływu erlotynibu na farmakokinetykę kapecytabiny.

#### Erlotynib i inhibitory proteasomów

Ze względu na mechanizm działania, inhibitory proteasomów, w tym bortezomib, mogą wpływać na działanie inhibitorów EGFR, w tym erlotynibu. Istnieją nieliczne dane z badań klinicznych i przedklinicznych ukazujące wpływ proteasomów na degradację EGFR.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania erlotynibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego, ani nieprawidłowego porodu. Jednakże nie można wykluczyć niepożądanego działania leku na ciążę, ponieważ badania na szczurach i królikach wykazały zwiększenie śmiertelności zarodka i płodu (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko stosowania leku u ludzi nie jest znane.

### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą wiedzieć, że należy unikać zachodzenia w ciążę podczas stosowania produktu Tarceva. W trakcie leczenia i co najmniej przez 2 tygodnie po jego zakończeniu należy stosować odpowiednie skuteczne metody antykoncepcji. U kobiet ciężarnych leczenie można kontynuować tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu.



### Laktacja

Nie wiadomo, czy erlotynib przenika do mleka matki. Nie przeprowadzono badań w celu oceny wpływu produktu leczniczego Tarceva na wytwarzanie mleka lub obecności produktu leczniczego w mleku matki. Ponieważ potencjalny szkodliwy wpływ na karmione piersią niemowlę jest nieznan, należy odradzać karmienie piersią podczas przyjmowania produktu Tarceva oraz przez co najmniej 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki.

### Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały zaburzenia płodności. Nie można jednak wykluczyć niepożądanego działania na płodność, ponieważ w badaniach na zwierzętach wykazano wpływ leku na parametry związane z rozrodczością (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko stosowania leku u ludzi nie jest znane.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu; wiadomo jednak, że erlotynib nie powoduje upośledzenia sprawności umysłowej.

## **4.8 Działania niepożądane**

Ocenę bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tarceva przeprowadzono na podstawie danych dotyczących ponad 1500 pacjentów leczonych co najmniej jedną dawką 150 mg produktu leczniczego Tarceva w monoterapii i ponad 300 pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Tarceva w dawce 100 mg lub 150 mg, w skojarzeniu z gemcytabiną.

Częstość występowania działań niepożądanych (ang. adverse drug reactions, ADR) w badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego Tarceva w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią podsumowano w skali National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) w Tabeli 1. Wymienione ADR zgłaszano u co najmniej 10% pacjentów (w grupie otrzymującej produkt leczniczy Tarceva), przy czym występowały one częściej ( $\geq 3\%$ ) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Tarceva niż produktem porównawczym. Inne ADR, w tym obserwowane w innych badaniach, podsumowano w Tabeli 2.

Niepożądane działania polekowe obserwowane w badaniach klinicznych (Tabela 1) są wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Kategorie częstości występowania poszczególnych niepożądanych reakcji polekowych oparto na następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

W każdej grupie o określonej częstości występowania, działania niepożądane wymieniono w kolejności według malejącego nasilenia.

### Niedrobnokomórkowy rak płuca (produkt Tarceva stosowany w monoterapii)

#### Leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z mutacjami EGFR

W otwartym randoizowanym badaniu fazy III, ML20650, przeprowadzonym z udziałem 154 pacjentów, bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Tarceva w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z NDRP z mutacjami aktywującymi EGFR oceniano u 75 osób; nie zaobserwowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa u tych pacjentów.

Najczęstszymi ADR obserwowanymi u pacjentów leczonych produktem leczniczym Tarceva w badaniu ML20650 były wysypka i biegunka (dowolnego stopnia odpowiednio 80% i 57%), przy czym większość tych reakcji miała nasilenie stopnia 1/2 i ustępowała bez interwencji. Wysypka i biegunka stopnia 3 wystąpiły u odpowiednio 9% i 4% pacjentów. Nie zaobserwowano wysypki ani biegunki

stopnia 4. Zarówno wysypka jak i biegunka doprowadziły do odstawienia produktu leczniczego Tarceva u 1% pacjentów. Modyfikacja dawki (odstawienie lub zmniejszenie) z powodu wysypki i biegunki była konieczna u odpowiednio 11% i 7% pacjentów.

#### Leczenie podtrzymujące

W dwóch innych randomizowanych badaniach klinicznych fazy III prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, BO18192 (SATURN) i BO25460 (IUNO), produkt leczniczy Tarceva był podawany jako leczenie podtrzymujące po chemioterapii pierwszego rzutu. Badania te przeprowadzono z udziałem łącznie 1532 pacjentów z zaawansowanym, nawracającym lub z przerzutami NDRP po standardowej chemioterapii pierwszego rzutu, zawierającej związku platyny. Nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Najczęstszymi ADR obserwowanymi u pacjentów leczonych produktem leczniczym Tarceva w badaniach BO18192 i BO25460 były wysypka (BO18192: wszystkie stopnie 49,2%; stopień 3: 6,0%; BO25460: wszystkie stopnie 39,4%; stopień 3: 5,0%) i biegunka (BO18192: wszystkie stopnie 20,3%; stopień 3: 1,8%; BO25460: wszystkie stopnie 24,2%; stopień 3: 2,5%). W żadnym z badań nie zaobserwowano wysypki ani biegunki stopnia 4. Wysypka i biegunka doprowadziły do odstawienia produktu leczniczego Tarceva u odpowiednio 1% i < 1% pacjentów w badaniu BO18192, podczas gdy w badaniu BO25460 żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu wysypki lub biegunki. Modyfikacja dawki (odstawienie lub zmniejszenie) z powodu wysypki i biegunki była konieczna u odpowiednio 8,3% i 3% pacjentów w badaniu BO18192 oraz odpowiednio 5,6% i 2,8% pacjentów w badaniu BO25460.

#### Leczenie drugiego rzutu i późniejsze linie leczenia

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu (BR.21; Tarceva stosowana w leczeniu drugiego rzutu) do najczęściej zgłaszanych niepożądanych reakcji na lek należały wysypka (75%) i biegunka (54%). W większości przypadków były to reakcje 1 lub 2 stopnia i dawały się opanować bez konieczności leczenia. Wysypka i biegunka o stopniu nasilenia 3 lub 4 występowały z częstością odpowiednio 9% i 6% u pacjentów leczonych produktem Tarceva; każda z tych reakcji była przyczyną przerwania udziału w badaniu przez 1% pacjentów. Zmniejszenie dawki z powodu wysypki i biegunki było konieczne odpowiednio u 6% i 1% pacjentów. W badaniu BR.21, mediana czasu do wystąpienia wysypki wyniosła 8 dni, a mediana czasu do wystąpienia biegunki 12 dni.

