

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ПРОДУКТА

Tarceva 150 mg film-coated tablets
Тарцева 150 мг филмирани таблетки

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-11442/01.11.15

684/25.10.05 *Миле*

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Tarceva 150 mg
Една филмирана таблетка съдържа 150 mg erlotinib (под формата на erlotinib hydrochloride).

За помощните вещества, виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки
Бели до жълтеникави, кръгли, двойно изпъкнали таблетки с надпис 'Tarceva 150' и лого, отпечатани в кафяво от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Tarceva е показан за лечение на пациенти с локално напреднал или метастазирал недребноклетъчен рак на белите дробове след неуспех на поне една схема на химиотерапевтично лечение преди това.

Когато се предписва Tarceva, трябва да се вземат предвид факторите, свързани с продължителната преживяемост.

Не е установена полза по отношение на преживяемостта или други клинически значими ефекти на лечението при пациенти с EGFR- отрицателни тумори (виж раздел 5.1).

4.2 Дозировка и метод на приложение

Лечението с Tarceva трябва да бъде наблюдавано от лекар с опит в приложението на противоракова терапия.

Препоръчаната дневна доза на Tarceva е 150 mg, приета най-малко един час преди или два часа след поемане на храна.

Когато е необходимо коригиране на дозата, тя се намалява с по 50 mg (виж раздел 4.4).

Tarceva таблетки се произвеждат с количество на активното вещество 25 mg, 100 mg и 150 mg.

Едновременното приложение на субстрати на CYP3A4 и модулатори може да наложи коригиране на дозата (виж раздел 4.5).

Чернодробно увреждане: Erlotinib се елиминира чрез чернодробен метаболизъм и билиарна екскреция. Безопасността и ефективността на erlotinib при пациенти с чернодробно увреждане не са изследвани. Поради това приложението на Tarceva при пациенти с



чернодробно увреждане трябва да става внимателно. Употребата на Tarceva при болни с тежко чернодробно увреждане не се препоръчва (виж раздел 5.2).

Бъбречно увреждане: Безопасността и ефективността на erlotinib при пациенти с бъбречно увреждане (серумен креатинин >1.5 пъти над горната граница на нормата) не са изследвани. Въз основа на данните от фармакокинетичните проучвания изглежда няма нужда от коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (виж раздел 5.2). Употребата на Tarceva при болни с тежко бъбречно увреждане не се препоръчва.

Употреба при деца: Безопасността и ефективността на erlotinib при пациенти под 18-годишна възраст не са изследвани. Употребата на Tarceva при деца не се препоръчва.

4.3 Противопоказания

Тежка свръхчувствителност към erlotinib или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Мощни индуктори на CYP3A4 може да намалят ефективността на erlotinib, а мощни инхибитори на CYP3A4 може да предизвикат повишена токсичност. Едновременното лечение с този тип лекарствени средства трябва да се избягва (виж раздел 4.5).

Пушачите трябва да се посъветват да спрат да пушат, тъй като плазмените концентрации може да са намалени (виж раздел 4.5).

Има не чести съобщения за случаи на интерстициално белодробно заболяване (ИБЗ), включително с летален изход, при пациенти, получавали Tarceva за лечение на недребноклетъчен белодробен рак (НДКБР) или други напреднали солидни тумори. По време на пилотното проучване BR.21 на НДКБР честотата на ИБЗ (0.8 %) е била същата както в групите с плацебо и Tarceva. Общата честота при пациентите, лекувани с Tarceva, във всички изследвания (включително неконтролирани проучвания и изследвания с едновременно приложение на химиотерапия) е приблизително 0.6 % в сравнение с 0.2 % при болните с плацебо. Съобщените диагнози при пациенти с подозрение за ИБЗ включват пневмонит, интерстициална пневмония, интерстициално белодробно заболяване, облитериращ бронхиолит, белодробна фиброза, синдром на остър респираторен дистрес (ARDS) и белодробна инфилтрация. Чести са замъгляващите или утежняващите фактори като едновременна или предшестваща химиотерапия, предшестващо лъчение, предшестващо паренхиматозно белодробно заболяване, метастатично белодробно заболяване или белодробни инфекции.