Wysypka najczęściej objawia się jako łagodne lub umiarkowanie nasilone zmiany rumieniowe lub grudkowo-krostkowe, mogące pojawić się lub nasilać na skórze wystawionej na działanie promieni słonecznych. Pacjentom, którzy wystawieni są na działanie promieni słonecznych, można zalecić stosowanie odzieży ochronnej i(lub) kremów chroniących przed słońcem (np. zawierających minerały).

#### Rak trzustki (produkt leczniczy Tarceva podawany jednocześnie z gemcytabiną)

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w kluczowym badaniu PA.3 u pacjentów z rakiem trzustki leczonych produktem leczniczym Tarceva w dawce 100 mg w skojarzeniu z gemcytabiną były: zmęczenie, wysypka i biegunka. W grupie otrzymującej produkt leczniczy Tarceva w skojarzeniu z gemcytabiną wysypkę i biegunkę stopnia 3/4 zgłoszono u 5% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wysypki i biegunki wyniosła odpowiednio 10 dni i 15 dni. Wysypka i biegunka doprowadziły do zmniejszenia dawki u 2% pacjentów oraz do przerwania udziału w badaniu u nawet 1% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Tarceva w skojarzeniu z gemcytabiną.

Tabela 1: ADR występujące u  $\geq 10\%$  pacjentów w badaniach BR.21 (leczonych produktem leczniczym Tarceva) i PA.3 (leczonych produktem leczniczym Tarceva w skojarzeniu z gemcytabiną) oraz ADR występujące częściej ( $\geq 3\%$ ) niż w grupie otrzymującej placebo w badaniu BR.21 (u pacjentów leczonych produktem Tarceva) i badaniu PA.3 (u pacjentów leczonych produktem leczniczym Tarceva w skojarzeniu z gemcytabiną)

Stopień wg NCI-CTC	Tarceva (BR.21) N = 485			Tarceva (PA.3) N = 259			Najczęściej obserwowana kategoria częstości występowania
	Każdy stopień	3	4	Każdy stopień	3	4	
Terminologia MedDRA	%	%	%	%	%	%	
<i>Zakażenia i infestacje</i>							
Zakażenia*	24	4	0	31	3	<1	bardzo często
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>							
Jadłowstręt	52	8	1	-	-	-	bardzo często
Zmniejszenie masy ciała	-	-	-	39	2	0	bardzo często
<i>Zaburzenia oka</i>							
Suche zapalenie rogówki i spojówek	12	0	0	-	-	-	bardzo często
Zapalenie spojówek	12	<1	0	-	-	-	bardzo często
<i>Zaburzenia psychiczne</i>							
Depresja	-	-	-	19	2	0	bardzo często
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>							
Neuropatia	-	-	-	13	1	<1	bardzo często
Ból głowy	-	-	-	15	<1	0	bardzo często
<i>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</i>							
Duszność	41	17	11	-	-	-	bardzo często
Kaszel	33	4	0	16	0	0	bardzo często
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>							
Biegunka**	54	6	<1	48	5	<1	bardzo często
Nudności	33	3	0	-	-	-	bardzo często
Wymioty	23	2	<1	-	-	-	bardzo często
Zapalenie jamy ustnej	17	<1	0	22	<1	0	bardzo często
Ból brzucha	11	2	<1	-	-	-	bardzo często
Niestrawność	-	-	-	17	<1	0	bardzo często
Wzdęcia	-	-	-	13	0	0	bardzo często
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>							
Wysypka***	75	8	<1	69	5	0	bardzo często
Świąd	13	<1	0	-	-	-	bardzo często
Suchość skóry	12	0	0	-	-	-	bardzo często
Łysienie	-	-	-	14	0	0	bardzo często

Stopień wg NCI-CTC	Tarceva (BR.21) N = 485			Tarceva (PA.3) N = 259			Najczęściej obserwowana kategoria częstości występowania
	Każdy stopień	3	4	Każdy stopień	3	4	
	%	%	%	%	%	%	
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>							
Zmęczenie	52	14	4	73	14	2	bardzo często
Gorączka	-	-	-	36	3	0	bardzo często
Dreszcze	-	-	-	12	0	0	bardzo często

\* Ciężkie zakażenia, z neutropenią lub bez neutropenii, obejmowały zapalenie płuc, posocznicę i zapalenie tkanki łącznej.

\*\* Może prowadzić do odwodnienia, hipokaliemii i niewydolności nerek.

\*\*\* Wysypka w tym wysypka trądzikopodobna.

- odpowiada odsetkowi poniżej wartości granicznej

Tabela 2: Podsumowanie reakcji niepożądanych pod względem częstości występowania

Grupa układowo-narządowa	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyst często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)
Zaburzenia oka		-Zapalenie rogówki -Zapalenie spojówek <sup>1</sup>	-Zmiany dotyczące rzęs <sup>2</sup>		-Perforacje rogówki -Owrzodzenia rogówki - Zapalenie błony naczyniowej oka
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		-Krwawienie z nosa	-Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) <sup>3</sup>		
Zaburzenia żołądka i jelit	-Biegunka <sup>7</sup>	-Krwawienie z przewodu pokarmowego <sup>4,7</sup>	-Perforacje przewodu pokarmowego <sup>7</sup>		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby <sup>5</sup>			-Niewydolność wątroby <sup>6</sup>	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-Wysypka	-Łysienie -Suchość skóry <sup>1</sup> -Zanokcica -Zapalenie mieszków włosowych -Trądzik/ Trądzikowate zapalenie skóry -Pęknięcia skóry	-Nadmierne owłosienie -Zmiany dotyczące brwi oraz kruche i wiotkie paznokcie -Łagodne reakcje skórne, takie jak przebarwienia	-Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	-Zespół Stevensa-Johnsona/ Martwica toksyczna-rozplywna naskórka <sup>7</sup>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		-Niewydolność nerek <sup>1</sup>	-Zapalenie nerek <sup>1</sup> -Białkomocz <sup>1</sup>		

<sup>1</sup> W badaniu klinicznym PA.3.<sup>2</sup> W tym wrastanie rzęs, nadmierny wzrost i pogrubienie rzęs.<sup>3</sup> W tym przypadki śmiertelne, u pacjentów otrzymujących produkt Tarceva z powodu NDRP lub innych zaawansowanych nowotworów litych (patrz punkt 4.4). Częściej zaobserwowano to wśród pacjentów w Japonii (patrz punkt 4.4).<sup>4</sup> W badaniach klinicznych, niektóre przypadki były związane z jednoczesnym stosowaniem warfaryny, a niektóre z podawaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (patrz także punkt 4.5).<sup>5</sup> W tym zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej - AlAT, aminotransferazy asparaginianowej - AspAT, stężenie bilirubiny we krwi. Występowały one bardzo często w badaniu klinicznym PA.3 i często w badaniu klinicznym BR.21. Przeważnie zaburzenia te miały niewielkie lub umiarkowane nasilenie, miały charakter przemijający lub były związane z przerzutami do wątroby.<sup>6</sup> W tym z przypadkami zgonów. Czynniki sprzyjającymi były istniejąca wcześniej choroba wątroby czy równoczesne przyjmowanie leków działających toksycznie na wątrobę (patrz punkt 4.4).<sup>7</sup> W tym z przypadkami zgonów (patrz punkt 4.4).Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy

Tolerowane były pojedyncze dawki doustne produktu Tarceva do 1000 mg erlotynibu u zdrowych osób i do 1600 mg u chorych na nowotwory. Dawki 200 mg podawane dwa razy na dobę zdrowym osobom były źle tolerowane po zaledwie kilku dniach stosowania. Jak wynika z danych uzyskanych na podstawie tych badań, ciężkie działania niepożądane, takie jak biegunka, wysypka i ewentualnie zwiększona aktywność aminotransferaz, mogą występować po podaniu dawki większej niż zalecana.

### Postępowanie

W przypadku, gdy podejrzewane jest przedawkowanie, należy zaprzestać leczenia produktem Tarceva i wdrożyć leczenie objawowe.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE03

### Mechanizm działania

Erlotynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu/receptora typu 1 dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR znanego także jako HER1). Erlotynib silnie hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację EGFR. EGFR ulega ekspresji na powierzchni komórek prawidłowych i nowotworowych. W modelach nie-klinicznych hamowanie fosfotyrozyny EGFR prowadzi do zatrzymania podziałów komórki i (lub) jej śmierci.

Mutacje EGFR mogą prowadzić do istotnej aktywacji antyapoptotycznych oraz proliferacyjnych szlaków sygnałowych. Znacząca skuteczność erlotynibu w blokowaniu przekaźnictwa sygnału poprzez ścieżkę związaną z EGFR w komórkach guzów nowotworowych wykazujących mutację EGFR jest przypisywana ściślemu wiązaniu się erlotynibu z miejscem wiążącym ATP w zmutowanej domenie kinazowej receptora EGFR. W wyniku blokowania przekaźnictwa zstępującego zostaje zatrzymana proliferacja komórek oraz indukowana śmierć komórki poprzez wewnętrzną ścieżkę apoptozy. W modelach mysich z wymuszoną ekspresją receptora EGFR wykazującego aktywującą mutację, obserwuje się regresję guza.

### Skuteczność kliniczna

*- Leczenie pierwszego rzutu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z aktywnymi mutacjami EGFR (produkt Tarceva podawany w monoterapii)*

Skuteczność produktu Tarceva w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z NDRP z mutacjami aktywnymi EGFR, wykazano w otwartym, randomizowanym badaniu III fazy (ML20650,

EURTAC). Badanie to przeprowadzono z udziałem pacjentów rasy kaukaskiej z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym NDRP (stadium IIIB i IV), którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii ani żadnego układowego leczenia przeciwnowotworowego w związku z zaawansowanym nowotworem, i u których występują mutacje w domenie kinazy tyrozynowej EGFR (delecja w egzonie 19. lub mutacja w egzonie 21.). Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grup mających otrzymywać produkt Tarceva w dawce 150 mg na dobę lub do 4 cykli dwulekowego schematu chemioterapii opartego na pochodnych platyny.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był oceniany przez badaczy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS).

Wyniki dotyczące skuteczności są podsumowane w Tabeli 3.

Wykres 1: Krzywa Kaplana-Meiera dla ocenianego przez badaczy PFS w badaniu ML20650 (EURTAC) (data zakończenia zbierania danych: kwiecień 2012)

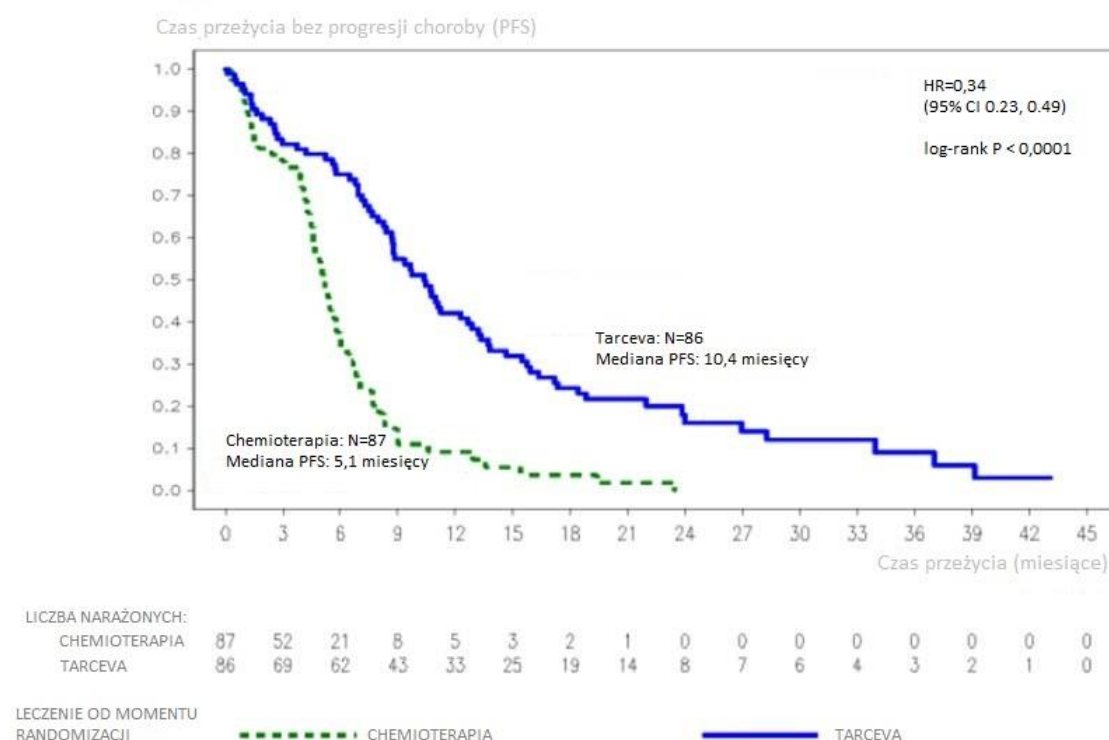


Tabela 3: Wyniki dotyczące skuteczności produktu Tarceva względem chemioterapii w badaniu ML20650 (EURTAC)