При пациенти, които развият остри нови и/или прогресиращи необясними белодробни симптоми като диспнея, кашлица и фебрилитет, лечението с Tarceva трябва да се преустанови до изясняване на диагнозата. Ако се диагностицира ИБЗ, лечението с Tarceva трябва да се спре и, при необходимост, да се започне подходяща терапия (виж раздел 4.8).

Диария се е появила при приблизително 50% от пациентите, лекувани с Tarceva. Умерена или тежка диария трябва да се лекува напр. с loperamide. В някои случаи може да е необходимо намаляване на дозата. По време на клиничните изпитвания дозите са намалявани с по 50 mg. Не е изследвано намаляване на дозата с по 25 mg. В случай на тежка персистираща диария, гадене, анорексия или повръщане, свързани с дехидратация,



лечението с Tarceva трябва да се преустанови и да се предприемат подходящи мерки за лечение на дехидратацията (виж раздел 4.8).

Таблетките съдържат лактоза и не трябва да се прилагат при пациенти с редките наследствени заболявания с непоносимост към галактоза, лактазна недостатъчност на Lapp или малабсорбция на глюкоза-галактоза.

Erlotinib се характеризира с намаление на разтворимостта при pH над 5. Ефектът на антиацидните средства, инхибиторите на протонната помпа и H₂ антагонистите върху резорбцията на erlotinib не са изследвани, но резорбцията може да бъде влошена, което да доведе до по-ниски плазмени нива. Трябва да се внимава, когато тези лекарствени продукти се комбинират с erlotinib.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Erlotinib е мощен инхибитор на CYP1A1 и умерен инхибитор на CYP3A4 и CYP2C8, както и мощен инхибитор на глюкуронизирането с помощта на UGT1A1 *in vitro*. Физиологичното значение на мощното инхибиране на CYP1A1 е неизвестно поради много ограничената експресия на CYP1A1 в човешките тъкани.

Ефектите на инхибиторите на CYP1A2 върху фармакокинетиката на erlotinib не са изследвани и трябва да се внимава, когато тези инхибитори се комбинират с erlotinib.

Досега не са провеждани клинични проучвания на взаимодействията със субстрат на CYP3A4. Въз основа на данни *in vitro*, комбинирането на erlotinib със субстрати на CYP3A4 трябва да се извършва внимателно. Ако се счита, че такава комбинация е необходима, трябва да се провежда внимателно клинично мониториране. По време на клиничното изпитване не е доказано повлияване на фармакокинетиката на rucitaxel, субстрат на CYP3A4/2C8, при едновременно приложение с erlotinib.

Инхибирането на глюкуронизирането може да доведе до взаимодействия с лекарствени продукти, които са субстрати на UGT1A1 и които се елиминират изключително по този път. Пациенти с ниско ниво на експресия на UGT1A1 или с генетични нарушения на глюкуронизирането (напр. болест на Gilbert) може да покажат повишени серумни концентрации на билирубин и трябва да се лекуват внимателно.

Erlotinib се метаболизира в черния дроб от чернодробните цитохроми при човека, предимно CYP3A4 и в по-малка степен от CYP1A2. Екстрахепаталният метаболизъм с помощта на CYP3A4 в червата, CYP1A1 в белите дробове, и CYP1B1 в туморната тъкан също може потенциално да допринесе за метаболитното отстраняване на erlotinib. Може да възникнат потенциални взаимодействия с лекарствените вещества, които се метаболизират от тези ензими, или са техни инхибитори или индуктори.

Мощните инхибитори на активността на CYP3A4 намаляват метаболизма на erlotinib и увеличават плазмените му концентрации. По време на клиничното изпитване едновременното приложение на erlotinib с ketoconazole (200 mg дневно перорално в продължение на 5 дни), мощен инхибитор на CYP3A4, е довело до повишаване на експозицията на erlotinib (86% на AUC и 69% на C_{max}). Поради това трябва да се внимава, когато erlotinib се комбинира с мощен инхибитор на CYP3A4, напр. азолови антимикотици (напр. ketoconazole, itraconazole, voriconazole), протеазни инхибитори, erlotinib или



clarithromycin. Ако е необходимо, дозата на erlotinib трябва да се намали, особено при поява на токсичност.