		Tarceva	Chemio- terapia	Hazard względny (95% CI)	Wartość p
Wcześniej zaplanowana analiza pośrednia (35% dojrzałość danych dotyczących przeżycia całkowitego) (n=153)  data zakończenia zbierania danych: sierpień 2010o		n=77	n=76		
	Pierwszorzędowy punkt końcowy: Przeżycie bez progresji choroby (PFS, mediana w miesiącach)* Ocena badacza **	9,4	5,2	0,42 [0,27-0,64]	p<0,0001
	Niezależna ocena**	10,4	5,4	0,47 [0,27-0,78]	p=0,003
	Całkowity odsetek najlepszych odpowiedzi (CR/PR)	54,5%	10,5%		p<0,0001
	Przeżycie całkowite (OS) (miesiące)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p=0,4170
Analiza eksploracyjna (40% dojrzałość danych dotyczących przeżycia całkowitego) (n=173)  data zakończenia zbierania danych: styczeń 2011		n=86	n=87		
	PFS (mediana w miesiącach), Ocena badacza	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p<0,0001
	Całkowity odsetek najlepszych odpowiedzi (CR/PR)	58,1%	14,9%		p<0,0001
	Przeżycie całkowite (OS) (miesiące)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p=0,8702
Analiza zaktualizowana (62% dojrzałość danych dotyczących przeżycia całkowitego) (n=173)  data zakończenia zbierania danych: kwiecień 2012		n=86	n=87		
	PFS (mediana w miesiącach)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p<0,0001
	OS*** (miesiące)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p=0,7149

CR (ang. complete response) - odpowiedź całkowita; PR (ang. partial response) - odpowiedź częściowa

\* Odnotowano zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu o 58%

\*\* Ogólny współczynnik zgodności pomiędzy oceną badaczy i niezależnej komisji wyniósł 70%

\*\*\* W wyniku nasilonego zjawiska "crossover", 82% pacjentów otrzymało późniejsze leczenie z zastosowaniem inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR; wszyscy pacjenci z wyjątkiem 2, otrzymali lek Tarceva.

#### - Leczenie podtrzymujące pacjentów NDRP po chemioterapii pierwszego rzutu (produkt Tarceva podawany w monoterapii)

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Tarceva w leczeniu podtrzymującym po chemioterapii pierwszego rzutu pacjentów z NDRP, badano w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo (BO18192, SATURN). Badanie to przeprowadzono u 889 pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub NDRP z przerzutami, u których nie doszło do progresji choroby po otrzymaniu czterech cykli chemioterapii składających się z dwóch leków, opartych na pochodnych platyny. Pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej doustnie produkt Tarceva w dawce 150 mg lub placebo raz na dobę, dopóki nie wystąpiła progresja choroby. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania uwzględniał czas przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*) w całej grupie pacjentów. Cechy demograficzne oraz cechy opisujące chorobę nowotworową były równomiernie rozłożone w obu grupach pacjentów. Pacjenci, u których stwierdzano stan sprawności >1 stopnia wg ECOG oraz pacjenci z istotnymi współistniejącymi chorobami wątroby lub nerek nie byli włączani do badania.

W badaniu wykazano korzyść pod względem pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim był PFS (HR=0,71 p< 0,0001), oraz drugorzędowego punktu końcowego, jakim był OS (HR=0,81 p=0,0088) w całej populacji pacjentów. Jednakże największą korzyść obserwowano, na podstawie zaplanowanej wcześniej analizy eksploracyjnej, u pacjentów z aktywującymi mutacjami EGFR (n=49), u których wykazano znaczącą korzyść pod względem PFS (HR=0,10, 95% CI, 0,04 do 0,25; p<0,0001), a HR



dotyczący czasu przeżycia całkowitego wyniósł 0,83 (95% CI, 0,34 do 2,02). Sześćdziesiąt siedem procent pacjentów przyjmujących placebo w podgrupie z aktywną mutacją EGFR otrzymało leczenie drugiego lub dalszego rzutu inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR (IKT EGFR).

Badanie BO25460 (IUNO) przeprowadzono z udziałem 643 pacjentów z zaawansowanym NDRP, u których w guzach nowotworowych nie stwierdzono obecności aktywującej mutacji EGFR (delecja w eksonie 19 lub mutacja L858R w eksonie 21) oraz u których nie doszło do progresji choroby po czterech cyklach chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Celem badania było porównanie czasu przeżycia całkowitego w leczeniu podtrzymującym z udziałem erlotynibu do czasu przeżycia całkowitego w przypadku erlotynibu podawanego w momencie progresji choroby. Badanie nie osiągnęło pierwszorzędnego punktu końcowego. Czas przeżycia całkowitego u pacjentów przyjmujących produkt Tarceva w leczeniu podtrzymującym nie był lepszy niż u pacjentów przyjmujących produkt Tarceva w drugim rzucie, u których w guzach nowotworowych nie stwierdzono obecności aktywującej mutacji EGFR (HR= 1,02, 95% CI, 0,85 do 1,22, p=0,82). Drugorzędowy punkt końcowy jakim był PFS nie wykazał żadnej różnicy pomiędzy produktem Tarceva i placebo w leczeniu podtrzymującym (HR=0,94, 95% CI, 0,80 do 1,11; p=0,48).

Na podstawie wyników badania BO25460 (IUNO), produkt Tarceva nie jest zalecany w leczeniu podtrzymującym u pacjentów bez aktywującej mutacji EGFR.

- Leczenie pacjentów z NDRP po niepowodzeniu przynajmniej jednej wcześniejszej chemioterapii (produkt Tarceva podawany w monoterapii)

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Tarceva w leczeniu drugiego i trzeciego rzutu wykazano w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo (BR.21), przeprowadzonym u 731 pacjentów z miejscowo zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca lub niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii. Pacjenci byli losowo przydzielani w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej doustnie produkt Tarceva w dawce 150 mg lub placebo raz na dobę. Punkty końcowe badania obejmowały czas przeżycia całkowitego, czas przeżycia bez progresji choroby (PFS), odsetek odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, czas do wystąpienia nasilenia objawów raka płuca (kaszel, duszność i ból) i tolerancję. Pierwszoplanowym punktem końcowym był czas przeżycia.

Cechy demograficzne były równomiernie rozłożone w obu grupach pacjentów. Około dwie trzecie pacjentów stanowili mężczyźni i u około jednej trzeciej wyjściowy stan sprawności (PS) wg ECOG wynosił 2, a u 9% pacjentów stwierdzano stan sprawności 3 stopnia wg ECOG. Dziewięćdziesiąt trzy procent i 92% wszystkich pacjentów, odpowiednio, z grupy otrzymującej produkt Tarceva i placebo, uprzednio poddawano leczeniu z zastosowaniem schematów zawierających pochodne platyny, a u odpowiednio 36% i 37% wszystkich pacjentów zastosowano uprzednio taksany.

Skorygowany stosunek ryzyka HR zgonu w grupie pacjentów otrzymujących produkt Tarceva w stosunku do grupy otrzymującej placebo wynosił 0,73 (95% przedział ufności - CI, 0,60 do 0,87) (p = 0,001). Odsetek pacjentów pozostających przy życiu po 12 miesiącach wynosił 31,2% oraz 21,5%, odpowiednio dla grupy leczonej produktem Tarceva i grupy otrzymującej placebo. Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 6,7 miesięcy w grupie otrzymującej produkt Tarceva (95% przedział ufności - CI; 5,5 do 7,8 miesięcy) w porównaniu do 4,7 miesięcy w grupie otrzymującej placebo (95% CI; 4,1 do 6,3 miesięcy).

Badano wpływ na czas przeżycia całkowitego w różnych podgrupach pacjentów. Wpływ leczenia produktem Tarceva na czas przeżycia całkowitego był podobny u pacjentów z wyjściowym stopniem sprawności PS 2-3 wg ECOG (HR = 0,77; 95% CI 0,6-1,0) i PS 0-1 (HR = 0,73; 95% CI 0,6-0,9), u mężczyzn (HR = 0,76; 95% CI 0,6-0,9) i u kobiet (HR = 0,80; 95% CI 0,6-1,1), u pacjentów w wieku < 65 lat (HR = 0,75; 95% CI 0,6-0,9) i u starszych pacjentów (HR = 0,79; 95% CI 0,6-1,0), u pacjentów, u których wcześniej zastosowano jeden schemat chemioterapii (HR = 0,76; 95% CI 0,6-1,0) lub więcej niż jeden schemat chemioterapii (HR = 0,75; 95% CI 0,6-1,0), u pacjentów rasy

kaukaskiej (HR = 0,79; 95% CI 0,6-1,0) i u pacjentów rasy azjatyckiej (HR = 0,61; 95% CI 0,4-1,0), u pacjentów z rakiem gruczołowym (HR = 0,71; 95% CI 0,6-0,9) i u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym (HR = 0,67; 95% CI 0,5-0,9), lecz nie u pacjentów z innymi typami histologicznymi (HR = 1,04; 95% CI 0,7-1,5), u pacjentów w IV stopniu klinicznego zaawansowania przy rozpoznaniu choroby (HR = 0,92; 95% CI 0,7-1,2) i u pacjentów ze stopniem klinicznego zaawansowania < IV przy rozpoznaniu choroby (HR = 0,65; 95% CI 0,5-0,8). Pacjenci, którzy nigdy nie palili tytoniu odnieśli dużo większą korzyść z leczenia erlotynibem (HR dla przeżycia = 0,42; 95% CI 0,28-0,64) w porównaniu do pacjentów, którzy obecnie lub w przeszłości palili tytoń (HR = 0,87; 95% CI 0,71-1,05).

U 45% pacjentów, u których oznaczono ekspresję receptora EGFR, współczynnik ryzyka wynosił 0,68 (95% CI 0,49-0,94) dla pacjentów, u których wykazano ekspresję receptora EGFR, i 0,93 (95% CI 0,63-1,36) dla pacjentów, u których wyniki oznaczenia ekspresji receptora EGFR były negatywne (oznaczane w badaniu immunohistochemicznym przy użyciu zestawu EGFR pharmDx i definiujące status EGFR-ujemny jako mniej niż 10% wybarwionych komórek nowotworowych). U pozostałych 55% pacjentów, u których stopień ekspresji receptora EGFR był nieznany, iloraz ryzyka wynosił 0,77 (95% CI 0,61-0,98).

Mediana PFS wynosiła 9,7 tygodni w grupie leczonej produktem Tarceva (95% CI, 8,4 do 12,4 tygodni) w porównaniu do 8 tygodni w grupie otrzymującej placebo (95% CI, 7,9 do 8,1 tygodni).

Odsetek obiektywnych odpowiedzi oceniany wg skali RECIST w grupie pacjentów leczonych produktem Tarceva wynosił 8,9% (95% CI, 6,4 do 12,0%).

Pierwszych 330 pacjentów oceniano centralnie (odsetek odpowiedzi 6,2%); 401 pacjentów oceniali badacze (odsetek odpowiedzi 11,2%).

Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 34,3 tygodni i wahała się od 9,7 do 57,6+ tygodni.

Odsetek pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź, częściową odpowiedź lub stabilizację choroby wynosił 44,0% i 27,5% odpowiednio w grupie leczonej produktem Tarceva i w grupie otrzymującej placebo (p = 0,004).

Korzyść z leczenia produktem Tarceva pod względem przeżycia obserwowano także u pacjentów, u których nie uzyskano obiektywnej odpowiedzi ze strony nowotworu (wg skali RECIST). Dowodzi tego wartość stosunku ryzyka zgonu wynosząca 0,82 (95% CI, 0,68 do 0,99) u pacjentów, u których najlepszą uzyskaną odpowiedzią była stabilizacja lub progresja choroby.

Leczenie produktem Tarceva przyniosło korzyści dotyczące objawów choroby poprzez znaczące wydłużenie czasu do wystąpienia nasilenia kaszlu, duszności i bólu w porównaniu do placebo.

W randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu III fazy (MO22162, CURRENTS), w którym porównywano dwie dawki produktu leczniczego Tarceva (300 mg i 150 mg) u pacjentów aktualnie palących tytoń (średnio 38 paczkolet) z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami NDRP w leczeniu drugiego rzutu po niepowodzeniu chemioterapii, nie wykazano przewagi dawki 300 mg produktu leczniczego Tarceva pod względem korzystnego wpływu na PFS w porównaniu do dawki zalecanej (odpowiednio 7,00 i 6,86 tygodnia).