Мощните индуктори на активността на CYP3A4 засилват метаболизма на erlotinib и значимо намаляват плазмените му концентрации. По време на клиничното изпитване едновременното приложение на erlotinib и rifampicin (600 mg перорално веднъж дневно в продължение на 7 дни), мощни индуктори на CYP3A4, е довело до 69 % намаление на средната AUC на erlotinib. Клиничното значение на това наблюдение не е ясно, но ефективността може да бъде намалена. Намалена експозиция може да се наблюдава и с други индуктори, напр. phenytoin, carbamazepine, барбитурати или жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Комбинирането на тези лекарствени вещества с erlotinib трябва да става предпазливо. Когато е възможно, трябва да се има предвид алтернативно лечение без мощна индуцираща активност по отношение на CYP3A4.

По време на клиничните изпитвания има съобщения за повишение на International Normalized Ratio (INR) и събития с кървене, включително кървене от стомашно-чревния тракт, някои от които са били свързани с едновременно приложение на warfarin (виж раздел 4.8), а някои с едновременна употреба на НСПВС. Пациентите, приемащи warfarin или други антикоагуланти - кумаринови производни, трябва да се проследяват редовно за промени в протромбиновото време или INR.

Въз основа на резултатите от популационното фармакокинетично изследване, пациентите, които продължават да пушат, трябва да се насърчат да преустановят пушенето по време на приема на Tarceva, тъй като в противен случай плазмените концентрации може да се намалят.

Erlotinib е субстрат на Р-гликопротеина, преносител на активни вещества. Едновременното приложение на инхибитори на Pgp, напр. cyclosporine и verapamil, може да доведе до промени в разпределението и/или променено елиминиране на erlotinib. Последствията на това взаимодействие напр. за токсичността на ЦНС не са установени. Трябва да се внимава в такива ситуации.

Erlotinib се характеризира с намаление на разтворимостта при рН над 5. Ефектът на антиацидите, инхибиторите на протонната помпа и H2 антагонистите върху резорбцията на erlotinib не е изследван, но резорбцията може да е влошена, което може да доведе до по-ниски плазмени нива. Трябва да се внимава, когато тези лекарствени продукти се комбинират с erlotinib.

4.6 Бременност и кърмене

Няма проучвания върху бременни жени, използващи erlotinib. Изследванията при животни са показали известна репродуктивна токсичност (виж раздел 5.3). Потенциалният риск за хората е неизвестен. Жени в детородна възраст трябва да се съветват да избягват бременност, докато се лекуват с Tarceva. По време на лечението и най-малко 2 седмици след завършването му трябва да се използват адекватни контрацептивни методи. Лечението на бременни жени трябва да продължи само ако потенциалната полза за майката надхвърля риска за плода.

Не е известно дали erlotinib се екскретира с кърмата при човека. Поради потенциалната вреда за кърмачето, майките трябва да се посъветват да не кърмят, докато приемат Tarceva.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Не са провеждани изследвания на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини; приложението на erlotinib обаче не се свързва с увреждане на психическите способности.

4.8 Нежелани ефекти

Най често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) са били обрив (75 %) и диария (54 %). Повечето са били с тежест от степен 1/2 и са отзвучавали без допълнителна намеса. Обриви и диария от степен 3/4 са наблюдавани при съответно 9 % и 6 % от пациентите, лекувани с Tarceva, като са довели до преустановяване на участието в клиничното изпитване на 1 % от пациентите. Намалване на дозата поради обрив или диария се е наложило при 6 % и 1 % от пациентите съответно. В клинично изпитване BR.21 средното време до началото на обрива е било 8 дни, а до началото на диарията - 12 дни.

Нежеланите събития, възникнали по-често (≥ 3 %) при пациенти, лекувани с Tarceva, в сравнение с групата с плацебо по време на пилотното проучване BR.21, и при най-малко 10 % от пациентите в групата с Tarceva, са обобщени според общите критерии за токсичност на Националния раков институт (NCI-CTC) в Таблица 1.