Wszystkie drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności były spójne z pierwszorzędnym punktem końcowym i nie stwierdzono różnicy w OS pomiędzy pacjentami leczonymi erlotynibem w dawce 300 mg a 150 mg na dobę (HR 1,03, 95% CI 0,80 do 1,32). Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania były porównywalne pomiędzy dawkami 300 mg a 150 mg; odnotowano jednak liczbowe zwiększenie częstości występowania wysypki, choroby śródmiąższowej płuc i biegunki u pacjentów otrzymujących większą dawkę erlotynibu. Na podstawie danych z badania CURRENTS nie uzyskano dowodów na występowanie jakiegokolwiek korzyści z zastosowania większej dawki erlotynibu wynoszącej 300 mg w porównaniu z zalecaną dawką 150 mg u czynnych palaczy tytoniu.

Pacjenci w tym badaniu nie byli dobierani na podstawie statusu mutacji EGF. Patrz punkty 4.2, 4.4, 4.5 i 5.2.

- Rak trzustki (produkt Tarceva podawany równocześnie z gemcytabiną w badaniu PA.3)

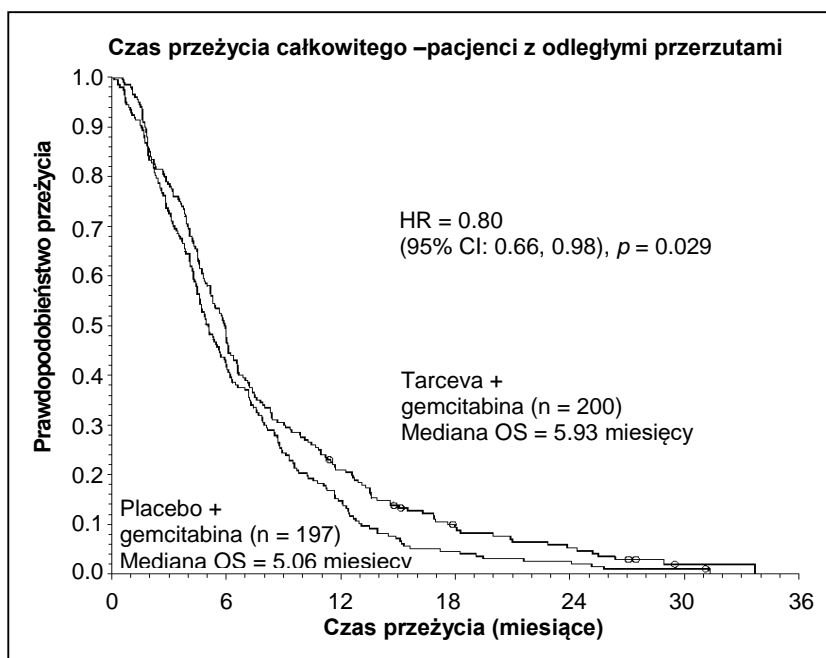
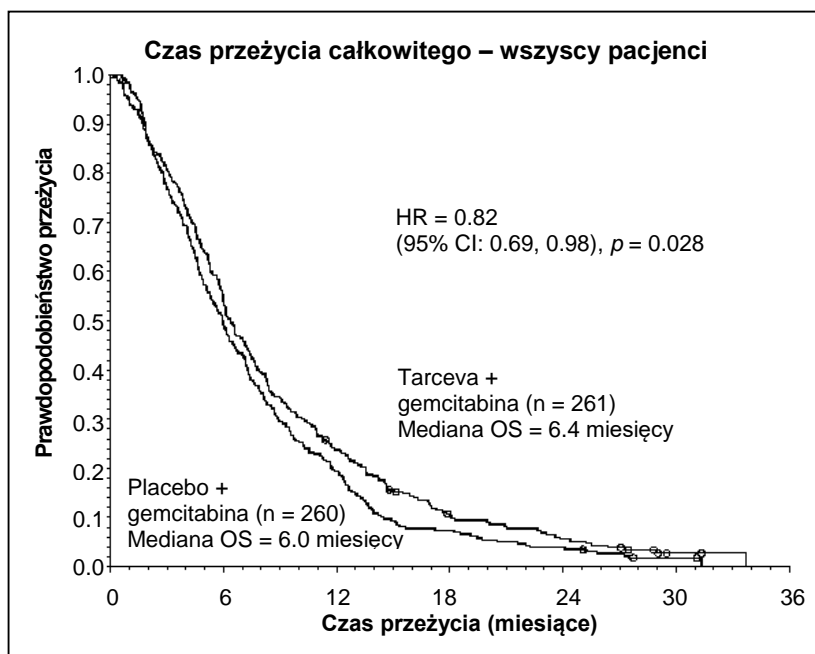
Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Tarceva w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu oceniano w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym z udziałem pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym rakiem trzustki lub rakiem trzustki z przerzutami. Pacjenci byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej produkt Tarceva lub placebo raz na dobę w sposób ciągły oraz gemcytabinę dożylnie (1000 mg/m<sup>2</sup>; cykl 1. – dni 1, 8, 15, 22, 29, 36 i 43 w cyklu trwającym 8 tygodni; cykl 2. i następne – dni 1, 8 i 15 w cyklu trwającym 4 tygodnie [dawka i sposób podawania zatwierdzone dla raka trzustki – patrz charakterystyka produktu leczniczego dla gemcytabiny]). Produkt Tarceva lub placebo przyjmowane były doustnie raz na dobę do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia całkowitego.

Cechy demograficzne i charakterystyka choroby były wyjściowo podobne w obu grupach pacjentów – grupie otrzymującej produkt Tarceva w dawce 100 mg wraz z gemcytabiną oraz w grupie otrzymującej placebo wraz z gemcytabiną – z wyjątkiem nieznacznie większego odsetka kobiet w grupie erlotynib/gemcytabina w porównaniu z grupą placebo/gemcytabina:

Dane wyjściowe	Tarceva	Placebo
Kobiety	51%	44%
Wyjściowy stan sprawności wg ECOG (PS) = 0	31%	32%
Wyjściowy stan sprawności wg ECOG (PS) = 1	51%	51%
Wyjściowy stan sprawności wg ECOG (PS) = 2	17%	17%
Choroba rozsiana wyjściowo	77%	76%

Przeżycie oceniano w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intent-to-treat* – ITT) na podstawie danych dotyczących przeżycia zebranych w okresie obserwacji. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli (wyniki dla grup pacjentów z chorobą rozsianą i miejscowo zaawansowaną pochodzą z analizy podgrup).