Таблица 1: Много чести НЛР по време на клиничното изпитване BR.21

Степен по NCI-CTC	Erlotinib N = 485			Плацебо N = 242		
	Общо	3	4	Общо	3	4
Предпочитан термин по MedDRA	%	%	%	%	%	%
Общо пациенти с НС	99	40	22	96	36	22
<i>Инфекции и опаразитяване</i>						
Инфекция	24	4	0	15	2	0
<i>Метаболизъм и хранителни нарушения</i>						
Анорексия	52	8	1	38	5	<1
<i>Нарушения на очите</i>						
Конюнктивит	12	<1	0	2	<1	0
Сух кератоконюнктивит	12	0	0	3	0	0
<i>Респираторни, торакални и медиастинални нарушения</i>						
Диспнея	41	17	11	35	15	11
Кашлица	33	4	0	29	2	0
<i>Стомачно-чревни нарушения</i>						
Диария	54	6	<1	18	<1	0
Гадене	33	3	0	24	2	0
Повръщане	23	2	<1	19	2	0
Стоматит	17	<1	0	3	0	0
Коремна болка	11	2	<1	7	1	<1



Степен по NCI-CTC	Erlotinib N = 485			Плацебо N = 242		
	Общо	3	4	Общо	3	4
Предпочитан термин по MedDRA	%	%	%	%	%	%
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>						
Обрив	75	8	<1	17	0	0
Сърбеж	13	<1	0	5	0	0
Суха кожа	12	0	0	4	0	0
<i>Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение</i>						
Умора	52	14	4	45	16	4

Други наблюдения:

Първичната популация за изследване на безопасността е определена като 759 пациенти, лекувани с монотерапия с доза от най-малко 150 mg Tarceva по време на клинично изпитване фаза III BR.21, клинично изпитване фаза II A248-1007, и три клинични изпитвания фаза II с популация с други заболявания освен НДКБР: 248-101 (рак на яйчниците), A248-1003 (рак на главата и шията), OSI2288g (метастазирал рак на гърдата) и 242 пациенти, които са получавали плацебо в клинично изпитване BR.21. Следните чести и нечести нежелани реакции са наблюдавани при пациенти, получавали монотерапия с Tarceva като първична популация за изследване на безопасността.

Следните термини са използвани за степенуване на нежеланите ефекти по честота: много чести (>1/10); чести (>1/100, <1/10); нечести (>1/1,000, <1/100); редки (>1/10,000, <1/1000); много редки (<1/10,000), включително отделни съобщения.

Стомашино-чревни нарушения:

Чести: Кървене от стомашно-чревния тракт. По време на клиничните изпитвания някои случаи са били свързани с едновременно приложение на warfarin (виж раздел 4.5), а някои с едновременна употреба на НСПВС.

Хепато-билиарни нарушения:

Чести: Отклонения в чернодробните функционални тестове (включително повишена аланин аминотрансфераза [ALT], аспартат аминотрансфераза [AST], билирубин). Те са били предимно леки или умерени по тежест, преходни или свързани с чернодробни метастази.

Очни нарушения:

Чести: Кератит. Съобщава се един отделен случай на пациент, получавал Tarceva едновременно с химиотерапия, като усложнение с кожно-лигавично възпаление.

Респираторни, торакални и медиастинални нарушения:



Нечести: Сериозно интерстициално белодробно заболяване (ИБЗ), включително с летален изход, при пациенти, получавали Tarceva за лечение на НДКБР или други напреднали солидни тумори (виж раздел 4.4).

4.9 Предозиране

Единични перорални дози Tarceva до 1000 mg erlotinib при здрави индивиди и до 1600 mg при болни от рак са се понасяли добре. Многократно приложение на дози до 200 mg два пъти дневно при здрави индивиди са се понасяли зле само след няколко дни на приложение. Въз основа на данните от тези изследвания, при приложение на продукта в дози по-високи от препоръчаните 150 mg може да възникнат тежки нежелани събития като диария, обрив и вероятно повишена активност на чернодробните аминотрансфери . При подозрение за предозиране, лечението с Tarceva трябва да се преустанови и да се започне симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластично средство, АТС код: L01XX34

Erlotinib е инхибитор на тирозин киназата на рецептора на епидермалния растежен фактор/човешкия рецептор на епидермалния растежен фактор тип 1 (EGFR, известен и като HER1). Erlotinib мощно инхибира интрацелуларното фосфорилиране на EGFR. EGFR се експресира върху клетъчната повърхност на нормалните и раковите клетки. В неклинични модели инхибирането на фосфотирозина на EGFR води до клетъчна стаза и/или смърт.

Недребноклетъчен белодробен рак (НДКБР):

Ефективността и безопасността на Tarceva са доказани с едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване (BR.21), върху 731 пациенти с локално напреднал или метастазирал НДКБР след неуспех на поне една схема на химиотерапия. Пациентите са били рандомизирани 2:1 да получават перорално Tarceva 150 mg или плацебо веднъж дневно. Крайните точки на клиничното изпитване са включвали обща преживяемост, преживяемост без прогресиране на заболяването (ПБП), степен на отговор, продължителност на отговора, време до влошаване на симптомите, свързани с белодробния рак (кашлица, диспнея и болка), и безопасност. Първичната крайна точка е преживяемостта.

Демографските характеристики са добре балансирани между двете групи на лечение. Около две трети от пациентите са били мъже и приблизително една трета са имали в началото статус на ECOG 2, а 9 % са имали на изходно ниво статус на ECOG 3. Деведесет и три процента и 92 % от всички пациенти в групите с Tarceva и плацебо съответно, са лекувани преди това със схема на лечение, съдържаща платина, а съответно 36 % и 37 % от всички пациенти са получили преди това терапия с таксан.

Стандартизираният рисков коефициент (HR) по отношение на смърт в групата с Tarceva в сравнение с групата с плацебо е 0.73 (95 % CI, 0.60 до 0.87) (p = 0.001). Процентът на живите пациенти в месец 12 е 31.2 % и 21.5 %, за групата с Tarceva и плацебо съответно.



Средната обща преживяемост е 6.7 месеца в групата с Tarceva (95 % CI, 5.5 до 7.8 месеца) в сравнение с 4.7 месеца в групата с плацебо (95 % CI, 4.1 до 6.3 месеца).

Ефектът по отношение на общата преживяемост е изследван при различни субпопулации пациенти. Ефектът на Tarceva върху общата преживяемост е подобен при пациентите с изходен статус (ECOG) от 2-3 (HR = 0.77, CI 0.6-1.0) или 0-1 (HR = 0.73, CI 0.6-0.9), мъже (HR = 0.76, CI 0.6-0.9) или жени (HR = 0.80, CI 0.6-1.1), пациенти < 65-годишна възраст (HR = 0.75, CI 0.6-0.9) или по-възрастни пациенти (HR = 0.79, CI 0.6-1.0), пациенти с една предшестваща схема на лечение (HR = 0.76, CI 0.6-1.0) или с повече от една предшестващи схеми на лечение (HR = 0.75, CI 0.6-1.0), пациенти от бялата раса (HR = 0.79, CI 0.6-1.0) или азиатци (HR = 0.61, CI 0.4-1.0), пациенти с аденокарцином (HR = 0.71, CI 0.6-0.9) или сквамозноклетъчен карцином (HR = 0.67, CI 0.5-0.9), но не и при пациенти с други хистологични находки (HR 1.04, CI 0.7-1.5), пациенти в стадий IV на заболяването в момента на диагностицирането му (HR = 0.92, CI 0.7-1.2) или заболяване < стадий IV в момента на диагностицирането му (HR = 0.65, CI 0.5-0.8). Пациентите, които никога не са пушили, са получили много по-голяма полза от лечението с erlotinib (HR на преживяемост = 0.42, CI 0.28-0.64) в сравнение с настоящи или бивши пушачи (HR = 0.87, CI 0.71-1.05).

При 45 % от пациентите с известен статус на експресия на EGFR рисковият коефициент е 0.68 (CI 0.49-0.94) при пациентите с EGFR-положителни тумори и 0.93 (CI 0.63-1.36) при пациентите с EGFR-отрицателни тумори (определени чрез IHC при използване на EGFR pharmDx kit, като за EGFR-отрицателни се определят тумори с под 10% оцветени туморни клетки). При останалите 55 % от пациентите с неизвестен статус на експресия на EGFR рисковият коефициент е 0.77 (CI 0.61-0.98).