Parametr	Tarceva (miesiące)	Placebo (miesiące)	Δ (miesiące)	CI dla Δ	HR	CI dla HR	wartość p
Cała populacja							
Mediana czasu przeżycia całkowitego	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Średni czas przeżycia całkowitego	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Populacja z chorobą rozsianą							
Mediana czasu przeżycia całkowitego	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Średni czas przeżycia całkowitego	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Populacja z chorobą miejscowo zaawansowaną							
Mediana czasu przeżycia całkowitego	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Średni czas przeżycia całkowitego	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			



W analizie retrospektywnej („post-hoc”) stwierdzono, że pacjenci z korzystnym wyjściowym stanem klinicznym (ból o małym nasileniu, dobra jakość życia, dobry stan sprawności) mogą uzyskać większą korzyść ze stosowania produktu Tarceva. Korzyść ta jest szczególnie silnie skorelowana z małym nasileniem bólu.

W analizie retrospektywnej („post-hoc”) wykazano, że pacjenci przyjmujący produkt Tarceva, u których pojawiła się wysypka, osiągnęli dłuższy czas przeżycia całkowitego w porównaniu z pacjentami, u których wysypka nie wystąpiła (mediana OS = 7,2 mies. vs 5 mies., HR: 0,61). U 90% pacjentów leczonych produktem Tarceva wysypka wystąpiła w ciągu pierwszych 44 dni. Mediana czasu do wystąpienia wysypki wynosiła 10 dni.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Tarceva we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu niedrobnokomórkowy rak płuca i rak trzustki (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Maksymalne stężenia erlotynibu w osoczu uzyskuje się w ciągu około 4 godzin po podaniu doustnym. Badanie przeprowadzone u zdrowych ochotników pozwoliło uzyskać szacunkową wartość biodostępności całkowitej równą 59%. Ekspozycja po podaniu doustnym może ulegać zwiększeniu pod wpływem pożywienia.

### Dystrybucja

Średnia rzeczywista objętość dystrybucji erlotynibu wynosi 232 l. Erlotynib jest dystrybuowany do tkanki nowotworowej u ludzi. W badaniu przeprowadzonym z udziałem 4 pacjentów (3 z niedrobnokomórkowym rakiem płuc - NDRP, i 1 z rakiem krtani) otrzymujących produkt Tarceva doustnie w dawce 150 mg na dobę, stężenie erlotynibu w próbkach guza po wycięciu chirurgicznym w 9 dniu leczenia wynosiły średnio 1,185 ng/g tkanki. Odpowiada to ogólnej średniej wartości sięgającej 63% (zakres 5-161%) maksymalnych stężeń w osoczu w stanie stacjonarnym. Główne czynne metabolity były obecne w guzie nowotworowym w stężeniach wynoszących średnio 160 ng/g tkanki, co odpowiada ogólnej średniej wartości 113% (zakres 88-130%) maksymalnych stężeń w osoczu w stanie stacjonarnym. Erlotynib wiąże się z białkami osocza w około 95%. Erlotynib wiąże się z albuminami surowicy i z kwasną  $\alpha_1$ -glikoproteiną (AAG).

### Metabolizm

U ludzi erlotynib jest metabolizowany w wątrobie przez układ enzymatyczny cytochromu (CYP), głównie przez CYP3A4 i w mniejszym stopniu CYP1A2. Metabolizm pozawątrobowy przebiegający z udziałem CYP3A4 w jelicie, CYP1A1 w płucach i CYP1B1 w tkankach nowotworowych, może być elementem klirensu metabolicznego erlotynibu.

Zidentyfikowano trzy główne szlaki metaboliczne: 1) O-demetylację po jednej lub obu stronach łańcucha, z późniejszym utlenianiem do kwasów karboksylowych; 2) utlenianie grupy acetylenowej, a następnie hydroliza do kwasu arylokarboksylowego; 3) hydroksylację pierścienia aromatycznego grupy fenyloacetylenowej. Główne metabolity erlotynibu, OSI-420 i OSI-413, powstałe w wyniku O-demetylacji po jednej stronie łańcucha, wykazywały siłę działania porównywalną do erlotynibu w nie-klinicznych testach *in vitro* oraz w modelach nowotworów *in vivo*. Występują one w osoczu w stężeniach <10% stężenia erlotynibu i wykazują podobną farmakokinetykę jak erlotynib.

### Wydalanie

Erlotynib jest wydalany przede wszystkim w postaci metabolitów z kałem (>90%), a wydalenie nerkowe stanowi tylko niewielką część (około 9%) dawki doustnej. Mniej niż 2% dawki doustnej wydala się w postaci macierzystego leku. Farmakokinetyczna analiza populacyjna u 591 pacjentów przyjmujących produkt Tarceva jako jedyny lek wykazała, że średni całkowity klirens wynosi 4,47 l/h, a mediana okresu półtrwania wynosi 36,2 godzin. Można więc oczekiwać, że czas potrzebny do uzyskania stanu stacjonarnego stężenia w osoczu będzie wynosił około 7-8 dni.

### Farmakokinetyka w szczególnych populacjach

Na podstawie farmakokinetycznej analizy populacyjnej nie stwierdzono klinicznie istotnej zależności pomiędzy przewidywaną wartością całkowitego klirensu a wiekiem, masą ciała, płcią i grupą etniczną pacjenta. Czynniki zależne od pacjenta, które korelowały z farmakokinetyką erlotynibu, obejmowały stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy, AAG i aktualne palenie papierosów. Zwiększone stężenia bilirubiny całkowitej i AAG były związane z wolniejszym wydalaniem erlotynibu. Kliniczne znaczenie tych różnic nie jest jasne. Jednakże, u palaczy szybkość wydalania erlotynibu była większa. Potwierdzono to w badaniu farmakokinetycznym osób zdrowych niepalących i aktualnie palących papierosy, które otrzymały pojedynczą dawkę doustną 150 mg erlotynibu. Średnia geometryczna  $C_{max}$  wynosiła 1056 ng/ml u osób niepalących i 689 ng/ml u osób palących, przy średnim stosunku osób palących do niepalących wynoszącym 65,2% (95% CI: 44,3 do 95,9,  $p = 0,031$ ). Średnia geometryczna AUC<sub>0-inf</sub> wynosiła 18726 ng•h/ml wśród osób niepalących i 6718 ng•h/ml wśród osób palących, przy średnim stosunku wynoszącym 35,9% (95% CI: 23,7 do 54,3,  $p < 0,0001$ ). Średnia