Средната ПБП е 9.7 седмици в групата с Tarceva (95 % CI, 8.4 до 12.4 седмици) в сравнение с 8.0 седмици в групата с плацебо (95 % CI, 7.9 до 8.1 седмици).

Степента на обективен отговор по RECIST в групата с Tarceva е 8.9 % (95 % CI, 6.4 до 12.0).

Първите 330 пациенти са оценявани централно (степен на отговор 6.2 %); 401 пациенти са оценявани от изследователите (степен на отговор 11.2 %).

Средната продължителност на отговора е 34.3 седмици, вариращи от 9.7 до 57.6+ седмици. Процентът на пациенти с пълен отговор, частичен отговор или стабилно заболяване е 44.0 % и 27.5 %, съответно за групите с Tarceva и плацебо (p = 0.004).

Полза по отношение на преживяемостта с Tarceva е установена и при пациенти, които не са постигнали обективен туморен отговор (по RECIST). Това личи от рисковия коефициент за смъртност от 0.82 (95% CI, 0.68 до 0.99) при пациентите, чийто най-добър отговор е бил стабилизиране или прогресиране на заболяването.

Приложението на Tarceva е било от полза по отношение на симптоматиката, като е довело до значително удължаване на времето до влошаване на кашлицата, диспнеята и болката в сравнение с плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция: След перорално приложение, максимални плазмени нива на erlotinib се получават приблизително 4 часа след приема. Проучване при нормални здрави доброволци



е показало абсолютна бионаличност от 59 %. Експозицията след перорално приложение може да се увеличи от храната.

Разпределение: Erlotinib има среден видим обем на разпределение от 232 l и се разпределя в туморните тъкани при хората. В едно проучване върху 4 пациенти (3 с недребноклетъчен белодробен рак [НДКБР] и 1 с рак на ларинкса), получавали перорално 150 mg дневно Тагсева, туморните проби при оперативното отстраняване на ден 9 от лечението са показали средни концентрации на erlotinib в тумора 1,185 ng/g тъкан. Това отговаря на общо средно 63 % (граница 5-161 %) от максималните плазмени концентрации в равновесно състояние. Първичните активни метаболити са присъствали в тумора в средни концентрации 160 ng/g тъкан, което отговаря на общо средно 113 % (граница 88-130 %) от максималните плазмени концентрации в равновесно състояние. Свързването с плазмените протеини е приблизително 95 %. Erlotinib се свързва със серумния албумин и с алфа-1 кисел гликопротеин (AAG).

Метаболизъм: При човека erlotinib се метаболизира в черния дроб от чернодробните цитохроми, предимно CYP3A4 и в по-малка степен от CYP1A2. Възможно е екстрахепаталният метаболизъм с помощта на CYP3A4 в червата, CYP1A1 в белите дробове, и IB1 в туморната тъкан да допринесе за метаболитното елиминиране на erlotinib.

Идентифицирани са три основни метаболитни пътища: 1) O-деметиране на всяка странична верига или и на двете, последвано от окисление до карбоксилни киселини; 2) окисление на ацетиленовата група, последвано от хидролиза до арил карбоксилна киселина; и 3) ароматно хидроксилиране на фенил-ацетиленовата група. Първичните метаболити OSI-420 и OSI-413 на erlotinib, получени при O-деметиране на всяка странична верига, са имали активност, сравнима с erlotinib при предклиничните опити *in vitro* и при туморни модели *in vivo*. Те присъстват в плазмата с нива <10 % от тези на erlotinib и показват подобни фармакокинетични свойства като erlotinib.

Елиминиране: Erlotinib се екскретира предимно под формата на метаболити чрез фекалиите (>90 %), като само малко количество се елиминира през бъбреците (приблизително 9 %) от пероралната доза. Под 2 % от перорално приложената доза се екскретира в непроменен вид. Популяционен фармакокинетичен анализ на 591 пациенти, получаващи само Тагсева, показва среден видим клирънс от 4.47 l/час със среден полуживот от 36.2 часа. Поради това може да се очаква, че времето за достигане на равновесна плазмена концентрация ще бъде приблизително 7-8 дни.

Фармакокинетика при специални популации:

Въз основа на популяционния фармакокинетичен анализ не е наблюдавана клинично значима връзка между очаквания видим клирънс и възрастта, телесното тегло, пола и етническата принадлежност на пациентите. Факторите, които са корелирали с фармакокинетиката на erlotinib, са били общ серумен билирубин, AAG и тютюнопушене в момента. Повишените серумни концентрации на общия билирубин и концентрациите на AAG са били свързани с намален клирънс на erlotinib. Клиничното значение на тези разлики е неясно. Пушачите обаче са имали увеличен клирънс на erlotinib.

Въз основа на резултатите от популяционното фармакокинетично изпитване пушачите трябва да се посъветват да преустановят пушенето, докато се лекуват с Тагсева, тъй като в противен случай плазмените концентрации може да се намалят.



Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ наличието на опиат изглежда увеличава експозицията с около 11 %.

Не са провеждани специфични изследвания при деца и пациенти в напреднала възраст.

Чернодробно увреждане: Erlotinib се елиминира предимно чрез черния дроб. Засега няма данни относно влиянието на чернодробна дисфункция и/или метастази в черния дроб върху фармакокинетиката на erlotinib. При популационния фармакокинетичен анализ повишените серумни концентрации на общия билирубин са били свързани с по-бавна скорост на клирънс на erlotinib.

Бъбречно увреждане: Erlotinib и неговите метаболити не се екскретират в значително количество през бъбреците, като под 9 % от еднократната доза се екскретира с урината. При популационния фармакокинетичен анализ не е наблюдавана клинично значима връзка между клирънс на erlotinib и креатининовия клирънс, но няма данни за пациенти с креатининов клирънс <15 ml/min.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ефектите при хронично третиране, наблюдавани при най-малко един животински вид или изследване, включват ефекти върху роговицата (атрофия, улцерация), кожата (фоликуларна дегенерация и възпаление, зачервяване и алоpecia), яйчниците (атрофия), черния дроб (чернодробна некроза), бъбреците (бъбречна папиларна некроза и дилатация на тубулите) и на стомашно-чревния тракт (забавено изпразване на стомаха и диария). Броят на червените кръвни клетки е бил намален, а на белите кръвни клетки, предимно неутрофилите – увеличен. Наблюдавано е повишение на ALT, AST и билирубин, свързано с третирането. Тези находки са наблюдавани при експозиции доста под клинично значимата.

От начина на действие на erlotinib може да се заключи, че той може да бъде потенциален тератоген. Данни от тестовете за репродуктивна токсичност върху плъхове и зайци в дози, близки до максимално поносимите и/или дози, токсични за майката, са показали репродуктивна токсичност (ембриотоксичност при плъхове, ембрионални резорбции и фетотоксичност при плъхове) и увреждане на развитието (намаление на растежа на малките и на преживяемостта при плъхове), но продуктът няма тератогенен ефект и не уврежда фертилитета. Тези находки са наблюдавани при клинично значима експозиция.

Erlotinib няма генотоксичен ефект при изследване с конвенционалните тестове. Не са провеждани изследвания за канцерогенност.

При плъхове е наблюдавана лека фототоксична кожна реакция след облъчване с UV лъчи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Lactose monohydrate

Cellulose, microcrystalline (E460)

Sodium starch glycolate Type A



Sodium laurilsulfate
Magnesium stearate (E470 b)

Обвивка на таблетката:
Hydroxypropyl cellulose (E463)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Hypromellose (E464)

Кафяво печатарско мастило:
Shellac (E904)
Iron oxide yellow (E172)
Iron oxide black (E172)
Iron oxide red (E172)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Този лекарствен продукт не се нуждае от специални условия на съхранение.

6.5 Естество и съдържание на опаковката

PVC блистери, запечатани с алуминиево фолио, съдържащи 30 таблетки.

6.6 Указания за употреба и работа с продукта

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

РОШ България ЕООД, ул. "Бяло поле" 16, 1618 София, България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