geometryczna C<sub>24h</sub> wynosiła 288 ng/ml wśród osób niepalących i 34,8 ng/ml wśród osób palących, przy średnim stosunku wynoszącym 12,1% (95% CI: 4,82 do 30,2, p = 0,0001). W badaniu rejestracyjnym III fazy u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u osób aktualnie palących papierosy, średnie wartości najmniejszych stężeń leku w surowicy krwi wynosiły 0,65 µg/ml (n=16) i były one około dwukrotnie mniejsze niż u pacjentów uprzednio palących papierosy lub nigdy niepalących (1,28 µg/ml, n=108). Efektowi temu towarzyszyło zwiększenie klirensu erlotynibu o 24%. W badaniu I fazy z eskalacją dawki erlotynibu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy byli aktualnymi palaczami papierosów, na podstawie analiz farmakokinetycznych wykazano proporcjonalny wzrost średnich stężeń erlotynibu wraz ze zwiększeniem dawki produktu Tarceva ze 150 mg do maksymalnej dawki tolerowanej 300 mg. Po podaniu dawki 300 mg średnie wartości najmniejszych stężeń leku w surowicy krwi u pacjentów aktualnie palących papierosy wynosiły 1,22 µg/ml (n=17). Patrz punkty 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1.

Na podstawie wyników badań dotyczących farmakokinetyki, osobom palącym papierosy należy doradzić zaprzestanie palenia w trakcie przyjmowania produktu Tarceva, ponieważ palenie tytoniu może zmniejszać stężenie leku w osoczu.

Na podstawie wyników populacyjnej analizy dotyczącej farmakokinetyki, obecność opioidów wydaje się zwiększać ekspozycję o około 11%.

Inna farmakokinetyczna analiza populacyjna została przeprowadzona na podstawie danych dotyczących erlotynibu zebranych u 204 pacjentów z rakiem trzustki, którzy otrzymywali erlotynib wraz z gemcytabiną. Analiza ta wykazała, że czynniki wpływające na klirens erlotynibu u pacjentów w badaniu dotyczącym raka trzustki były bardzo podobne do czynników obserwowanych we wcześniejszej analizie farmakokinetycznej gdzie stosowano lek w monoterapii. Nie zidentyfikowano nowych działań zależnych od zmiennych towarzyszących. Równoczesne podawanie gemcytabiny nie wpływało na klirens osoczowy erlotynibu.

#### Dzieci i młodzież

Nie prowadzono specjalnych badań u dzieci i młodzieży.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Nie prowadzono specjalnych badań u pacjentów w podeszłym wieku.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Erlotynib jest wydalany przede wszystkim przy udziale wątroby. W grupie pacjentów z litym guzami i umiarkowaną niewydolnością wątroby (punktacja w skali Child-Pugh 7-9), średnie geometryczna AUC<sub>0-t</sub> i C<sub>max</sub> erlotynibu wynosiły odpowiednio: 27000 ng•h/ml i 805 ng/ml, w porównaniu do 29300 ng•h/ml i 1090 ng/ml w grupie pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, w tym pacjentów z pierwotnym rakiem wątroby lub przerzutami do wątroby. Pomimo, że C<sub>max</sub> było znamienne mniejsze w grupie pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby, różnica ta nie jest klinicznie istotna. Brak danych dotyczących wpływu ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę erlotynibu. W farmakokinetycznej analizie populacyjnej zwiększone stężenia całkowitej bilirubiny w surowicy wiązały się z wolniejszym wydalaniem erlotynibu.

#### Zaburzenia czynności nerek

Erlotynib i jego metabolity nie są w znaczącym stopniu wydalane przez nerki, ponieważ mniej niż 9% pojedynczej dawki jest wydalane z moczem. W farmakokinetycznej analizie populacyjnej nie stwierdzono klinicznie istotnej zależności między wydalaniem erlotynibu a klirensiem kreatyniny, ale nie ma danych dotyczących pacjentów, u których klirens kreatyniny wynosi <15 ml/min.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Działania toksyczne po podaniu wielokrotnym, obserwowane u co najmniej jednego gatunku zwierząt lub w co najmniej jednym badaniu, obejmowały zmiany w rogówce (zanik, owrzodzenie), skórze (zwyrodnienie i zapalenie mieszków włosowych, zaczerwienienie, łysienie), jajnikach (zanik), wątrobie (martwica wątroby), nerkach (martwica brodawek nerkowych i poszerzenie cewek) i

przewodzie pokarmowym (opóźnione opróżnianie żołądka i biegunka). Parametry czerwonekrwinkowe były obniżone, natomiast liczba krwinek białych, głównie granulocytów obojętnochłonnych, ulegała zwiększeniu. Stwierdzano związane z leczeniem zwiększenie aktywności ALAT, AspAT i stężenia bilirubiny we krwi. Wyniki te obserwowano przy ekspozycji na lek znacznie poniżej wartości istotnych klinicznie.

Na podstawie mechanizmu działania erlotynibu można wnioskować, że może on mieć właściwości teratogenne. Dane pochodzące z badań działania toksycznego na reprodukcję u szczurów i królików w dawkach zbliżonych do maksymalnej dawki tolerowanej i(lub) dawek toksycznych dla matki wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (embriotoksyczność u szczurów, resorpcję zarodka i działanie toksyczne na płód u królików) i rozwój (zmniejszenie wzrastania i przeżywalności potomstwa u szczurów), ale nie wykazały działania teratogennego i szkodliwego wpływu na płodność. Obserwowano to przy ekspozycji na lek na poziomie wartości istotnych klinicznie.

Erlotynib dawał negatywne wyniki w konwencjonalnych badaniach genotoksyczności. Dwuletnie badania dotyczące działania rakotwórczego z zastosowaniem erlotynibu u szczurów i myszy w dawkach nieprzekraczających dawek terapeutycznych stosowanych u ludzi, dały negatywne wyniki (do dawek dwukrotnie i dziesięciokrotnie większych, odpowiednio, na podstawie  $C_{max}$  i(lub) AUC).

Skórną reakcję fototoksyczną o niewielkim nasileniu obserwowano u szczurów po naświetlaniu promieniowaniem UV.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)  
Glikolan sodowy skrobi typu A  
Sodu laurylosiarczan  
Magnezu stearynian (E470 b)

#### Otoczka tabletki

Hydroksypropyloceluloza (E463)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol  
Hypromeloza (E464)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Produkt nie wymaga specjalnych środków ostrożności przy przechowywaniu.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister PVC zgrzewany z folią aluminiową, zawierający 30 tabletek.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 19 września 2005  
Data przedłużenia pozwolenia: 2 lipca 2010

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

15 listopada 2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.